



Université Mohamed Khider de Biskra

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département des sciences de la Matière

MÉMOIRE DE MASTER

Sciences de la Matière

Filière Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Présenté et soutenu par :

NOUHA SAFA

Le : 11/06/2024

Etude QSAR d'une série de benzimidazole à intérêt pharmaceutique.

Jury :

FARHATI Samiha	MAA	Université Med Khider Biskra	Présidente
AGGOUN Siham	MAA	Université Med Khider Biskra	Rapporteur
ALMI Iman	MCB	Université Med Khider Biskra	Examineur

Année universitaire :2023/2024

Dédicaces

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

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

A mes chères sœurs samira et asma et sihem , pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mes études, Souad , Soumia , Dounia , kalthoum , Rayen , Mereym, Razika ,Houda ,Intisar, Soulef, Latifa, Souad, Marconda,

A toute ma famille NOUHA et BENDANIA , pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible.

Merci d'être toujours là pour moi.

Remercîment

Je voudrais remercier ma encadrant professeur **AGGOUN SIHEM** pour avoir accepté de mon encadrement et de diriger, pour mon soutien, ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'elle j'ai accordé pour la réalisation de ce travail.

Je la remercie profondément pour ses judicieux conseils, son compréhension, sa patience et sa politesse incomparable, grâce à elle on a acquis une bonne formation. On tient particulièrement à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger ce modeste travail et en être les examinateurs de ce mémoire de Master.

Docteur **FARHATI SAMIHA**, d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider ce jury de mémoire de master. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Docteur **ALMI IMEN** d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur d'examiner ce travail de master. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

Liste des abréviations

RSA	Relation Structure-Activité
MM	Mécanique Moléculaire
VDW	Van Der Waals
AMBER	Assisted Model Building and Energy Refinement (Modélisation assistée et raffinement énergétique)
CHARMM	Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics (Chimie à Harvard Macromolecular Mechanics)
OLPS	Optimized Parameters for Liquid Simulations (Paramètres optimisés pour les simulations liquides)
MQ	Mécanique Quantique
LACO	Approximation par Combinaison Linéaire d'Orbitales
DFT	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
CNDO	Complete Neglect of Differential overlap (négligence totale du chevauchement différentiel)
AM1	Austin Model 1 (Austin Modèle 1)
NDDO	Neglect of Diatomic Differential Overlap (négligence du chevauchement différentiel diatomique)
PM3	Parametrized Model 3 (Modèle paramétré 3)
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion
MLR	La Régression Linéaire Multiple
HBD	Hydrogen Bond Donor (Donateur de liaison hydrogène.)
HBA	Hydrogen Bond Acceptor (Accepteur de liaison hydrogène)
RM	Refractivity Molaire
Pol	Polarisabilité
HE	Energie d'Hydratation
PIC50	Log Inhibiteur Concentration of 50%
PRESS	Somme des carrés des erreurs de prédiction
SPRESS	La capacité prédictive des modèles est évaluée par l'erreur de racine carrée moyenne
SSE	Erreur de somme des carrés
SSY	Somme des carrés des distances des valeurs observées
3D, 2D, 1D	Trois dimensions, deux dimensions, une dimension
ABS%	Le pourcentage d'Absorption
LE	Efficacité de Ligand
LLE	Efficacité Lipophile de Ligand
MESP	Le Potentiel Electrostatique Moléculaire de Surface

Liste des figures

Chapitre I: Généralité de benzimidazole et les activités que les dérivés benzimidazole.

Figure I.1 : La numérotation de l'imidazole et Benzimidazole.

Figure I.2 : Les formes tautomères de benzimidazole .

Figure I.3 : Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles .

Figure I.4 : Synthèse de N-chloro d'amidine .

Figure I.5 : Synthèse de 2-alkyle benzimidazoles .

Figure I.6 : Synthèse de 2-phényl benzimidazole .

Figure I.7 : Synthèse du 2-benzimidazole quinoxaline .

Figure I.8 : Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones .

Figure I.9 : Synthèse de 2-aryl-3- (1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-dimethoxyquinolines .

Figure I.10 : Synthèse des anilino benzimidazoles .

Figure I.11 : Synthèse de 6-hydroxy-(1,3,4)thiadiazolo(2,3-b) benzimidazoles .

Figure I.12 : Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole .

Figure I.13 : Synthèse de alkylbenzimidazoles .

Figure I.14 : Structures du Flubendazole et du Triclabendazole .

Figure I.15 : Structures de Benzimidazolyl-chalcones et de 2-thiobenzimidazoles à visée anthelminthique .

Figure I.16 : Structure chimique du Chlormidazole .

Figure I.17 : Dérivés du benzimidazole à visée anticandidosique .

Figure I.18 : Dérivés du 2-thiobenzylbenzimidazole à visée anticandidosique .

Figure I.19 : Dérivés du 2-phénylbenzimidazole antibactériens .

Figure I.20 : Benzimidazoles antibactériens substitués en position 2.

Figure I.21 : Dérivés bis-mercapto-benzimidazoles antibactériens.

Figure I.22 : Structures chimiques des halogénobenzimidazoles antituberculeux.

Figure I.23 : Dérivé 2-aryl-N-cinnamoylbenzimidazoles antituberculeux.

Figure I.24 : Dérivés benzimidazolés 2-pyridinyle et 2-méthylpyrrole antiviraux.

Figure I.25 : Analogues des 5-carboxamide benzimidazoles antiviraux.

Figure I.26 : Structure chimique des 2-[(4-diarylméthoxy) phényl] benzimidazoles antiviraux

Chapitre II: Modélisation Moléculaire.

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

Figure II.2 : Modèle d'étude quantitative des relations structure/activité (QSAR).

Figure II.3 : Les descripteurs moléculaires .

Figure II.4 : Méthodologie QSAR.

Chapitre III : Etude Quantitative Des Relations Structure-Activité (QSAR).

Figure III.1 : Benzimidazole.

Figure III.2 : Surfaces frontières pour HOMO et LUMO

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

Figure III.4 : Courbe de régression linéaire des calculées par le niveau B3LYP/6-31G .

Liste des tableaux

Chapitre I: Généralité de benzimidazole et les activités que les dérivés benzimidazole

Tableau I.1 : Hydrosolubilité comparée de quelques benzimidazoles.

Chapitre III: Etude Quantitative Des Relations Structure-Activité (QSAR)

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

Tableau III.2 : Structures des dérivés benzimidazole étudiés.

Tableau III.3 : Paramètres QSAR des dérivés de benzimidazole .

Tableau III.4 : Valeurs de HOMO, LUMO et Δ EHOMO–LUMO des composés étudiés.

Tableau III.5 : Les Règles De Lipinski Des Dérivés De Benzimidazole .

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

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

Tableau III.8 : ELL pour les dérivés de Benzimidazole.

Tableau III.9 : Les Descripteurs Sélectionnés Pour Le Modèle MLR.

Tableau III.10 : Les paramètres de validation croisée.

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

Sommaire

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Recherche bibliographique	4
I.1.Introduction.....	5
I.2.Généralités sur la benzimidazole	5
I.2.1. Les tendances actuelles dans les dérivés de benzimidazole	6
I.2.2. Procédés pour la synthèse de dérivés de benzimidazole	7
I .2.2.1. Synthèse du 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles.....	7
I .2.2.2.Synthèse du 2-benzimidazolyle quinoxaline.....	8
I .2.2.3. Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones.....	8
I .2.2.4. Synthèse de 2-aryl-3- (1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-dimethoxyquinolines	9
I .2.2.5. Synthèse des anilino benzimidazoles	9
I .2.2.6. Synthèse de 6-hydroxy-(1,3,4)thiadiazolo(2,3-b) benzimidazoles	10
I .2.2.7. Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole	10
I .2.2.8. Synthèse de alkylbenzimidazoles.....	11
I.2.3. Activité biologique des dérivés du benzimidazole.....	11
I.2.3.1. Activités antiparasitaire	11
I.2.3.2. Activités antifongiques	12
I.2.3.3. Activités antibactériennes.....	13
I.2.3.4. Activités antivirales	15
I.2.3.5. Activités antiulcéreuses	16
I.2.3.6. Activités anti-inflammatoires	17
I.2.3.7. Activités antitumorales	18
I.2.3.8. Activités antidiabétiques.....	19
I.3.Proprietes Physiques Et Chimiques Des Benzimidazoles.....	20
I.3.1. Caracteres Physiques	20
I .3.2.Solubilite	20
I.3.3. Propriétés Chimiques	21
Références	
Chapitre II : Modélisation Moléculaire.....	29
II.1. Introduction	30
II.2. La modélisation moléculaire	30
II.2.1. Les méthodes de la modélisation moléculaire.....	30
II.2.2.1. La mécanique quantique	30
II.2.2.1.1.Approximations LCAO	31
II.2.2.1.2.Opérateur hamiltonien.....	33
II.2.2.1.3.Approximation de Born-Oppenheimer.....	34
II.2.2.1.4. La Fonction D'onde.....	34
II.2.2.2. La mécanique moléculaire (MM)	35
II.2.2.1. Principe de MM.....	35
II.2.2.2. Domaines d'application de la mécanique moléculaire	36
II.2.2.3. Les différentes énergies	36
II.2.2.4. Quelques champs de force populaire	38
II.2.3. Méthode dynamique moléculaire	39
II.2.3.1. Les méthodes (QSAR).....	39
II.2.3.1.1.Définition.....	39
II.2.3.1.2.Principe de QSAR	40
II.2.3.1.3.Méthodologie générale d'une étude QSAR.....	40
1) Elaborer le modèle	40
2) Validation du modèle	40
3) Détermination du domaine d'applicabilité du modèle.....	41
3).1. Elaboration du modèle QSAR.....	41

3).1.a- Base de données.....	41
3).1.b Descripteur moléculaire	41
3).2. Descripteurs théoriques	41
II.2.1- Descripteurs empiriques (physico-chimique).....	42
II.2.2- La régression linéaire multiple	43
II.2.3- La régression non linéaire multiple	44
II.2.4- La régression des moindres carrés partiels.....	44
II.2.5- Surface moléculaire (SAG)	44
II.2.6- Volume moléculaire (V).....	45
II.2.7- La réfractivité molaire.....	45
II.2.8- La polarisabilité	45
II.2.9- Energie d'hydratation	45
II.3. Modèles statistiques.....	45
II.4. Domaine d'application.....	46

Références

Chapitre III : Etude Quantitative Des Relations Structure-Activité (QSAR).

III.1.Introduction	54
III.2.La géométrie moléculaire	54
III.1.1. Orbitales moléculaires frontières.....	55
III.1.3. Les charges de Mulliken.....	56
III.1.4. Le potentiel électrostatique moléculaire de surface (MESP)	56
III.3. Étude QSAR à l'aide de descripteurs moléculaires théoriques des dérivés Benzimidazole	57
III.3.1. Méthodologie	57
III.3.1.1. Base de données	57
III.3.1.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calcul.....	57
III.3.3. Structures chimiques des dérivés de benzimidazole	58
III.4.Etude des paramètres amphiphiliques de la série de benzimidazole	61
III.4.1. Drug likeness.....	63
III.4.2. Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski	64
III.4.3. Les règles de Veber	66
III.4.4. Efficacité de ligand « LE ».....	67
III.4.5. Efficacité lipophylique de ligand (LLE).....	69
III.5.Développement des modèles QSAR.....	70
III.5.1. Equation de quelques paramètres statistique.....	72
III.5.2. Validation d'un model.....	73
III.5.3. Les erreurs de prédiction (PE).....	74
Références	
Conclusion générale	82

Introduction Générale

Introduction générale

La chimie hétérocyclique est présente dans tous les domaines industriels, et pourtant peu d'ouvrages français lui sont consacrés [1]. Les structures principalement azotées sont présentes dans des composés naturels d'origine végétale, animale ou synthétique, et appartiennent aux différentes classes de composés hétérocycliques [2].

Les composés hétérocycliques sont des matériaux organiques essentiels qui jouent un rôle essentiel dans la fabrication d'autres composés organiques, tels que les médicaments. La chimie des composés hétérocycliques est extrêmement complexe car ils sont très complexes. Ils renferment des hétéroatomes, ce qui leur confère une grande variété de caractéristiques. En plus de jouer un rôle crucial dans la vie de l'homme, les composés hétérocycliques jouent un rôle essentiel dans de nombreuses applications, comme la médecine et l'agriculture, ainsi que dans la fabrication d'autres composés organiques et polymères, ainsi que dans différentes applications industrielles. On utilise également de nombreux composés hétérocycliques comme médicament, tels que des hypnotiques, des anticonvulsivants, des antitumoraux, des antihistaminiques, des antiseptiques et des antiviraux [3,4].

Le benzimidazole est un composé organique hétérocyclique aromatique blanc. Le cycle benzénique aromatique est créé par la combinaison du cycle imidazole aromatique hétérocyclique. Il est également connu sous les noms de 1H-1,3-benzimidazole et 1H-benzo[d]imidazole, et sa formule de base est $C_7H_6N_2$ [5]. Au fil des dernières décennies, le composé benzimidazole a suscité l'intérêt des chercheurs dans le domaine de la recherche et de l'application en raison de ses propriétés distinctives, de ses applications biologiques bien établies et de ses nombreuses propriétés médicinales importantes. Le N-ribosyl-diméthyl benzimidazole est l'une des formes les plus significatives de benzimidazole présentes dans la nature, car il joue un rôle crucial dans la coordination avec le cobalt, un composant de la vitamine B12 [6]. Le benzimidazole possède de nombreuses propriétés biologiques essentielles, telles qu'une action antihistaminique, antifongique, une action antimicrobienne, antivirale, anti-inflammatoire, antioxydante, antiulcéreuse et anticancéreuse, entre autres. C'est pourquoi un grand nombre de chercheurs cherchent à développer des dérivés du benzimidazole [7,8].

QSAR est une étude semi-empiriques . Leur pouvoir prédictif et leur domaine d'application dépendent de la composition du jeu d'apprentissage utilisé pour

calibrer le modèle. Un modèle QSAR parfait ne pourra donc pas permettre une prédiction pour toute sorte de substance et avec un niveau de précision supérieure à celui de la méthode expérimentale qui a généré les données du jeu d'apprentissage. La nécessité d'avoir accès à des bases de données de qualité, qui contiennent une proportion comparable de substances toxiques et inoffensives, est

donc primordiale pour le développement de modèles QSAR ayant une bonne spécificité et sensibilité [9].

- **Le premier chapitre:** présent une généralité sur le benzimidazole , Généralités sur les activités biologiques des dérivés du benzimidazole
- **Le deuxième chapitre :** est un rappel sur les différents notions et méthodologies de base de la chimie computationnelle, introduction aux méthodes QSAR et les méthodes statistiques utilisées pour obtenir les modèles.
- **Le troisième chapitre :** Une analyse quantitative des liens entre la structure et l'activité d'une série Il y a 25 dérivés de Benzimidazole. Nous exposons la démarche de l'étude QSAR ainsi que les définitions des techniques statistiques employées.

Finalement, nous terminons notre travail par une **conclusion générale**.

Références

- [1] Joule, J. A., & Mills, K. (2012). *Heterocyclic chemistry at a glance*. John Wiley & Sons.
- [2] Gupta, R. R., Kumar, M., Gupta, V., Gupta, R. R., Kumar, M., & Gupta, V. (1998). Nonaromatic Heterocycles. *Heterocyclic Chemistry: Volume I: Principles, Three-and Four-Membered Heterocycles*, 105-157.
- [3] Gomtsyan, A. (2012). Heterocycles in drugs and drug discovery. *Chemistry of heterocyclic compounds*, 48, 7-10.
- [4] Ibrahim, W. A., Farhan, M. A., & Abdulateef, M. H. (2020). Synthesis and evaluation of biological activity of some newsalicylic acid derivatives. *Biochem. Cell. Arch*, 20(9), 3727- 3732.
- [5] Grimmett, M. R. (1997). *Imidazole and benzimidazole synthesis*. Academic press.
- [6] Walia, R., Hedaitullah, M., Naaz, S. F., Iqbal, K., & Lamba, H. S. (2011). Benzimidazole derivatives—an overview. *Int. J. Res. Pharm. Chem*, 1(3), 565-74.
- [7] Luo, Y., Yao, J. P., Yang, L., Feng, C. L., Tang, W., Wang, G. F., ... & Lu, W. (2011). Synthesis and Anti-Hepatitis B Virus Activity of a Novel Class of Thiazolylbenzimidazole Derivatives. *Archiv der Pharmazie*, 344(2), 78-83.
- [8] Palit, R., Kumar, R., Saraswat, N., Wal, A., & Upadhyaya, P. (2017). Benzimidazole: an overview. *Int. J. Res. Ayurveda Pharm*, 7, 68-73.
- [9] Mombelli, E. (2008). *La modélisation qSAR*. Rapport Scientifique INERIS, 2007, 36-37.

Chapitre I :

Recherche Bibliographique

I.1. Introduction

Le benzimidazole c'est un hétérocycle diazoté joue un rôle essentiel en tant que pharmacophore dans la recherche de molécules qui ont des activités thérapeutiques significatives [1,2].

Effectivement, il possède une multitude de propriétés biologiques confirmées, telles que des propriétés fongicides, bactéricides, anti-inflammatoires, analgésiques, antihypertenseurs, antiulcéreux, antihistaminiques, anticancéreux, etc [3,4].

De plus, dans le cadre de nos recherches sur de nouveaux médicaments anti-infectieux, nous avons examiné le noyau benzimidazole, en particulier lorsqu'il est activé par un thiol en position 2.

2-thiobenzimidazole. À l'heure actuelle, le Triclabendazole reste le seul composant utilisé dans le domaine de la thérapeutique pour cette série chimique. La nature de son action anthelminthique est trématocide plutôt que nématocide ou cestocide, comme la plupart des benzimidazoles anthelminthiques. Actuellement, cette particularité du Triclabendazole explique les études pharmacochimiques approfondies sur son profil chimique pour élargir son champ d'action.

En outre, les recherches sur la relation entre la structure et les activités en série des benzimidazolés nous ont conduit à examiner l'impact de la formation d'un troisième cycle associé au benzimidazole ainsi que de la présence de la chaîne α , β - insaturée d'un type de propénone.

I.2. Généralités sur la benzimidazole

Le noyau phényle des benzimidazoles est fusionné avec un cycle imidazole. Dans l'année 1859, Debus [5] a fait la découverte du noyau Imidazole (1) en réagissant avec l'ammoniac. Le système hétérocyclique de l'imidazole est constitué de cinq chaînes. avec un groupe imino ainsi qu'un atome d'azote tertiaire [6], qui se trouvent respectivement aux positions 1 et 3.

Par conséquent, on appelle benzimidazole le système cyclique où le noyau benzénique est fusionné sur les positions 4,5- cycle imidazole (2). Les positions variées sur la bague de benzimidazole sont numérotées de la manière suivante (**Figure.I.1**)



Figure.I.1. La numérotation de l'imidazole et Benzimidazole .

Benzimidazole possédant un hydrogène imino libre et azote tertiaire sont des systèmes tautomères (3) et (4). Les deux formes tautomères possibles de la benzimidazole sont identiques.

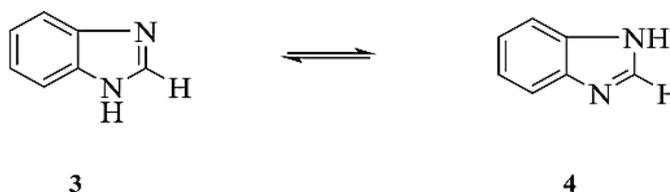


Figure.I.2. Les formes tautomères de benzimidazole .

L'industrie pharmaceutique explore les dérivés du benzimidazole et les a également découverts dans différents produits thérapeutiques tels que les anti-ulcères, les antihypertenseurs, les antiviraux, les antifongiques, les anticancéreux et les anti-histaminiques [7]. Par ailleurs, ces dérivés de benzimidazole sont combinés avec d'autres hétérocycles tels que le pyrazole, le thiadiazole, le triazole, le thiazole, la coumarine et les fragments de 2- d'azétidinone qui ont démontré différentes activités pharmacologiques [8,9] (**FigureI.2**) .

I.2.1. Les tendances actuelles dans les dérivés de benzimidazole

De manière traditionnelle, les benzimidazoles ont été généralement fabriqués en réaction avec des acides carboxyliques, dans des conditions de déshydratation réactionnelle sévères, en utilisant des acides forts comme l'acide [10]. Cependant, l'emploi de réactifs plus doux, notamment les acides de Lewi [11], les argiles inorganiques ou les acides minéraux [12,13], a amélioré à la fois la performance et la pureté de cette réaction [14].

En revanche, la production du noyau benzimidazole nécessite un oxydant réactif pour la synthèse des benzimidazoles en condensant le 1,2-diaminobenzène avec des aldéhydes.

Diverses substances oxydantes, comme le nitrobenzène, la benzoquinone, le méta bisulfite de sodium, l'oxyde mercurique, le tétra-acétate de plomb, l'iode, l'acétate de cuivre (II), les

sulfonates d'indium par fluor octane et les sulfonates d'ytterbium par fluor octane, ont été employés dans cette étude [15].

En outre, il est possible de produire différents benzimidazoles en combinant des 1,2-diaminobenzènes avec des dérivés d'acides carboxyliques tels que les nitriles, les ortho-esters, le carboximate, les anhydrides ou les lactones [6].

I.2.2. Procédés pour la synthèse de dérivés de benzimidazole

I.2.2.1. Synthèse du 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles

L'o-phénylènediamine (5) (1 éq), l'acide nécessaire (6) (1.5 éq) et 20 ml d'acide chlorhydrique sont mis à ébullition sur un porté à ébullition pendant une durée de 30 à 40 minutes [17]. Par la suite, la solution est neutralisée en utilisant de l'ammoniaque, ce qui permet de dissoudre les benzimidazoles correspondant au 2-alkyle ou à l'aryle (7) (Figure.I.3).

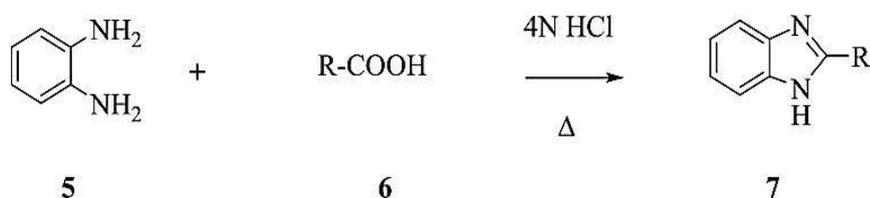


Figure.I.3. Synthèse de 2-alkyle ou aryle de benzimidazoles.

Où R représente des substances formiques, acétiques, lactiques, glycoliques, mandéliques, benzoïques, etc. a donné des résultats remarquables [18]. L'identification du N-chloro d'amidine (9) a été réalisée en tant qu'intermédiaire discret (Figure.I.4).

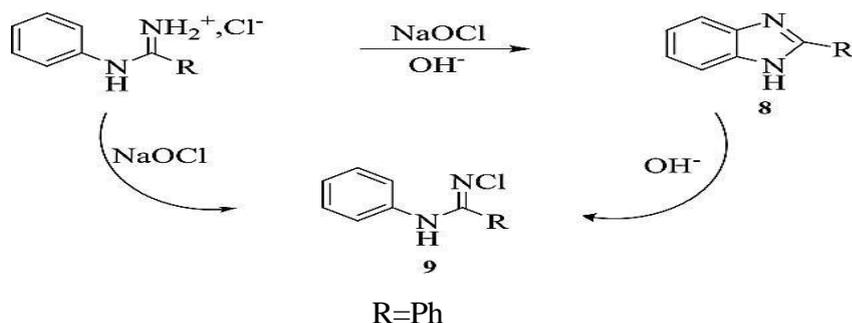


Figure.I.4. Synthèse de N-chloro d'amidine.

Séka ainsi que Muller, Les 2-alkylebenzimidazoles semblent représenter la plus grande opportunité parmi les divers dérivés d'acides gras mentionnés dans la littérature [19,20] pour la caractérisation des acides organiques.

Un mélange d'acide gras (10) et d'o-phénylènediamine (5) a été chauffé pour obtenir les 2-alkyle benzimidazoles (11). Les composés reçus présentent une plage de point de fusion assez étendue (Figure.I.5).



Où **R** = chaîne acides gras

Figure.I.5. Synthèse de 2-alkyle benzimidazoles.

La décomposition thermique de la amidrazoneylid (12) donne un rendement de 85% de 2-phényl benzimidazole (13) [21] (Figure.I.6).

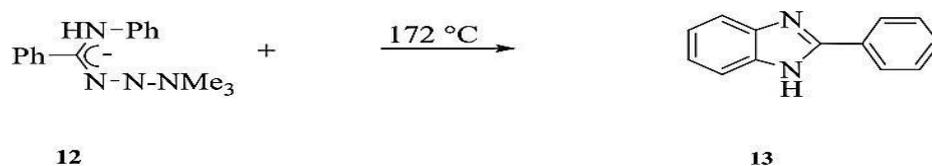


Figure.I.6. Synthèse de 2-phényl benzimidazole.

I .2.2.2.Synthèse du 2-benzimidazole quinoxaline

En utilisant la contraction de l'anneau de romane des 2-ones de 3-aroyle-3-alcanoyl quinoxaline (14) avec des o-phényldiamines (5), Mamedov et ses collègues ont développé une méthode extrêmement efficace et polyvalente pour la production de 2-benzimidazole quinoxaline (15) [22] (Figure.I.7) .

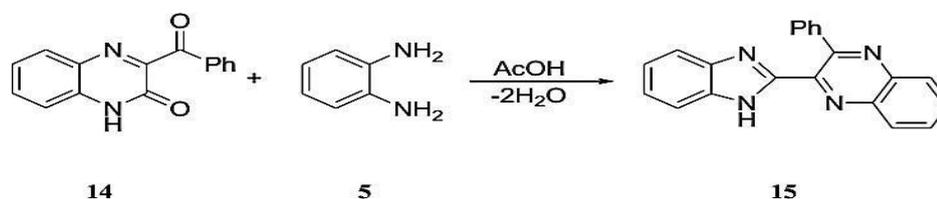


Figure.I.7. Synthèse du 2-benzimidazole quinoxaline.

I .2.2.3. Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones

En combinant des sels de diazonium avec le méthane 1,1-bis (1-éthoxycarbonyl-benzimidazol-2-yl), Jakub Styskala et ses collaborateurs ont obtenu des dérivés de 1,2,4-triazino[4,5-a] benzimidazol-1-one (20 et 21) qui peuvent être facilement cyclés [23] (Figure.I.8) .

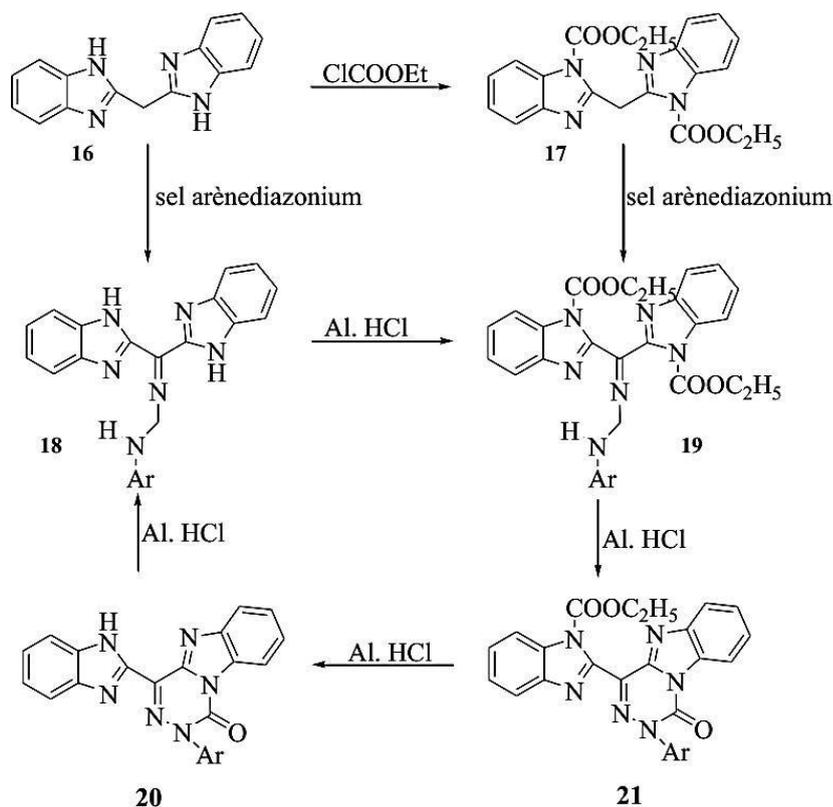


Figure.I.8. Synthèse du 1,2,4-triazino [4,5-a] benzimidazole-1-ones.

I.2.2.4. Synthèse de 2-aryl-3- (1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-diméthoxyquinolines

La réaction de cyclo-condensation de p-(diméthylamino) benzaldéhyde (22) a été observée par Dzvinchuk et ses collègues (22) avec du 3,5-diméthoxyaniline (23) et des 2- phénacyle-1H-benzimidazoles (24), ce qui a donné le 2-aryl-3-(1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-diméthoxyquinoléines (25).

La réaction est de type Hantzsch se produit dans le reflux de l'acide acétique et est accompagné par aromatisation de 1,4-dihydroquinolines formé par la perte de N,Ndimethylaniline [24] (Figure.I.9).

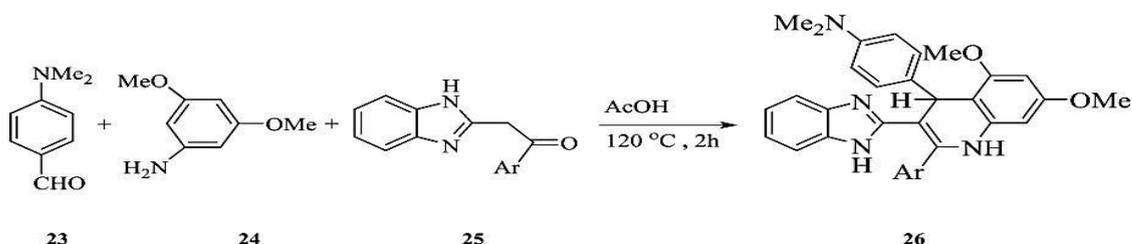


Figure.I.9. Synthèse de 2-aryl-3- (1H-benzimidazol-2-yl) -5,7-diméthoxyquinolines.

I.2.2.5. Synthèse des anilino benzimidazoles

Selon les recherches de Takahashi et Kano, la réaction de cyclo-addition 1,3-dipolaires de l'isocyanate de phényle (28) ou de l'isothiocyanate de phényle (29) avec le 1-méthyl

benzimidazole-3-oxyde (27) a donné naissance aux correspondants anilino-benzimidazoles (31), avec la perte de dioxyde de carbone ou de carbonoxy sulfure de l'intermédiaire (32) [25] (Figure.I.10).

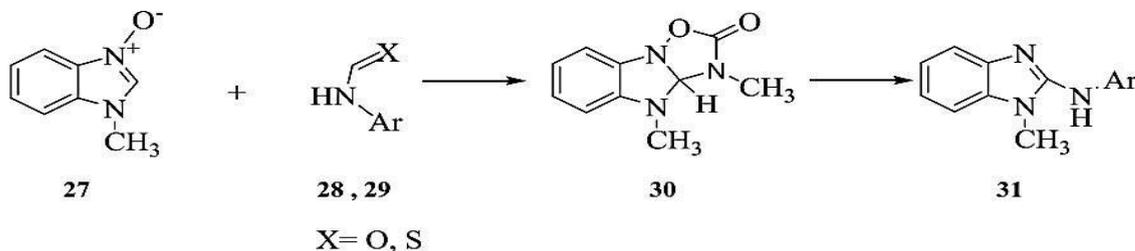


Figure.I.10. Synthèse des anilino benzimidazoles .

I .2.2.6. Synthèse de 6-hydroxy-(1,3,4)thiadiazolo(2,3-b) benzimidazoles

Les réactions des 2-aminothiadiazoles avec des composés carbonylés ont été analysées par Saxena et Soni. La synthèse de 6-hydroxy- (1,3,4)- thiadiazolo [2,3-b] benzimidazoles (34) a été rapportée par ces auteurs en combinant la p-benzoquinone (32) avec des 2- aminothiadiazoles(33), comme le montre la figure [26] (Figure.I.11).

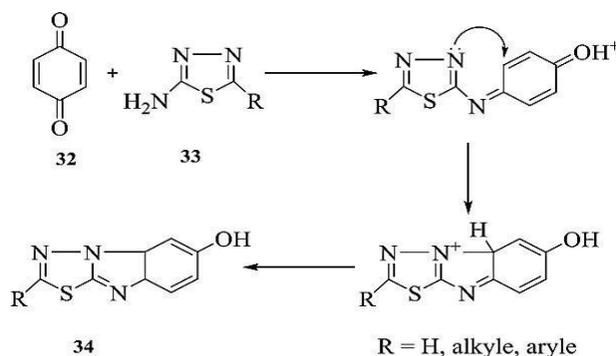


Figure.I.11. Synthèse de 6-hydroxy-(1,3,4)thiadiazolo(2,3-b) benzimidazoles.

I .2.2.7. Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole

Selon Christian Roussel et ses collègues, il a été démontré que les dérivés 3-alkyl-thiazolo [3,2-a]benzimidazole (37) sont issus de 4-alkylN-3- (2-aminophényl)-thiazoline-2-thiones (36), qui peuvent être facilement préparés à partir de 1,2-diaminobenzène, CS₂ et halogénocétones [27] (Figure.I.12).

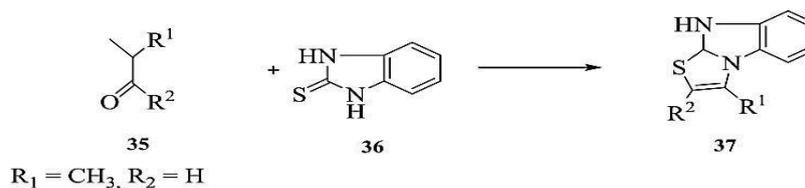


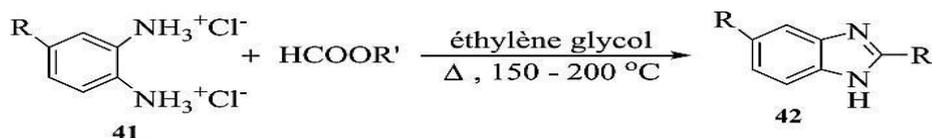
Figure.I.12. Synthèse de 3-alkyl-thiazolo [3,2-a] benzimidazole.

I .2.2.8. Synthèse de alkylbenzimidazoles

benzimidazoles en utilisant de l'éthylène glycol comme solvant (42).

La température, la densité et le rendement sont des paramètres de réaction.

Les chercheurs ont mené des études pour déterminer si l'éthylène glycol est un solvant efficace et peut avoir un impact positif sur la production de benzimidazoles avec des rendements élevés [28] (Figure I.13) .



Où, R = a) -H, b) -Br, c) -NO₂

R' = (a') -(CH₂)₇-CHOH-CHOH-(CH₂)₅-CH₂OH
(b') -(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₅-CH₂OH
(c') -(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃
(d') -(CH₂)₈-CH=CH₂HCOOR'Cl

Figure I.13. Synthèse de alkylbenzimidazoles.

I.2.3. Activité biologique des dérivés du benzimidazole

I.2.3.1. Activités antiparasitaires

- Propriétés anthelminthiques :

On utilise fréquemment les benzimidazolés anthelminthiques pour prévenir et traiter les helminthiases. Il y a plus de 40 ans, le thiabendazole a été le premier benzimidazolé à être commercialisé [29]. Depuis cette période, il a été employé pour traiter les infections parasitaires causées par les nématodes gastro-intestinaux et les parasitoses pulmonaires . Suite à son utilisation dans le domaine médical, plusieurs benzimidazolés alternatifs plus efficaces et mieux tolérés, comme le Flubendazole et le Triclabendazole, ont été proposés à la vente (Figure I.14).

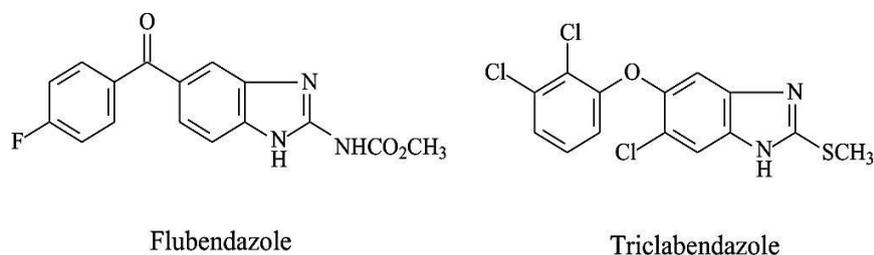


Figure I.14 : Structures du Flubendazole et du Triclabendazole.

De plus, il est observé que certains dérivés chalconiques du benzimidazole [30] et du 2-thiobenzimidazole [31] ont des propriétés antihelminthiques (Figure I.15). Les dérivés chalconiques du benzimidazole ont montré une activité anthelminthique sur *Haemonchus contortus*, ce qui a révélé des éléments structurels responsables de cette activité. On a également évalué in vitro l'activité nématocide des 2-thiobenzimidazoles sur *Haemonchus contortus* en comparaison avec le Fenbendazole et l'Ivermectine.

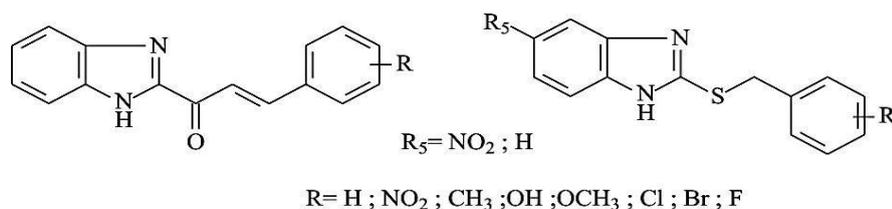


Figure.I.15 : Structures de Benzimidazolyl-chalcones et de 2-thiobenzimidazoles à visée anthelminthique.

I.2.3.2. Activités antifongiques

La première mention des propriétés antifongiques du benzimidazole remonte à 1944, selon Woolley [32]. En 1958, ses recherches aboutiront à l'utilisation du Chlormidazole (Figure I .16) en tant que premier antifongique synthétique à base de benzimidazole [33].

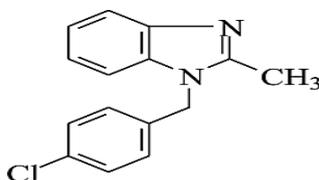


Figure.I.16 : Structure chimique du Chlormidazole.

De plus, en 2006, Gulgun et ses collègues [34] ont mentionné la création de dérivés du benzimidazole (Figure I .17), ainsi que leurs effets antifongiques in vitro sur *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida krusei*. L'activité de ces composés a été similaire à celle du Fluconazole avec un CMI de 12,5 g/ml.

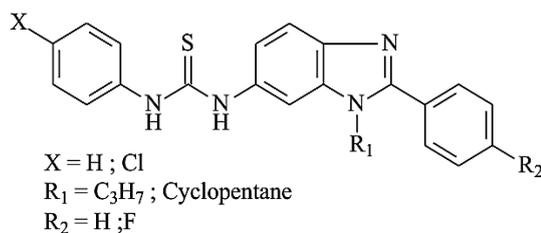


Figure.I.17 : Dérivés du benzimidazole à visée anticandidosique [34] .

Des recherches récentes menées au sein du département de chimie thérapeutique et chimie organique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ont révélé les propriétés anticandidosiques d'une série de 2-thiobenzylbenzimidazoles [35]. L'activité antifongique de ces dérivés contre *Candida albicans* a été remarquable, avec des QMI allant de 0,5 à 0,008 μg , soit 20 à 1250 fois supérieure à celle du Fluconazole, la substance médicamenteuse de référence (**Figure I.18**).

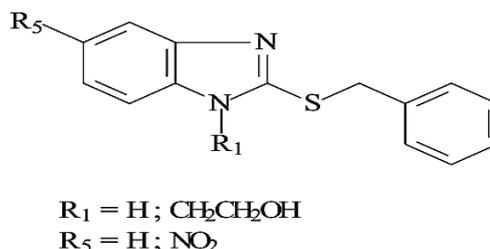


Figure.I.18: Dérivés du 2-thiobenzylbenzimidazole à visée anticandidosique.

I.2.3.3. Activités antibactériennes

Les propriétés antibactériennes des dérivés benzimidazoliques ont fait l'objet d'une grande documentation. Ainsi, Leonardo et ses collègues [36] ont signalé les propriétés antibactériennes remarquables de certains dérivés du 2-phénylbenzimidazole (**Figure I.19**).

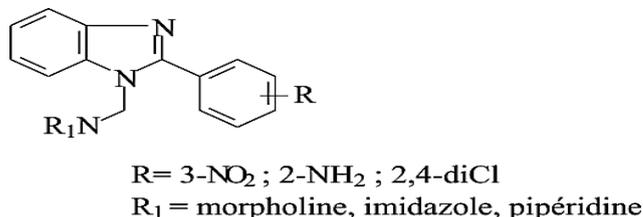


Figure.I.19 : Dérivés du 2-phénylbenzimidazole antibactériens.

Quant à Padalkar et Coll [37], ils ont mis en évidence des activités antibactériennes vis-à-vis de *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* d'une série de benzimidazoles 2-substitués (**Figure I.20**).

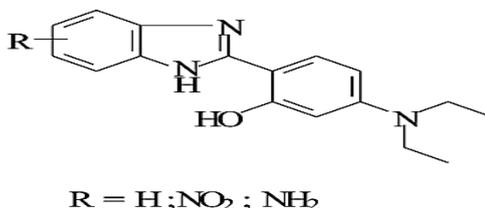


Figure.I.20: Benzimidazoles antibactériens substitués en position 2 .

Selon Gurralla et ses collègues [38], il a été rapporté que certains dérivés du bis-mercapto-benzimidazole ont démontré une activité antibactérienne efficace contre les bactéries à

Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et à Gram négatif (*Escherichia coli*). En outre, les recherches sur les liens entre la structure et l'activité dans cette série ont révélé que la présence de groupements électrodonneurs de type méthoxy (OCH₃) ou difluorométhoxy (OCHF₂) en position 5 du 2-mercaptobenzimidazole entraînait une augmentation des propriétés antibactériennes (**Figure I.21**).

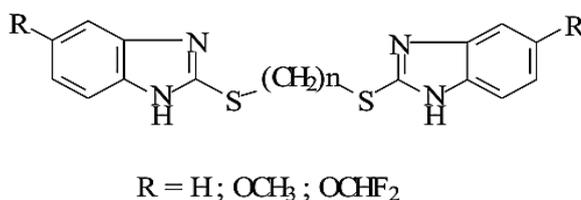


Figure.I.21 : Dérivés bis-mercapto-benzimidazoles antibactériens.

Kazimierczuk et ses collègues ont rapporté les effets antituberculeux d'une série d'halogénobenzimidazoles 2-substitués (**Figure I.22**) sur *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium* mauvais et *Mycobacterium kansasii* [39]. Les dérivés examinés ont démontré des performances remarquables en matière d'antimycobactérien, notamment le 5,6-dichloro-2-nonafluorobutylbenzimidazole, le 5-halogéno- et le 4,6-dihalogéno-2-(3,5-dinitrobenzylthio)benzimidazole. Ces produits ont une CMI supérieure à celle de l'isoniazide, qui est utilisée comme substance médicamenteuse de référence.

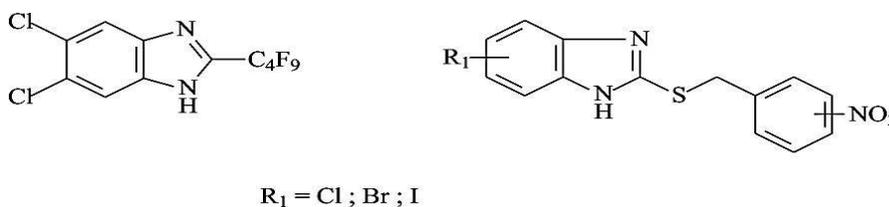


Figure.I.22 : Structures chimiques des halogénobenzimidazoles antituberculeux.

De plus, il a été prouvé que certains dérivés 2-aryl-N-cinnamoylbenzimidazoles (**Figure I.23**) ont des propriétés antimycobactériennes contre une souche résistante de *M. tuberculosis* (H37Rv). Ces composés pourraient être capables d'inhiber la biosynthèse de la paroi bactérienne en agissant comme des agents de suicide sur le substrat [40,41].

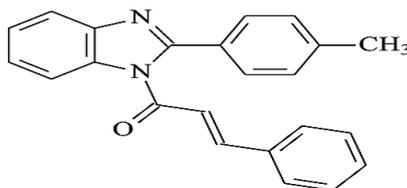


Figure.I.23 : Dérivé 2-aryl-N-cinnamoylbenzimidazoles antituberculeux.

I.2.3.4. Activités antivirales

Différentes recherches ont validé les caractéristiques antivirales de différents dérivés du benzimidazole, en particulier les dérivés 2-substitués-5-amidinobenzimidazoles. Les dérivés 2-pyridinyle et 2-méthylpyrrole sont donc présents (**Figure I.24**). Cependant, le 2-méthylpyrrole dérivé s'est avéré être le plus actif de cette série envers les quatre virus testés, à savoir Adénovirus, Herpesvirus1, Echovirus et Coxsakievirus [42].

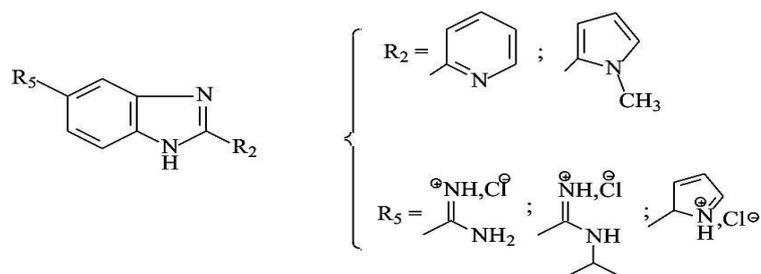


Figure.I.24: Dérivés benzimidazolés 2-pyridinyle et 2-méthylpyrrole antiviraux.

D'après une analyse des liens entre la structure et l'activité, il a été possible de repérer des analogues puissants du 5-carboxamide benzimidazole (**Figure I.25**) qui inhibent la NS5B Polymérase du virus de l'hépatite C à des concentrations nanomolaires. En outre, les résultats de la structure initiale ont été augmentés de plus de 800 fois en raison des conséquences combinées de la rigidification conformationnelle et de l'expansion de la taille moléculaire [43].

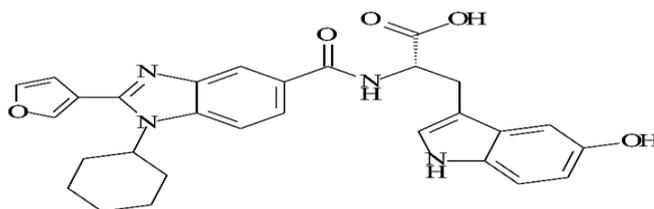


Figure.I.25: Analogues des 5-carboxamide benzimidazoles antiviraux.

Les benzimidazoles de la série 2-[(4-diarylméthoxy) phényl] ont également été identifiés comme potentiellement inhibiteurs de la NS5B de l'ARN Polymérase, qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ARN du virus de l'hépatite C. Par conséquent, cette série offre une opportunité d'exploration pour développer de nouvelles molécules antivirales [44].

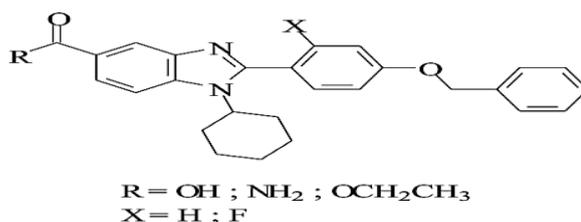


Figure.I.26 : Structure chimique des 2-[(4-diarylméthoxy) phényl] benzimidazoles antiviraux.

De plus, les recherches sur la relation structure-activité en série des benzimidazoles inhibiteurs de fusion du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) démontrent que la présence de substituants hydrosolubles sur la chaîne latérale du benzimidazole ou de la benzimidazol-2-one entraînerait des activités antivirales [45].

I.2.3.5. Activités antiulcéreuses

Les dérivés du 2-mercaptobenzimidazole comme l'oméprazole ont des propriétés antiulcéreuses [46], s'opposant efficacement à la pompe H^+/K^+ ATPase lors de la production d'acide gastrique. Il supprime également la production d'acide gastrique, avec une durée d'action et un effet thérapeutique prolongés.

Dans les années 1970, une nouvelle catégorie de substances antiseptiques, contenant des benzimidazoles, a été développée pour traiter les ulcères gastriques, l'oméprazole (**Figure I.27**) s'étant avéré inhiber l'activité de l'enzyme H^+/K^+ ATPase.

L'enzyme se trouve à la surface de la membrane apicale et dans les tubulo-vésicules du cytosol de la cellule. Étant donné que l'Oméprazole est une base faible ($\text{pK}_a = <4$), il se retrouve accumulé dans le compartiment acide de la cellule pariétale du système digestif. Étant donné que ce compartiment très acide se trouve exclusivement dans la cellule pariétale gastrique, l'Oméprazole ne peut pas avoir d'effet sur les autres H^+/K^+ ATPase présentes dans les autres pompes à protons organiques. Une fois qu'il est introduit dans la cellule pariétale, l'Oméprazole est protonné et se transforme en sa forme active, ce qui provoque l'arrêt de la pompe à protons en désactivant l'enzyme H^+/K^+ ATPase. L'Oméprazole est un inhibiteur non compétitif de cette enzyme, ce qui entraîne une altération de la courbe dose-réponse de l'agoniste, ce qui empêche la réponse maximale, peu importe la dose d'agoniste administrée.

Le Pantoprazole, le Lansoprazole et le Rabéprazole (**Figure I.27**) sont des médicaments similaires à l'Oméprazole disponibles sur le marché et qui utilisent le noyau benzimidazole comme support hétérocyclique. On sert de ces médicaments afin de diminuer la production d'acide gastrique en

inhibant la pompe à protons H⁺/K⁺ATPase [47]. En association avec certains antibiotiques, ils seront employés pour traiter les ulcères surinfectés par *Helicobacter pylori*.

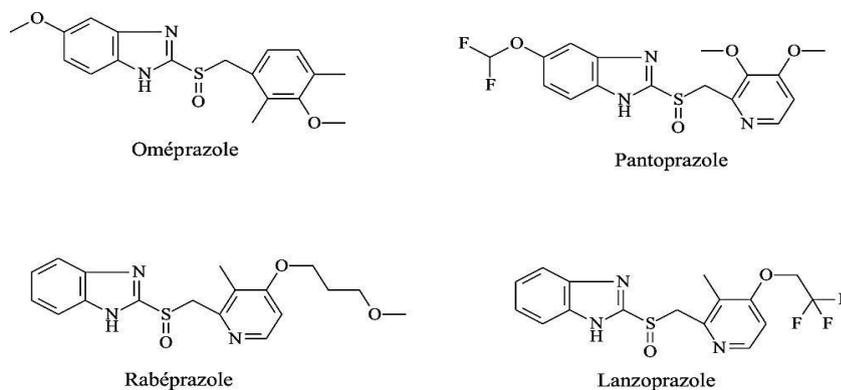


Figure.I.27: Structures des inhibiteurs de la pompe à protons antiulcéreux : Oméprazole, Pantoprazole, Lansoprazole et Rabéprazole.

Bariwal et ses collègues ont rapporté une série de nouveaux dérivés de pyrimidinyl-thiométhyl benzimidazole et de pyrimidinyl-sulfinylméthyl benzimidazole (**Figure I.28**). Les doses de 10 mg / kg et 30 mg / kg de ces dérivés ont considérablement diminué la formation d'ulcères par rapport à l'activité de l'Oméprazole, la molécule de référence. Le benzimidazole pyrimidinylsulfinylméthyl a été démontré être plus efficace que le benzimidazole dérivé du pyrimidinyl-thiométhyl.

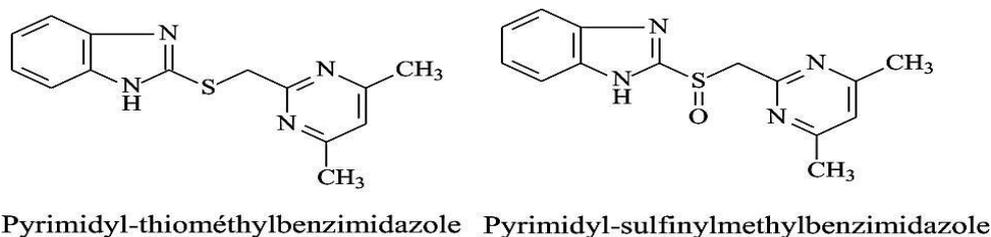
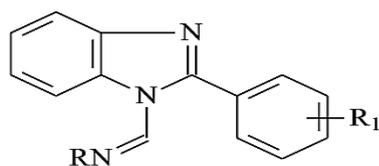


Figure.I.28 : Dérivés pyrimidinylthiométhyl benzimidazole et pyrimidinylsulfinylméthyl benzimidazole antiulcéreux.

I.2.3.6. Activités anti-inflammatoires

Les propriétés anti-inflammatoires des dérivés du phénylbenzimidazole ont été évoquées par Leonard et ses collègues (**Figure I.29**) [38]. On a mené des études sur ces substances et on a constaté une inhibition allant de 22,1% à 54,6% pour une dose de 50mg / kg.



R= Morpholine R₁= Cl
 Diméthylamine
 Diphénylamine
 Imidazole

Figure.I.29: Dérivés du phénylbenzimidazole anti-inflammatoires.

Pendant une autre étude, il a été constaté que le 2-[[3-furanyl)- aminométhyl]-thio]- 1H benzimidazole (MB-1) et l'indométacine, médicament de référence (**Figure I.30**) ont pour effet d'inhiber l'œdème de la patte d'une souris ayant un syndrome inflammatoire. Étant donné la similitude de ces résultats, le composé MB-1 pourrait donc également avoir des propriétés anti-inflammatoires similaires à celles de l'indométacine [48].

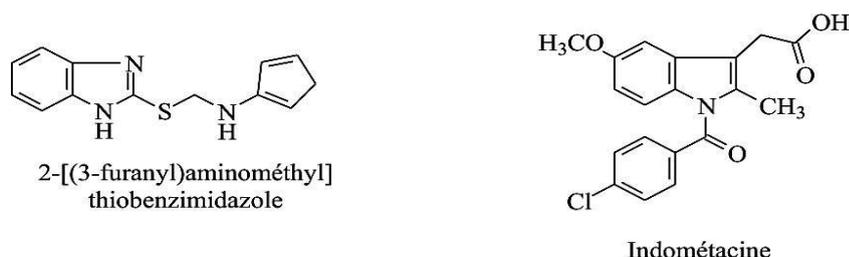


Figure.I.30: Structures de la 2-[(3-furanyl aminométhyl)] thiobenzimidazole et de l'indométacine anti-inflammatoires.

I.2.3.7. Activités antitumorales

Selon Gellis et ses collègues [50], il a été rapporté quelques nouvelles substitutions de benzimidazole-4,7-diones en position 2. Ces composés ont été testés pour évaluer leur puissance sur des lignées cellulaires de cancer du côlon, du sein et du poumon. Une substance dérivée a démontré une activité cytotoxique remarquable avec une IC₅₀ de 3µM, similaire à celle de la Mitomycine C, substance de référence (**Figure I.31**).

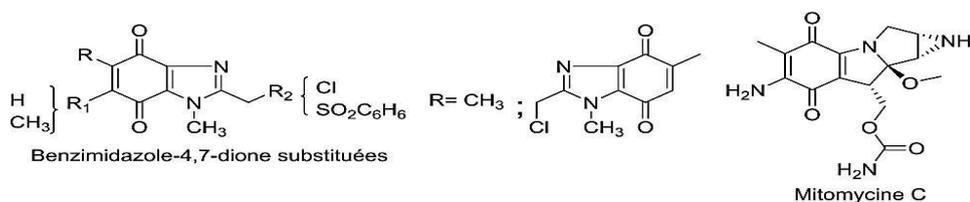


Figure.I.31 : Structures des benzimidazole-4,7-diones substitués en position 2 et de la Mitomycine C anti-tumorales.

I.2.3.8. Activités antidiabétiques

Il y a différentes catégories d'antidiabétiques disponibles en vente, dont les sulfonylurées sont les plus employées. Les cellules β du pancréas sont stimulées par ces agents en améliorant la production d'insuline. Le Glibenclamide, la Ciglitazone et la Troglitazone, en revanche, ont un effet bénéfique sur l'insuline en améliorant son efficacité chez de nombreux patients souffrant de diabète de type 2. Parmi ces substances, on retrouve également les thiazolidinediones qui renforcent l'effet de l'insuline. Lorsqu'on les prend par voie orale, la Metformine et les Biguanides ont pour effet d'améliorer l'action de l'insuline sur les récepteurs des tissus périphériques dans les muscles [51].

Dans une étude menée par Shingalapur et ses collègues [52], ils ont examiné l'efficacité antidiabétique de certains dérivés du benzimidazole en utilisant le test de glucose sanguin et le test oral de tolérance au glucose (HGPO). Le 9ème jour, quatre de ces composés ont démontré une diminution plus significative de la glycémie par rapport au Glibenclamide (**Figure I.32**). On a obtenu la meilleure performance avec les composés 6c, 6d, 6h et 6i. D'autre part, lors du test oral de tolérance au glucose, les composés 6a, 6b, 6c, 6f, 6h et 6i ont obtenu des résultats importants par rapport à un groupe de contrôle normal à la 90ème minute suivant le test.

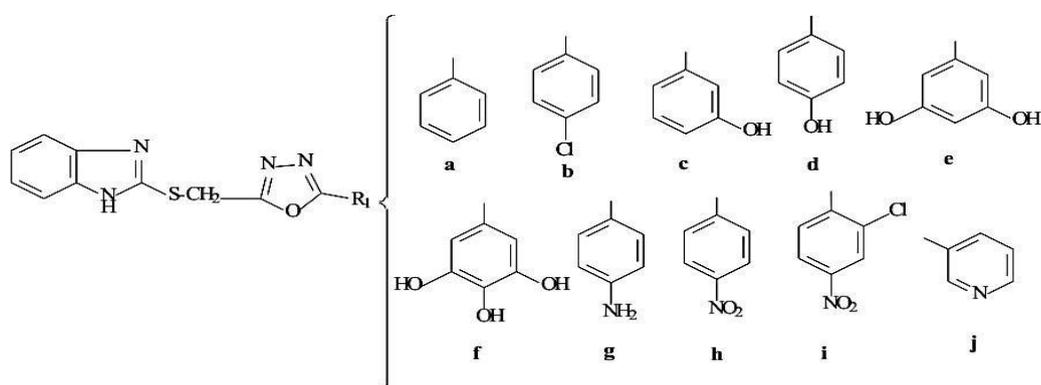


Figure.I.32 : Dérivés du benzimidazole à visée antidiabétique.

Deux nouveaux dérivés du benzimidazole (**Figure33**) ont été présentés par Kumar et ses collègues [53], démontrant une activité inhibitrice envers la dipeptidyl peptidase IV (DPP- IV) et la protéine tyrosine phosphatase IB (PTP-IB). À 30 μ M, certains de ces composés ont montré une activité inhibitrice envers le PTPIB (1,64% et 2,42%), tandis que d'autres ont provoqué une activité inhibitrice du DPP-IV (3%).

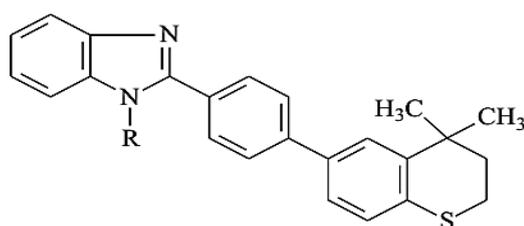


Figure.I.33 : Dérivés du benzimidazole à activité inhibitrice vis-à-vis de la dipeptidyl peptidase IV et de la protéine tyrosine phosphatase IB.

I.3. Propriétés Physiques Et Chimiques Des Benzimidazoles

I.3.1. Caractères Physiques

Les poudres cristallines blanches sont l'albendazole, le cambendazole, le fenbendazole, le flubendazole, l'oxibendazole, l'oxfendazole, le parbendazole, le ricobendazole et le thiabendazole. La poudre amorphe du mébendazole est de couleur blanche à jaunâtre. La poudre de fébantel est incolore et le thiophanate est un solide cristallin jaune à marron.

I. 3.2. Solubilité

Les benzimidazoles, qui sont lipophiles, ne se dissocient pas dans l'eau (oxibendazole, ricobendazole) [54], à l'exception du nétohimin qui se dissout dans l'eau [55]. L'hydrosolubilité de quelques benzimidazoles dans une solution tampon de pH=6,6 à 37°C est intéressante à comparer (tableau I.1).

solubilité (mg/l)	
Fenbendazole	0.7
Oxfendazole	3.0
Albendazole	0.48
Ricobendazole	22.1

Tableau I.1 : Hydrosolubilité comparée de quelques benzimidazoles [55].

À l'inverse du fébantel, l'albendazole, le cambendazole, l'oxfendazole, le parbendazole, le thiophanate et le thiabendazole (à un degré moindre) sont solubles dans l'alcool.

L'acide formique est soluble dans le flubendazole et le mébendazole, le diméthylsulfoxyde dans le fenbendazole, le thiophanate dans le cyclohexanone et le fébantel dans l'acétone, le chloroforme et le tétrahydrofurane [56,57].

I.3.3. Propriétés Chimiques

Les substituants n'ont pas de caractéristiques chimiques particulières, mais peuvent altérer la solubilité des benzimidazoles. Le noyau présente une structure aromatique doublement stable. La fonction basique la plus importante est attribuée à l'atome d'azote N en position 3 ($pK_a=7,8$). Dans le cas des benzimidazoles-carbamates, le carbamate subit une hydrolyse in vivo et in vitro (dans un milieu acide, l'hydrolyse produit une amine aromatique). Il n'existe donc pas de sels stables pour les benzimidazoles, qui sont des bases de forces moyennes. Les benzimidazoles sont donc utilisés sous forme « base » habituellement par voie orale [58].

Références

- [1] Barker, H. A., Smyth, R. D., Weissbach, H., Toohey, J. I., Ladd, J. N., & Volcani, B. E. (1960). Isolation and properties of crystalline cobamide coenzymes containing benzimidazole or 5, 6-dimethylbenzimidazole. *Journal of Biological Chemistry*, 235(2), 480-488.
- [2] Uchida, M., CHIHIRO, M., MORITA, S., YAMASHITA, H., YAMASAKI, K., KANBE, T., & NAKAGAWA, K. (1990). Synthesis and Antiulcer Activity of 4-Substituted 8-[(2-Benzimidazolyl) sulfinylmethyl]-1, 2, 3, 4-tetra-hydroquinolines and Related Compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 38(6), 1575-1586.
- [3] Alamgir, M., Black, D. S. C., & Kumar, N. (2007). Synthesis, reactivity and biological activity of benzimidazoles. *Bioactive heterocycles III*, 87-118.
- [4] Ramla, M. M., Omar, M. A., El-Khamry, A. M. M., & El-Diwani, H. I. (2006). Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(21), 7324-7332.
- [5] Sharmila, S., & Mahalakshmi, C. (2023). Étude Homo Lumo, Descripteurs De Réactivité Et Charges De Mulliken Du Dérivé D'imidazole.
- [6] Boulanger, AA (1964). Une histoire d'indicateurs. *Chymie*, 9, 147-167.
- [7] Spasov, A. A., Yozhitsa, I. N., Bugaeva, L. I., & Anisimova, V. A. (1999). Benzimidazole derivatives: Spectrum of pharmacological activity and toxicological properties (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 33(5), 232-243.
- [8] Tapia, I., Alcazar, V. et Morán, JR (1990). Synthèse de chromanes à l'aide du dianion diméthylhydrazone de l'acide pyruvique. *Revue canadienne de chimie*, 68 (12), 2190-2191.
- [9] Desai, K. G., & Desai, K. R. (2006). Green route for the heterocyclization of 2-mercaptobenzimidazole into β -lactum segment derivatives containing–CONH–bridge with benzimidazole: Screening in vitro antimicrobial activity with various microorganisms. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(24), 8271-8279.
- [10] Jing, X., Zhu, Q., Xu, F., Ren, X., Li, D., & Yan, C. (2006). Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from esters using microwave conditions. *Synthetic communications*, 36(18), 2597-2601.

- [11] Tandon, VK et Kumar, M. (2004). $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a favorisé la synthèse rapide et pratique en un seul pot de benzimidazoles 2-substitués et de 3, 1, 5-benzoxadiazépines. *Lettres tétraèdres* , 45 (21), 4185-4187.
- [12] Bougrin, K., Loupy, A., Petit, A., Daou, B., & Soufiaoui, M. (2001). Nouvelle voie de synthèse des 2-trifluorométhylarylimidazoles sur montmorillonite K10 en 'milieu sec' sous micro-onde. *Tetrahedron*, 57(1), 163-168.
- [13] Rastogi, R. et Sharma, S. (1983). 2-Aminobenzimidazoles dans les synthèses organiques. *Synthèse* , 1983 (11), 861-882.
- [14] VanVliet, D. S., Gillespie, P., & Scicinski, J. J. (2005). Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from 2-nitroanilines using microwave conditions. *Tetrahedron letters*, 46(39), 6741-6743.
- [15] Hegedues, A., Hell, Z., & Potor, A. (2006). Zeolite-Catalyzed Environmentally Friendly Synthesis of Benzimidazole Derivatives. *Synthetic communications*, 36(23), 3625-3630.
- [16] Lin, S. Y., Isome, Y., Stewart, E., Liu, J. F., Yohannes, D., & Yu, L. (2006). Microwave-assisted one step high-throughput synthesis of benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, 47(17), 2883-2886.
- [17] Phillips, MA (1928). CCCXVII.—La formation de benzimidazoles 2-substitués. *Journal de la Chemical Society (Reprise)* , 2393-2399.
- [18] Grenda, V. J., Jones, R. E., Gal, G., & Sletzing, M. (1965). Novel preparation of benzimidazoles from n-arylamidines. *New Synthesis of Thiabendazole*. *The Journal of Organic Chemistry*, 30(1), 259-261.

- [19] Leitis, E., & Crosby, D. G. (1974). Photodecomposition of trifluralin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 22(5), 842-848.
- [20] Roseman, S. (1953). La caractérisation et la dégradation des acides isotopiques acétiques et lactiques. *Journal de l'American Chemical Society*, 75 (15), 3854-3856.
- [21] Smith, R. F., & Craig, T. A. (1973). Amidrazones III. The synthesis and properties of 1, 1,1-trimethyl-2-(N-phenylbenzimidoyl) hydrazinium hydroxide inner salt-a novel ylid. *Tetrahedron Letters*, 14(40), 3941-3942.
- [22] Mamedov, VA, Saifina, DF et Gubaidullin, AT (2008). Une méthode polyvalente en une étape pour la synthèse de benzimidazoles à partir de quinoxalines et d'aryldiamines via un nouveau réarrangement. *Lettres du tétraèdre*, 49 (31), 4644-4647.
- [23] Stýskala, J., Stýskalová, L., Slouka, J., & Hajdúch, M. (2008). Synthesis of 2-aryl-4-(benzimidazol-2-yl)-1, 2-dihydro [1, 2, 4] triazino-[4, 5-a] benzimidazol-1-one derivatives with preferential cytotoxicity against carcinoma cell lines. *European journal of medicinal chemistry*, 43(3), 449-455.
- [24] Dzvinchuk, IB, Chernega, AN et Lozinskii, MO (2007). Modification du p-(Diméthylamino)benzaldéhyde de la réaction de Hantzsch : synthèse de 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-5, 7-diméthoxyquinoléines. *Chimie des composés hétérocycliques*, 43, 1519-1524.
- [25] Takahashi, S., & Kanō, H. (1963). 1,3-Dipolar cycloaddition reaction with 1-methylbenzimidazole 3-oxide. *Tetrahedron Letters*, 4(25), 1687-1691.
- [26] Soni, R. P. (1982). Studies in heterocyclics: novel synthesis of 4, 5-diarylimidazoles. *Australian Journal of Chemistry*, 35(7), 1493-1496.
- [27] Roussel, C., Andreoli, F., Roman, M., Hristova, M., & Vanthuyne, N. (2005). New route to 3-alkylthiazolo [3, 2-a] benzimidazole derivatives. *Molecules*, 10(2), 327-333.
- [28] Hosamani, K. M., Hiremath, V. B., Keri, R. S., Harisha, R. S., & Halligudi, S. B. (2008). Synthesis of novel 2-alkyl substituted oleobenzimidazole derivatives using ethylene glycol as solvent. *Canadian Journal of Chemistry*, 86(11), 1030-1033.

- [29] Santosh, P. C., Pandeya, S. N., & Pathak, A. K. (2012). Benzimidazole: a versatile chemical entity. *ChemInform*, 43(14), no-no.
- [30] Okwu, D. E., & Ukanwa, N. (2010). Isolation and characterization of flavonoids chalcones and anthocyanidines from *Bridelia ferruginea* benth. *Der Chemica Sinica*, 1(2), 21-28.
- [31] AkpaS, OuattaraM, KoneM.W, SissoumaD, Adjou A , YapiA.D, Ouattara L. Synthèse et activités nématocides de quelques dérivés du 2-thiobenzimidazole. *guinee medicinale* 2011; 74: 16–20.
- [32] Woolley, D. W. (1944). Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines.
- [33] Alamgir, M., Black, D. S. C., & Kumar, N. (2007). Synthesis, reactivity and biological activity of benzimidazoles. *Bioactive heterocycles III*, 87-118.
- [34] Ayhan-Kılıçgil, G., Tunçbilek, M., Altanlar, N. et Göker, H. (1999). Synthèse et activité antimicrobienne de certains nouveaux carboxylates et carboxamides de benzimidazole. *Il Farmaco*, 54 (8), 562-565.
- [35] Asseman, E. A., Kouame, F. K., Djagoua, É. V., Affian, K., Jourda, J. P. R., Adja, M., ... & Biemi, J. (2013). Étude de l'impact des variabilités climatiques sur les ressources hydriques d'un milieu tropical humide: Cas du département de Bongouanou (Est de la Côte d'ivoire). *Revue des sciences de l'eau*, 26(3), 247-261.
- [36] Leonard, J. T., Jeyaseeli, L., Rajesh, O. S., Muruges, K., Sivakumar, R., & Gunasekaran, V. (2006). Synthesis, antiinflammatory and antibacterial activities of 4-substituted phenyl benzimidazoles. *Asian Journal of Chemistry*, 18(2), 1104-1108.
- [37] Padalkar, V. S., Borse, B. N., Gupta, V. D., Phatangare, K. R., Patil, V. S., Umape, P. G., & Sekar, N. (2016). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S1125-S1130.
- [38] Gurralla, S. R. I. K. A. N. T. H., Babu, Y. R., Rao, G. V., & Latha, B. M. (2011). Symmetrical coupling of 2-mercapto benzimidazole derivatives and their antimicrobial activity. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(2), 217-220.

- [39] Kazimierczuk, Z., Andrzejewska, M., Kaustova, J., & Klimešova, V. (2005). Synthesis and antimycobacterial activity of 2-substituted halogenobenzimidazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 40(2), 203-208.
- [40] Batt, S. M., Jabeen, T., Bhowruth, V., Quill, L., Lund, P. A., Eggeling, L., ... & Besra, G. S. (2012). Structural basis of inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 by benzothiazinone inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(28), 11354-11359.
- [41] Trefzer, C., Rengifo-Gonzalez, M., Hinner, M. J., Schneider, P., Makarov, V., Cole, S. T., & Johnsson, K. (2010). Benzothiazinones: prodrugs that covalently modify the decaprenylphosphoryl- β -D-ribose 2'-epimerase DprE1 of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of the American Chemical Society*, 132(39), 13663-13665.
- [42] Starčević, K., Kralj, M., Ester, K., Sabol, I., Grce, M., Pavelić, K., & Karminski-Zamola, G. (2007). Synthesis, antiviral and antitumor activity of 2-substituted-5-amidino-benzimidazoles. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(13), 4419-4426.
- [43] Beaulieu, P. L., Bös, M., Bousquet, Y., DeRoy, P., Fazal, G., Gauthier, J., ... & Kukulj, G. (2004). Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase: discovery of benzimidazole 5-carboxylic amide derivatives with low-nanomolar potency. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 14(4), 967-971.
- [44] Ishida, T., Suzuki, T., Hirashima, S., Mizutani, K., Yoshida, A., Ando, I., ... & Hashimoto, H. (2006). Benzimidazole inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase: identification of 2-[[4-diarylmethoxy] phenyl]-benzimidazole. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 16(7), 1859-1863.
- [45] Wang, X. A., Cianci, C. W., Yu, K. L., Combrink, K. D., Thuring, J. W., Zhang, Y., ... & Meanwell, N. A. (2007). Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 5: Optimization of benzimidazole substitution patterns towards derivatives with improved activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(16), 4592-4598.
- [46] FOLLIOU, C. (2003). Affections digestives nécessitant l'emploi de médicaments humains chez les carnivores domestiques (Doctoral dissertation).

- [47] Riel, M. A., Kyle, D. E., Bhattacharjee, A. K., & Milhous, W. K. (2002). Efficacy of proton pump inhibitor drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro and their probable pharmacophores. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(8), 2627-2632.
- [48] Gupta, S., Gupta, S. P., Upmanyu, N., & Garg, G. (2015). Synthesis and biological evaluation of 2-mercaptobenzimidazole derivatives as anti-inflammatory agents. *J Drug Des Med Chem*, 1, 12-6.
- [49] Gellis, A., Kovacic, H., Boufatah, N., & Vanelle, P. (2008). Synthesis and cytotoxicity evaluation of some benzimidazole-4, 7-diones as bioreductive anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(9), 1858-1864.
- [50] Cusi, K., & DeFronzo, R. A. (1998). Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews*, 6(2), 89-131.
- [51] Shingalapur, R. V., Hosamani, K. M., Keri, R. S., & Hugar, M. H. (2010). Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *European journal of medicinal chemistry*, 45(5), 1753-1759.
- [52] Neelamma, M., Kumar, B. B., & Rao, P. V. (2006). Synthesis and Structural Studies on Transition Metal Complexes Derived from 1-(2-Thienyl)-1-ethanole-1H-benzimidazole-2-yl-hydrazone. *Asian Journal of Chemistry*, 18(4), 3060.
- [53] Roberson Vet Phar and Ther 6 th , E.L.Antinematodal drugs.In: BOOTH, N.H. ; Mc DONALD, L.E. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th edition. Iowa state university press, 1988, 55, 882-897
- [54] Roberson, E. L., & Burke, T. M. (1980). Evaluation of granulated fenbendazole (22.2%) against induced and naturally occurring helminth infections in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 41(9), 1499-1502.
- [55] Ray, W., McCall, J. W., Widdowson, W. L., Richardson, L. E., & Neunzig, R. J. (1985). Hookworm prevention gives 'Filaribits' tablets a new plus.
- [56] Sissouma, D., Dequirez, G., Collet, S., & Guingant, A. (2011). Preparation of a chiral azadiene for the synthesis of 5-aza analogues of angucyclinones. *Tetrahedron Letters*, 52(18), 2336-2339.

[57] Mabit, T., Siard, A., Pantin, M., Zon, D., Foulgoc, L., Sissouma, D., ... & Collet, S. (2017). Total Synthesis of γ -Indomycinone and Kidamycinone by Means of Two Regioselective Diels–Alder Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(11), 5710-5719.

[58] Faouzi, A. (2017). Synthèses et évaluations biologiques d’analogues de la combrétastatine A-4 et d’inhibiteurs de kinases DYRK (Doctoral dissertation, Université de Lyon).

Chapitre II :

Modélisation Moléculaire

II.1. Introduction

La modélisation moléculaire, qui est souvent liée aux méthodes de graphisme moléculaire, est bien connue. On l'utilise principalement comme moteur de calcul en 2D. Afin de représenter ou reproduire le comportement des molécules. Elle est aujourd'hui largement employée dans différents secteurs, comme la chimie, l'industrie pharmaceutique et la biologie. La modélisation moléculaire est essentielle pour améliorer les structures obtenues [1].

En chimie, l'utilisation de la modélisation moléculaire permet des composés organiques et d'orienter les processus de synthèse organique des mélanges. Pharmaceutique dans le domaine de la conception des médicaments. Mais des médicaments. Elle est de plus en plus utilisée en biologie, notamment dans l'étude de la structure et de l'activité des biomolécules. En réalité, grâce au séquençage du génome humain [2], de nouveaux gènes ont été identifiés, ce qui permet d'accéder aux protéines qui leur sont propres. correspondant. En outre, toutes les affections sont liées à des perturbations de la structure ou du fonctionnement de protéines, substances essentielles des cellules. Grâce à une bonne compréhension de la structure des protéines, il est possible de mieux appréhender leur fonction dans le cadre de l'étude structure/activité et de suggérer éventuellement des thérapies [3].

Après la résolution de leur structure, elles pourront être utilisées pour enrichir les banques de données structurales (Banque de Données Protéines...).

II.2. La modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire est une combinaison de méthodes de calcul fondées sur des approches de chimie théorique et des données expérimentales, qui peuvent servir à l'analyse des molécules et des systèmes moléculaires ou à la prédiction de propriétés. De nature moléculaire, chimique et biochimique [3].

II.2.1. Les méthodes de la modélisation moléculaire

- les méthodes quantiques « semi-empirique, ab initio, DFT »
- la mécanique moléculaire
- la dynamique moléculaire

II.2.2.1. La mécanique quantique

La mise en œuvre de ces méthodes peut être relativement simple et rapide, permettant ainsi de déterminer les figures géométriques et d'évaluer les propriétés physiques et chimiques de la

- molécule étudiée. La modélisation moléculaire offre la possibilité d'expliquer les phénomènes physico-chimiques, de proposer de nouvelles expériences pures et d'analyser les résultats de manière plus critique que les expériences répandues, ce qui en fait un complément à cette expérience [4,5]. Pour cela ils utilisent la chimie quantique à travers l'équation de Schrödinger dont la notation la plus simple est la suivante [6] :

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

- Ψ représente la fonction d'onde de système .
- \hat{H} représente l'énergie associée au système .

En réalité, sa résolution est extrêmement compliquée. Afin de la simplifier, certaines estimations sont habituellement envisagées. On divise donc l'équation de Schrödinger en deux termes, l'un dépendant des électrons, l'autre des noyaux. En raison du mouvement des électrons, Ce dernier, plus important que celui des noyaux, est négligé [7] .

II.2.2.1.1. Approximations LCAO

L'approximation linéaire par combinaison d'orbitales atomiques (LCAO). Cela permet d'obtenir une fonction de variation linéaire d'essai pour décrire le MO dans une molécule de manière efficace. On considère cette fonction d'onde d'essai comme un LCAO des AO des atomes. Ils constituent la molécule [8], Dans cette approximation, on prend en compte les atomes qui sont divisés en une partie interne (noyau), qui comprend le noyau et les électrons internes étroitement liés (formant un nuage de charge négative), ainsi que la couche de valence d'électrons moins étroitement liés, qui peuvent être déplacés dans tout son ensemble. Ainsi, on diminue le nombre d'électrons à prendre en compte dans les calculs de propriétés moléculaires. La méthode semi-empirique et certaines méthodes ab initio utilisent cette approximation [9,10].

❖ Ab initio

Un processus non empirique Sa méthode et son élaboration sont une utilisation de la mécanique quantique dans les systèmes moléculaires. Il traite des systèmes moléculaires avec un nombre limité d'atomes ou d'électrons, il affecte les énergies moléculaires en utilisant l'équation de Schrödinger et le formalisme orbital moléculaire [11].

❖ Les méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques sont des approches utilisées pour résoudre l'équation de Schrödinger dans des systèmes à quelques électrons. En chimie, les méthodes semi-empiriques jouent un rôle crucial dans le traitement des grands ensembles moléculaires où une méthode est nécessaire. Hartree-Fock. Il est trop cher de faire des approximations pures [12].

L'étude explore diverses méthodes semi-empiriques telles que CNDO/2, INDO, NDDO, MNDO, AM1 et PM3 [13].

- **CNDO**

(Négligence complète de l'Overlap différencié) La première méthode semi-empirique, développée par Pople, Segal et Santry en 1965, un débuté.

Méthode avec certains inconvénients, notamment : elle ne fonctionne pas. La règle de Hund est appliquée.

- **INDO**

(interne négligence de l'overlap différencié) élaborée par Pople Beveridge et Dobosh en 1967. Grâce à elle, il est possible de différencier les états singulets et les états triplets d'un système. conservant l'intégralité des transactions.

- **NDDO**

(Neglect of Diatomic Differential Overlap) a été introduit par Pople en 1965. Nous avons choisi toutes les intégrales bi électroniques bi centres.

- **MNDO**

La présentation de Dewar et Thiel en 1977 propose la modification de l'overlap diatomique, qui utilise l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap), un choix non adapté aux métaux de transition et pose des problèmes pour les systèmes conjugués.

- **NDDO**

(Neglect of Differential Overlap of Diatomic Elements) : suggéré par Pople en 1965. Il est choisi de retenir toutes les intégrales bi électroniques bi centres.

- **AM 1 (Austin Modèle 1)**

(Modèle Austin 1) Originaire de Dewar, 1985. Il a essayé de combler les lacunes de MNDO.

- **PM 3 (paramétrique méthode 3)**

(Méthode Paramétrique 3) Proposée en 1989 par Stewart. Il y a de nombreux points communs avec AM1, d'ailleurs il y a toujours un débat sur les mérites relatifs à la paramétrisation de chacun d'entre elles.

❖ DFT (La théorie de la fonctionnelle de la densité)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) diffère de la méthode précédente, car elle utilise la densité électronique comme élément fondamental, comme on peut le voir. L'idée derrière cette méthode est l'hypothèse de Thomas et Fermi. D'après ce postulat, l'énergie du corps L'état fondamental du système peut être défini en fonction de sa densité électronique $\rho(\vec{r})$, et la densité électronique $\rho(\vec{r})$ elle-même peut être associée à la fonction d'onde.

$E_0 = E[\rho]$ liées entre elle Avec :

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i |\psi_i(\vec{r})|^2$$

Si la DFT diffère de manière conceptuelle des méthodes précédentes en prenant en compte la densité électronique, elle s'appuie sur des approximations similaires [14].

II.2.2.1.2. Opérateur hamiltonien

La formule de l'hamiltonien moléculaire est la somme d'un terme opérateur d'énergie potentielle et d'un terme opérateur d'énergie cinétique.

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

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

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

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

- A et B représentent les noyaux.
- h est le constant de plank.
- m_i représente la masse de l'électron i.
- M_A est la masse de noyau A.
- ∇^2 est l'opérateur laplacien.
- Z_A est la charge de noyau A.

- r_{AB} représente la distance entre le noyau A et B.
- r_{Ai} est la distance entre le noyau A et l'électron.
- r_{ij} est la distance entre l'électron i et l'électron j [15,16].

II.2.2.1.3. Approximation de Born-Oppenheimer

En physique moléculaire, cette approximation est employée pour évaluer le mouvement de l'état solide. Il est généralement admis que les noyaux atomiques sont considérés comme beaucoup plus lents que le mouvement des électrons, car ils sont environ 1836 fois plus lourds que les électrons. Ainsi, lorsque le mouvement des électrons est calculé, les noyaux peuvent être considérés comme étant fixés. On a justifié cette approximation en se basant sur la théorie des perturbations de Max Barn et du physicien américain Julius Robert Oppenheimer in 1927 [17].

-L'expression qui correspond à l'énergie cinétique des noyaux est annulée, avec l'approximation de Le problème de Born-Oppenheimer se résume à résoudre l'équation électronique de Schrödinger. En général, l'hamiltonien électronique est écrit de la manière suivante:

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

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

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

L'autre terme est la répulsion entre le noyau et le noyau [18].

II.2.2.1.4. La Fonction D'onde

La détermination de la fonction d'onde se fait en résolvant l'équation de Schrödinger, mais l'une des conditions requises est qu'elle soit antisymétrique, c'est-à-dire qu'elle doit changer de signe lorsque deux particules identiques sont transposées. Dans le cas d'une fonction simple, l'antisymétrie implique que la fonction doit répondre à :

$$\mathbf{f}(\mathbf{i}, \mathbf{j}) = -\mathbf{f}(\mathbf{j}, \mathbf{i})$$

-La fonction d'onde nécessite une exigence physique, appelée antisymétrie, qui découle du fait que les électrons sont des fermions, c'est-à-dire qu'ils ont un spin de $1/2$ [19].

$$\begin{aligned}\alpha\left(+\frac{1}{2}\right) &= 1 & \alpha\left(-\frac{1}{2}\right) &= 0 \\ \beta\left(-\frac{1}{2}\right) &= 1 & \beta\left(+\frac{1}{2}\right) &= 0\end{aligned}$$

Deux électrons ne peuvent pas avoir les mêmes nombres quantiques, selon le principe d'exclusion de Pauli. La présence d'une fonction d'onde antisymétrique nous amène à déterminer un déterminant de Slater (Φ_{sd}) des spin-orbitales (qui correspondent à la configuration d'un seul électron, c'est-à-dire à une possible occupation des orbitales) [20].

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

Une orbitale de spin d'ordre N , $\Phi_{sd}(N)$, est la fonction d'onde d'un électron qui représente sa distribution spatiale et son spin. Les colonnes de ce déterminant de Slater représentent les orbitales, tandis que les lignes représentent les coordonnées de l'électron (les différentes dispositions possibles de l'électron dans toutes les combinaisons possibles dans les orbitales), et la constante de normalisation est de $1/\sqrt{N!}$ [21].

II.2.2.2. La mécanique moléculaire (MM)

La mécanique moléculaire est l'une des principales techniques de calcul à disposition. Dans le domaine de l'étude des systèmes chimiques, la mécanique moléculaire (MM) est née dans les années 1970 afin de décrire la méthode connue sous le nom de champ de force. L'hypothèse derrière cette méthode est que l'énergie potentielle d'un ensemble moléculaire d'atomes peut être déterminée par la géométrie moléculaire donnée par l'emplacement des atomes dans l'espace [22]. La mécanique moléculaire présente des avantages tels que la rapidité des calculs par rapport aux méthodes quantiques et la possibilité d'appliquer ces méthodes à de très grands systèmes chimiques. Parmi les désavantages, on retrouve le fait qu'en ne résolvant pas l'équation de Schrödinger [23].

II.2.2.1. Principe de MM

La mécanique, une discipline de la physique qui examine le mouvement des corps, concerne les molécules composées de particules de masse spécifique, des atomes, qui sont liés par des forces élastiques et des liaisons [24].

Un champ de force spécifique définit la structure fonctionnelle et les paramètres utilisés pour décrire l'énergie potentielle d'un système de particules. Il est composé d'un ensemble d'équations qui traduisent le changement d'énergie potentielle en fonction de la position des atomes dans la molécule. Chaque atome est défini par ses propres caractéristiques [25], Les systèmes moléculaires ne sont pas prévus traités par les calculs MM, car les effets électroniques sont implicites dans les champs de force. Cela rend le MM extrêmement performant en matière de calcul et peut être employé pour réaliser des calculs sur des molécules très volumineuses [26,27]. Les équations de mécanique classique sont utilisées en mécanique moléculaire pour décrire les surfaces d'énergie potentielle et les propriétés des molécules, l'énergie étant définie comme un ensemble de termes.

II.2.2.2. Domaines d'application de la mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire a été largement utilisée dans tous les domaines de la chimie, avec des applications très diversifiées en raison de son coût de calcul relativement bas [28].

Les Applications de la Mécanique Moléculaire :

La mécanique moléculaire est largement utilisée pour fournir des structures et des énergies précises aux molécules, sa principale application étant la dynamique moléculaire, qui utilise le calcul des forces et un intégrateur approprié pour modéliser et prédire le mouvement des particules [29].

- Une autre application de la mécanique moléculaire est la minimisation de l'énergie, dans le but de trouver des conformations stables de la molécule (dans le champ de force choisi) [30].

II.2.2.3. Les différentes énergies

Selon la méthode de Wertheimer, le champ de force de la mécanique moléculaire générale englobe des fonctions telles que l'étirement des liaisons, la flexion angulaire, la torsion et les interactions de van der Waals [31], donc :

$$E_{\text{total}} = E_{\text{stretch}} + E_{\text{bend}} + E_{\text{torsion}} + E_{\text{VDW}} + E_{\text{elect}}$$

- Dans lequel chaque élément peut être représenté par sa fonction potentielle, comme :

✓ **Énergie total**

Énergie totale de la molécule. Elle est aussi appelée énergie potentielle.

✓ **Énergie d'élongation (stretching)**

L'énergie d'un ressort lors de sa tension est sensiblement proportionnellement au carré de son

allongement [32].

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

- K_r : est la constante d'élongation ou constante de Hooke.
- l_0 : la longueur de la liaison de référence.
- l : la longueur de la liaison dans le modèle.

✓ **Énergie bending**

L'énergie du système bille-ressort-bille-ressortbille augmente en proportion approximative du carré de l'augmentation de l'angle, appelé flexion angulaire [33].

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

- k_{θ} : constant de flexion.
- θ_0 : angle de valence de référence.
- θ : angle de valence dans la molécule.

Le terme d'interactions non liées

Cela correspond au potentiel de changement d'énergie avec la distance entre les atomes A et B qui ne sont pas directement liés (comme dans A-B) et ne sont pas liés à un atome commun, comme [34] :

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

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

A_{ij} : Profondeur de puits du potentiel approché [33].

r_{ij}^* : distance interatomique au minimum d'énergie.

r_{ij} : distance interatomique entre les atomes i et j.

✓ **Énergie des électrostatiques** (interaction entre des atomes non liée)

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

q_i et q_j : charges partielles de l'atome i et j .

r_{ij} : distance interatomique entre les atomes i et j.

✓ **Énergie de torsion**

L'angle de torsion (angle dièdre) est caractérisé par la présence de trois liaisons successives résultant de quatre atomes. La rotation de la chaîne autour de la liaison médiane est décrite par

l'angle [33].

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

-Avec les indicateurs:

- $k_{torsion}$: constante de force de torsion associée à n .
- Φ : angle de mesure de torsion.
- n : ordre de séries de Fourier angle mesuré dièdre .
- γ : angle de phase de la torsion.

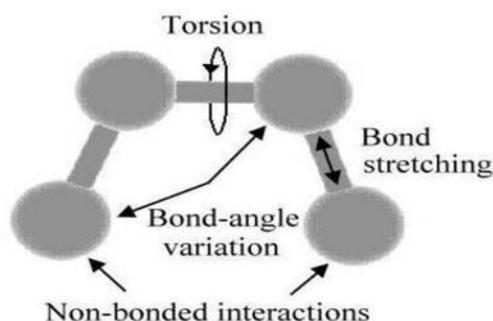


Figure.II.1: Les différents types des interactions dans la MM [33]

II.2.2.4. Quelques champs de force populaire

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

- Norman L. Allinger a créé des produits chimiques, **MM2**, **MM3**, **MM4**, pour analyser la conformation de petites molécules organiques et reproduire la géométrie covalente à l'équilibre, avec un variété de paramètres constamment affinés [35,36].
- **AMBER** (Building and Energy Refinement Assisted Model) - très répandu pour les protéines et l'ADN, créé par Peter Kollman et ses collaborateurs [37].
- **CHARMM**: (Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics) a été initialement créé à Harvard et est largement employé pour les molécules de petite taille et les macromolécules telles que les protéines, les acides nucléiques, les lipides et les glucides [38].
- **GROMOS** : Un domaine de puissance Créé par Wilfred van Gunsteren. Philippe Hünenberger et Sereina Riniker **GROMOS** sont issus du package de simulation moléculaire de Groningen, un logiciel de simulation informatique couramment utilisé pour l'étude des systèmes biomoléculaires [39].
- **OPLS** : (paramètres optimisés pour les simulations liquides), une famille de champs de force créée par William L. Jorgensen, est perçue comme un champ de force polarisable général utilisé pour

représenter les réactions chimiques dans les molécules biologiques [40].

II.2.3. Méthode dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire est une méthode de modélisation informatique qui permet de décrire l'évolution d'une molécule en fonction du temps ou de sa trajectoire, en utilisant les principes de la mécanique classique Newtonienne [41].

La dynamique moléculaire implique la réalisation de mouvements intramoléculaires au fil du temps, qui sont des vibrations autour d'un minimum ou le passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie. On utilise les mêmes champs de forces que dans les méthodes de minimisation, les forces calculées à partir de l'énergie potentielle sont utilisées pour résoudre les équations de Newton qui régissent les mouvements du système. La dynamique moléculaire présente l'avantage de donner lieu à des conformations qui sont moins dépendantes de la structure initiale que celles obtenues par la mécanique moléculaire.

II.2.3.1. Les méthodes (QSAR)

II.2.3.1.1. Définition

La relation entre la structure chimique d'une molécule et son activité biologique est connue sous le nom de Relation structure-activité (SAR). Crum-Brown et Fraser ont introduit cette idée pour la première fois en 1865 [42].

La dépendance structure-activité (**DAS**) L'activité biologique d'une molécule est liée à sa structure chimique ou 3D, appelée **SAR**. L'étude du SAR permet d'identifier les éléments chimiques qui sont responsables de produire un effet biologique spécifique dans l'organisme. Cela donne la possibilité de changer l'action ou la force d'un composé bioactif (généralement un médicament) en modifiant sa composition chimique [43].

Les chimistes spécialisés dans les médicaments utilisent les méthodes de synthèse chimique afin d'intégrer de nouvelles substances chimiques dans le composé biomédical et d'évaluer les modifications pour leurs effets biologiques. Cette approche a été perfectionnée afin de créer des liens mathématiques entre la composition chimique et l'activité biologique, connus sous le nom de relations quantitatives structure-activité (**QSAR**) [44].

Le SAR aborde la question de l'impact des groupes fonctionnels présents dans le médicament sur son fonctionnement biologique. On réalise des études **SAR** afin d'identifier le modèle de cette influence qui est employé dans la conception du médicament et dans la fabrication de nombreux médicaments ayant une activité pharmacologique désirée.

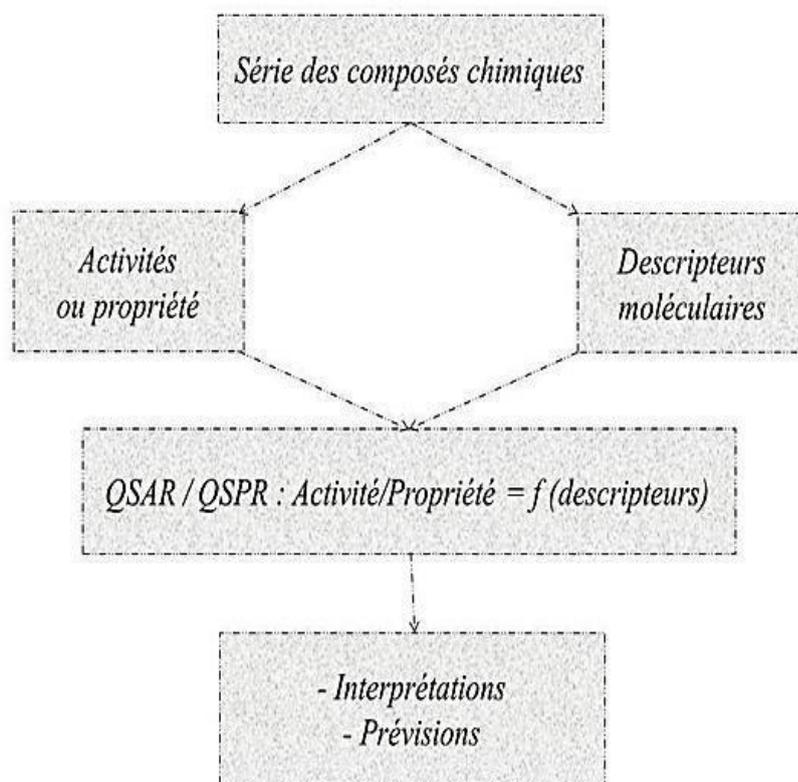


Figure.II.2: Modèle d'étude quantitative des relations structure/activité (QSAR) [44].

II.2.3.1.2. Principe de QSAR

Les méthodes **QSAR** reposent sur la création d'une relation mathématique entre les propriétés moléculaires, qu'elles soient électroniques ou géométriques, appelées descripteurs, et leur activité biologique/toxicité, pour une série de composés chimiques similaires. Ceci est réalisé en utilisant différentes méthodes d'analyse de données, telles que les régressions linéaires simple et multiple (**SLR**, **MLR**), les régressions aux moindres carrés partiels (**PLS**) [45] et l'analyse en composantes principales (**PCA**) [46].

II.2.3.1.3. Méthodologie générale d'une étude QSAR

Pour aboutir à un modèle **QSAR** explicatif et prédictif on doit.

1) Elaborer le modèle

- a- Collecter une base de données fiable.
- b- Rechercher et calculer des descripteurs adéquats pour l'activité étudiée.
- c- Utiliser une méthode d'analyse des données pour relier l'activité aux descripteurs.

2) Validation du modèle

- a- La série d'apprentissage utilisée pour la validation interne est composée de 2/3 de la base de données. L'objectif de ce genre de validation est de vérifier la stabilité et la capacité explicative du modèle **QSAR** choisi.
- b- La série de tests utilisée pour la validation externe est généralement composée de 1/3 de la base de données. Afin de vérifier l'efficacité prédictive du modèle développé.

3) Détermination du domaine d'applicabilité du modèle

3).1. Elaboration du modèle QSAR

3).1.a- Base de données

Une étape essentielle pour le développement des modèles **QSAR** est de choisir la base de données expérimentales initiale. Il est essentiel d'obtenir les données expérimentales en respectant le même protocole [47].

3).1.b Descripteur moléculaire

Une propriété (une valeur numérique) spécifique à une structure chimique donnée est appelée un descripteur moléculaire. Il est possible d'obtenir ces valeurs de manière expérimentale ou de les calculer en se basant sur la structure de la molécule.

Les descripteurs moléculaires sont essentiels dans les recherches sur la relation quantitative entre la structure et l'activité. Les variables indépendantes sont employées pour prédire une variable dépendante (activité) [48].

Deux grandes classifications ont été établies dans l'histoire pour la classification des descripteurs moléculaires : l'une en fonction de leur origine (constitutionnelle, topologique, géométrique, quantique, thermodynamique...), et l'autre en fonction de leur dimensionnalité (**1D**, **2D**, **3D**) [49].

3).2. Descripteurs théoriques

Les descripteurs 1-D

Ces indicateurs sont obtenus en utilisant la formule brute de la molécule en se basant sur la composition moléculaire, c'est-à-dire les atomes qui la composent, et ils expriment des caractéristiques générales comme les pourcentages de masse des atomes, la masse molaire, le poids moléculaire...

Les descripteurs 2-D

Les descripteurs en deux dimensions sont générés en utilisant le plan de structure de la molécule. On les divise en deux catégories, à savoir les catégories topologiques et constitutionnelles [50].

Les descripteurs 3-D

Ces descripteurs requièrent une représentation en **3D** de la molécule ; Ils sont évalués en se basant sur les positions relatives de leurs atomes dans l'espace et déterminés des caractéristiques

plus complexes. Ainsi, pour effectuer leurs calculs, il est souvent nécessaire d'avoir une connaissance de la géométrie **3D** de la molécule, généralement appelée « **modélisation moléculaire empirique** » ou « **ab-initio** ». Ces traits sont extrêmement essentiels pour l'analyse mécanistique des modèles **QSAR** développés.

Les descripteurs 4-D

Le calcul des champs d'interaction moléculaire entre deux molécules permet d'obtenir ces résultats.

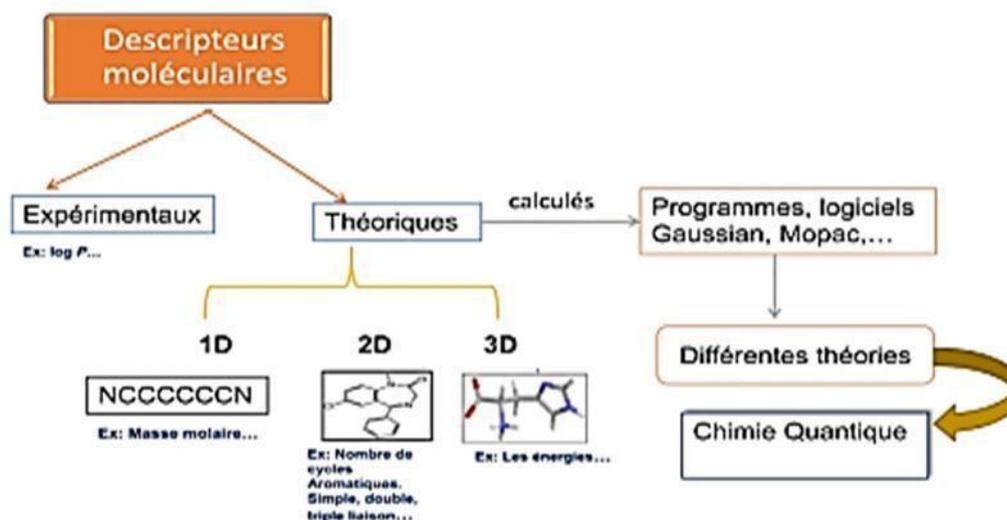


Figure.II.2. Les descripteurs moléculaires [50] .

II.2.1- Descripteurs empiriques (physico-chimique)

Certains descripteurs physicochimiques (ou indices physicochimiques) représentent la composition moléculaire du composé (le nombre et le type d'atomes et de liaisons présentes dans la molécule, le nombre de cycles, les caractéristiques du donneur/accepteur de liaison **H**, du cation, de l'anion, etc.) [51]. Certains indiquant la nature hydrophile ou lipophile de la molécule, généralement utilisé en utilisant le coefficient de partage Octanol/eau représenté par le **log P** [52].

coefficient de partage

La mesure logP, également connue sous le nom de log Kow, permet de mesurer la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (coefficient de partage octanol/eau). Le rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau est connu sous le nom de logP.

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

II.2.2- La régression linéaire multiple

La méthode la plus simple et la plus couramment utilisée pour le développement de modèles prédictifs est la régression multilinéaire (MLR, pour Multiple Linear Regression) [53]. Elle est basée sur l'idée qu'il y a une relation linéaire entre une variable dépendante y (ici, la propriété) et une série de n variables indépendantes x_i (ici, les descripteurs). Il s'agit d'obtenir une équation de la forme :

$$Y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n \dots (1)$$

Où sont les coefficients de la régression .

Il est donc possible de déterminer l'équation (1) en utilisant une base de données de p échantillon où les variables dépendantes et indépendantes sont connues. Il est donc question de prendre en compte un système d'équations p .

$$Y_1 = a_0 + a_1 x_{1,1} + a_2 x_{2,1} + \dots + a_n x_{n,1} + s_1$$

$$Y_2 = a_0 + a_1 x_{1,2} + a_2 x_{2,2} + \dots + a_n x_{n,2} + \dots + a_{n,2} + s_2$$

.....

$$Y_p = a_0 + a_1 x_{1,p} + a_2 x_{2,p} + \dots + a_n x_{n,p} + s_p$$

L'erreur du modèle est représentée par les résidus s_i , qui sont l'incertitude concernant la variable dépendante y_i d'une part, les variables indépendantes x_i d'autre part, ainsi que les informations contenues dans les variables indépendantes mais non exprimées par les variables dépendantes.

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

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{1,1} & \dots & x_{n,1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{1,p} & \dots & x_{n,p} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ \vdots \\ a_p \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_p \end{pmatrix} \dots \dots \dots (3)$$

Soit de manière condensée :

$$Y = XA + \varepsilon \dots \dots \dots (4)$$

Où Y , X , A et ε représentent respectivement le vecteur de propriété, la matrice des attributs (descripteurs), la matrice des coefficients et la matrice des erreurs de régression.

Ainsi, la méthode MLR implique de sélectionner les coefficients a_i afin de réduire au minimum la somme des carrés des écarts entre les valeurs calculées de la propriété et celles expérimentales. Ainsi, l'équation du modèle devient :

$$\hat{Y} = a_0 + a_1 x_{1,i} + a_2 x_{2,i} + \dots + a_n x_{n,i} \dots \dots \dots (5)$$

Ou sous forme matricielle : $Y = X.A = Y \dots \dots \dots (6)$

$$A = (X^T . X)^{-1} X^T . Y \dots \dots \dots (7)$$

II.2.3- La régression non linéaire multiple

La régression non linéaire multiple **MNLR** est une méthode non linéaire (exponentielle, logarithmique, polynomiale, ...) qui permet de déterminer le modèle mathématique qui permet d'expliquer non-linéairement au mieux la variabilité d'une propriété ou d'une activité y en fonction des descripteurs moléculaires. Dans l'ensemble de nos travaux nous avons utilisé le modèle polynomial en nous basant sur les descripteurs proposés par le modèle linéaire qui seront élevés à la puissance 2 selon l'équation suivante :

$$Y = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i x_i + b_i a_i^2$$

Y : est la variable dépendante (à expliquer ou à prédire).

X_i : sont les variables indépendantes (explicatives) .

i : est le nombre de variables explicatives .

a₀ : est la constante de l'équation du modèle .

a_i : et **b_i** sont les coefficients de descripteurs dans l'équation du modèle.

II.2.4- La régression des moindres carrés partiels

La régression par les moindres carrés partiels (**PLS**) est une technique qui diminue le nombre de descripteurs à un plus petit ensemble de composantes non corrélées et qui effectue la régression par les moindres carrés sur ces composantes, plutôt que sur les données initiales. La fonctionnalité PLS est particulièrement utile lorsque les descripteurs sont fortement colinéaires, ou lorsqu'il y a plus de descripteurs que d'observations et que la régression sur les moindres carrés échoue complètement ou produit des coefficients avec des erreurs élevées.

Les moindres carrés partiels (**PLS**) ne supposent pas que les descripteurs sont fixes, à la différence de la régression multiple. Ainsi, les mesures des descripteurs tolèrent des erreurs, ce qui signifie que l'analyse PLS gère mieux l'incertitude des mesures [54,55].

La régression par les moindres carrés partiels est essentiellement utilisée dans les secteurs chimique, pharmaceutique, alimentaire et plastique. Une application courante consiste à modéliser la relation entre des mesures spectrales (**spectre du proche infrarouge, IR UV**), qui comprennent de nombreuses variables souvent corrélées les unes avec les autres, et une composition chimique ou d'autres propriétés physiques et chimiques. La régression PLS met l'accent sur le développement de modèles de prévision. Par conséquent, elle n'est généralement pas utilisée pour éliminer les variables qui ne permettent pas d'expliquer la réponse.

II.2.5- Surface moléculaire (SAG) La surface est la quantité d'espace couvrant l'extérieur d'une forme tridimensionnelle. La surface moléculaire peut être définie par l'union des surfaces atomiques pour tous

les atomes constituant une molécule donnée [56,57].

II.2.6- Volume moléculaire (V)

C'est un volume particulier (en Température et pression), qui est occupé par 1 mole de substance[56].

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

II.2.7- La réfractivité molaire

Un paramètre stérique fréquemment utilisé dans les travaux **QSAR** est la réfractivité molaire (**MR**), Il s'agit d'une mesure du volume qui est occupé par un atome ou par un groupe d'atome [58], **MR** est lié au volume molaire (**V**) et à l'indice de réfraction (**n**) selon [59] :

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

n : l'indice de réfraction.

MW : la masse moléculaire.

P : la densité.

MW/P : définit le volume.

II.2.8- La polarisabilité

La polarisabilité d'une molécule étant son aptitude à se polariser sous l'action d'un champ électrique comme celui d'une onde électromagnétique. Cette polarisabilité, ça peut être définie en termes de moment dipolaire u crée par le champ électrique [60].

II.2.9- Energie d'hydratation

Les ions s'hydratent par suite des interactions qui se développent entre eux et les dipôles formés par les molécules d'eau [61]. Pourtant, un ion qui est présent dans le corps sous une forme hydratée est considéré comme étant à l'état libre par opposition aux ions qui sont fixés aux protéines ou à d'autres molécules, La polarité de la molécule d'eau fait interagir les cations et les anions avec les atomes d'oxygène et d'hydrogène, respectivement, de la molécule d'eau [62].

Dans une étude **QSAR**, les descripteurs sont les caractéristiques chimiques d'une molécule sous forme numérique. Il existe différents types de descripteurs basés sur la méthode **QSAR** employée [63].

II.3. Modèles statistiques

Les modèles **QSAR** sont développés en établissant des relations empiriques, stratégies basées sur la régression et la classification ,linéaires ou non linéaires entre les valeurs des descripteurs chimiques calculés à partir des structures moléculaires et les propriétés ou activités biologiques mesurées expérimentalement de ces molécules, puis en appliquant ces modèles pour prédire ou concevoir de nouveaux produits chimiques caractéristiques [64].

Méthodes classiques, divers outils d'apprentissage automatique peuvent également être utilisés

pour l'analyse de la modélisation **QSAR**, en particulier pour la recherche impliquant des données complexes et grandes chimiques informatiques. Ces données ont des relations non linéaires avec des réponses [65].

Les méthodes mathématiques de construction de **QSAR** résolvent les problèmes de régression et de classification dans la structure des données. L'une des méthodes les plus largement utilisées pour la classification ou la reconnaissance de formes, est l'**MLR** [66].

II.4. Domaine d'applicabilité

La méthode de « leverage » est la méthode la plus utilisée pour la détermination du domaine d'applicabilité d'un modèle **QSAR** [67] ou l'intervalle dans lequel nos composés pourront être prédits avec confiance. Cette technique est basée sur la variation des résiduels standardisés de la variable dépendance avec « **leverage** » (la distance entre les valeurs des descripteurs et leurs moyennes). Le principe est que le leverage d'un composé doit être inférieur à la valeur de seuil $h^* = 3p/n$ (ou p est le nombre de descripteurs plus 1 et n le nombre de points). Dans le cas contraire le composé sera considéré en dehors du domaine d'applicabilité du modèle obtenu.

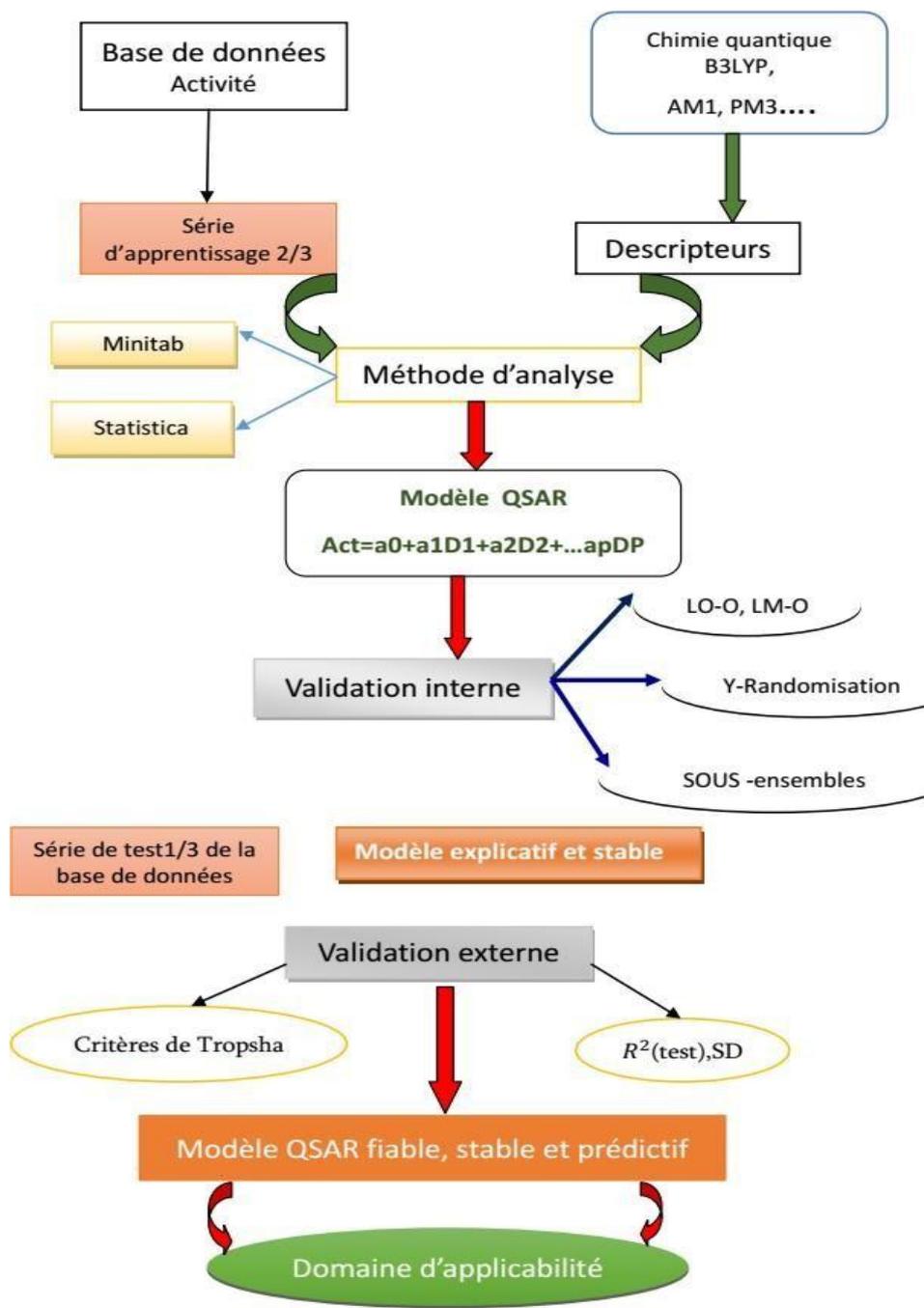


Figure.II.3 : Méthodologie QSAR [67].

Références

- [1] Mahdjoub, M. B. (2009). Apprentissage Mediatise De La Chimie Moleculaire (Doctoral Dissertation).
- [2] El Fahime, E., & Ennaji, M. M. (2007). Évolution Des Techniques De Séquençage. Les Technologies De Laboratoire, 2(5).
- [3] Habib, M. (2018). La Constellation des Dys: bases neurologiques de l'apprentissage et de ses troubles. De Boeck Supérieur.
- [4] Murcko, MA (1997). Modélisation moléculaire : principes de base et applications. La découverte des médicaments aujourd'hui , 9 (2), 364 .
- [5] Murray, JS et Politzer, P. (1998). Analyse statistique du potentiel électrostatique de surface moléculaire : une approche pour décrire les interactions non covalentes dans les phases condensées. Journal de structure moléculaire : THEOCHEM , 425 (1-2), 107-114.
- [6] Belaidi, S., Omari, M., Lanez, T., & Dibi, A. (2005). Contribution a l'étude de la relation structure-activité dans des nouveaux macrolides antibiotiques.
- [7] González, M. A. (2011). Force fields and molecular dynamics simulations. École thématique de la Société Française de la Neutronique, 12, 169-200.
- [8] Dirac, P. A. M. (1981). The principles of quantum mechanics (No. 27). Oxford university press.
- [9] Long, G. L. (2017). What is the wave function in quantum mechanics?. *Science bulletin*, 62(20), 1355-1356.
- [10] Gao, S. (2013). Interpréter la fonction d'onde : que sont les électrons ? Et comment bougent-ils ? *Discussions Filosóficas* , 14 (22), 13-23.
- [11] Mulliken, RS (1955). Analyse électronique de population sur les fonctions d'onde moléculaire LCAO – MO. I. Le Journal de physique chimique , 23 (10), 1833-1840.
- [12] Baerends, E. J., & Ros, P. (1978). Evaluation of the LCAO Hartree—Fock—Slater method: Applications to transition-metal complexes. *International Journal of Quantum Chemistry*, 14(S12), 169-190.
- [13] MAZRI, R. (2015). Nouvelle approche des relations structures-activités dans des molécules antibiotiques (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [14] Marot, C. (1995). Conception de nouvelles molécules à activité sérotoninergique par des méthodes QSAR et des études de dynamique moléculaire de complexe ligands/récepteur (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).
- [15] Fayet, G. (2010). Développement de modèles QSPR pour la prédiction des propriétés d'explosibilité des composés nitroaromatiques (Doctoral dissertation, Chimie ParisTech).

- [16] McCrea, W. H. (1949). Principes de la mécanique classique. Par JL Destouches. Pp. 137. 1948.(Centre National de la Recherche Scientifique, Paris). The Mathematical Gazette, 33(306), 313-314.
- [17] Vazquez, N., & Ines, M. (2006). Algunos aspectos básicos de la química computacional. UNAM.
- [18] Nicolás, M., Marín, E., Castro, F., & Miranda, R. (2006). Algunos aspectos básicos de la química computacional. UNAM México, DF.
- [19] i Gispert, J. C. (2019). Estructura atómica y enlace químico. Reverté.
- [20] Brambilla, N., Krein, G., Tarrús Castellà, J., & Vairo, A. (2018). Born-Oppenheimer approximation in an effective field theory language. Physical Review D, 97(1), 016016.
- [21] Costa, J. M. (2005). Diccionario de química física. Ediciones Díaz de Santos.
- [22] Wilczek, F. (1982). Quantum mechanics of fractional-spin particles. Physical review letters, 49(14), 957.
- [23] Polanski, J. (2009). 4.14 Chimioinformatique. Chimiométrie complète ; Elsevier : Amsterdam, Pays-Bas , 459-506.
- [24] Biscay, F., Chizallet, C., Creton, B., Fecant, A., Ferrando, N., Malfreyt, P., ... & Ungerer, P. (2011). La modélisation moléculaire s'invite dans l'industrie. l'actualité chimique, (353-354), 66.
- [25] Singh, UC et Kollman, PA (1986). Une méthode combinée ab initio de mécanique quantique et de mécanique moléculaire pour réaliser des simulations sur des systèmes moléculaires complexes : Applications à la réaction d'échange $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{Cl}^-$ et à la protonation enphase gazeuse des polyéthers. Journal de chimie computationnelle , 7 (6), 718-730.
- [26] Memarian, F., Fereidoon, A. et Ganji, MD (2015). Module de Young du graphène : Mécanique moléculaire et traitements DFT. Super-réseaux et microstructures , 85 , 348-356.
- [27] Huang, N., Kalyanaraman, C., Bernacki, K., & Jacobson, M. P. (2006). Molecular mechanics methods for predicting protein–ligand binding. Physical Chemistry Chemical Physics,8(44), 5166-5177.
- [28] Cowen, T., Karim, K. et Piletsky, SA (2019). Modélisation de la mécanique des polymères à empreinte moléculaire. Dans Catalyseurs polymères intelligents et catalyse réglable (pp. 51-75). Elsevier.
- [29] Marconda, L. Etude QSAR des nouvelles molécules hétérocycliques.
- [30] Mollica, L., Theret, I., Antoine, M., Perron-Sierra, F., Charton, Y., Fourquez, J. M., ... & Cavalli, A. (2016). Molecular dynamics simulations and kinetic measurements to estimate and predict protein–ligand residence times. Journal of medicinal chemistry, 59(15), 7167-7176.

- [31] Rappé, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K. S., Goddard III, W. A., & Skiff, W. M. (1992). UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of the American chemical society*, 114(25), 10024-10035.
- [32] IZARRA, C., VALLEE, O., & Berger-BP, R. G. De l'oscillateur dissipatif au saut à l'élastique.
- [33] Vanommeslaeghe, K., & Guvench, O. (2014). Molecular mechanics. *Current pharmaceutical design*, 20(20), 3281-3292.
- [34] Hooft, R. W., Sander, C., & Vriend, G. (1997). Objectively judging the quality of a protein structure from a Ramachandran plot. *Bioinformatics*, 13(4), 425-430.
- [35] Nicolás, M., Marín, E., Castro, F., & Miranda, R. (2006). Algunos aspectos básicos de la química computacional. UNAM México, DF.
- [36] Copps, J., Murphy, R. F., & Lovas, S. (2008). Molecular dynamics simulations of peptides. *Peptide-Based Drug Design*, 115-126.
- [37] Allinger, N. L., Chen, K., & Lii, J. H. (1996). An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons. *Journal of computational chemistry*, 17(5-6), 642-668.
- [38] Weiner, P. K., & Kollman, P. A. (1981). AMBER: Assisted model building with energy refinement. A general program for modeling molecules and their interactions. *Journal of Computational Chemistry*, 2(3), 287-303.
- [39] Brooks, B. R., Bruccoleri, R. E., Olafson, B. D., States, D. J., Swaminathan, S. A., & Karplus, M. (1983). CHARMM: a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of computational chemistry*, 4(2), 187-217.
- [40] Tirado-Rives, J., & Jorgensen, W. L. (1990). Molecular dynamics of proteins with the OPLS potential functions. Simulation of the third domain of silver pheasant ovomucoid in water. *Journal of the American Chemical Society*, 112(7), 2773-2781.
- [41] Brown, AC et Fraser, TR (1868). Sur le lien entre constitution chimique et action physiologique ; avec une référence particulière à l'action physiologique des sels des bases d'ammonium dérivées de la strychnia, de la brucia, de la thebaia, de la codeia, de la morphia et de la nicotia. *Journal d'anatomie et de physiologie* , 2 (2), 224 .
- [42] Hansch, C. (1974). Drug research or the luck of the draw. *Journal of Chemical Education*, 51(6), 360.
- [43] DesJarlais, R. L., Sheridan, R. P., Seibel, G. L., Dixon, J. S., Kuntz, I. D., & Venkataraghavan, R. (1988). Using shape complementarity as an initial screen in designing ligands for a receptor binding site of known three-dimensional structure. *Journal of medicinal chemistry*, 31(4), 722-729.

- [44] Leardi, R. (2001). Genetic algorithms in chemometrics and chemistry: a review. *Journal of Chemometrics: A Journal of the Chemometrics Society*, 15(7), 559-569.
- [45] Bellifa, K. (2015). Etude des relations quantitatives structure-toxicité des composés chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires. Modélisation QSAR (Doctoral dissertation).
- [46] Fortuné, A. (2006). Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- [47] Duchowicz, PR, Castro, EA, Fernández, FM et Gonzalez, député (2005). Un nouvel algorithme de recherche pour les théories QSPR/QSAR : Points d'ébullition normaux de certaines molécules organiques. *Lettres de physique chimique* , 412 (4-6), 376-380.
- [48] Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical review A*, 38(6), 3098.
- [49] Vine, K. L., Locke, J. M., Ranson, M., Pyne, S. G., & Bremner, J. B. (2007). In vitro cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(2), 931-938.
- [50] Efron, B. (1983). Estimating the error rate of a prediction rule: improvement on cross-validation. *Journal of the American statistical association*, 78(382), 316-331.
- [51] Efron, M. A. (1960). Multiple regression analysis. *Mathematical methods for digital computers*, 191-203.
- [52] Lejeune, M. (2004). *Statistique: La théorie et ses applications*. Springer Science & Business Media.
- [53] Tamhankar, AJ, Karnik, SS et Stålsby Lundborg, C. (2018). Déterminants de la consommation d'antibiotiques - développement d'un modèle utilisant la régression partielle des moindres carrés basée sur des données provenant de l'Inde. *Rapports scientifiques* , 8 (1), 6421 .
- [54] Wold, S., Sjöström, M. et Eriksson, L. (2001). Régression PLS : un outil de base de la chimiométrie. *Chimie et systèmes de laboratoire intelligents* , 58 (2), 109-130.
- [55] Vistoli, G., Pedretti, A., & Testa, B. (2006). Molecular fields to assess recognition forces and property spaces. *Virtual ADMET assessment in target selection and maturation*, 6, 119.
- [56] Thakur, A., Thakur, M., Kakani, N., Joshi, A., Thakur, S. et Gupta, A. (2004). Application des descripteurs topologiques et physicochimiques : étude QSAR des dérivés de la phénylamino-acridine. *Arkivoc* , 14 (2004), 36-43.
- [57] Cohen, R., Reinert, P., Danan, C. et Geslin, P. (1989). Accidents et tolérance des quinolones. *Médecine et Maladies Infectieuses* , 19 (10), 532-536.

- [58] Benigni, R. (2003). Quantitative structure-activity relationship (QSAR) models of mutagens and carcinogens. CRC press.
- [59] Kochi, K. Curriculum Et Programme De M. Sc. Chimie-Pharmaceutique Appliquée (Système Semestriel De Crédit Pg).
- [60] Brinck, T., Murray, JS et Politzer, P. (1993). Polarisabilité et volume. Le Journal de physique chimique , 98 (5), 4305-4306.
- [61] Belaidi, S., & Mellaoui, M. (2011). Electronic structure and physical-chemistry property relationship for oxazole derivatives by AB initio and DFT methods. Organic Chemistry International, 2011.
- [62] Smith, DW (1977). Enthalpies d'hydratation ionique. Journal d'éducation chimique , 54 (9), 540 .
- [63] Gupta, M., Lee, H. J., Barden, C. J., & Weaver, D. F. (2019). The blood–brain barrier (BBB) score. Journal of medicinal chemistry, 62(21), 9824-9836.
- [64] Muratov, E. N., Bajorath, J., Sheridan, R. P., Tetko, I. V., Filimonov, D., Poroikov, V., ... & Tropsha, A. (2020). QSAR without borders. Chemical Society Reviews, 49(11), 3525-3564.
- [65] Roy, K., Kar, S., Das, R. N., Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). Statistical methods in QSAR/QSPR. A Primer on QSAR/QSPR Modeling: Fundamental Concepts, 37-59.
- [66] Goulon-Sigwalt-Abram, A. (2008). Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées: applications à l'aide à la découverte de médicaments (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
- [67] Todeschini, R., & Consonni, V. (2008). Handbook of molecular descriptors. John Wiley & Sons.

Chapitre III :
Etude Quantitative De La Relation
Structure/Activité

III.1. Introduction :

Le modèle QSAR (relation quantitative structure-activité) analyse la corrélation entre les paramètres physico-chimiques et l'activité biologique en utilisant des calculs statistiques [1].

Dans de nombreux cas, la comparaison de l'activité biologique de certaines molécules avec leur structure a permis de mettre en évidence des liens entre les paramètres structuraux et les caractéristiques d'une molécule. En associant la variation de l'activité aux paramètres, on a pu obtenir un système d'équations qui fournit une équation de corrélation pour une série chimique spécifique et une activité définie [2].

Dans cette étude, notre objectif est d'examiner les caractéristiques physicochimiques et électroniques des dérivés de benzimidazole, afin de prédire ces paramètres qui ont un impact sur l'activité biologique. Nous cherchons à prédire l'activité biologique de nouvelles molécules. C'est pourquoi, nous avons sélectionné une série de vingt-cinq dérivés des divers descripteurs physico-chimiques et électroniques présents [3].

III.2. La géométrie moléculaire

L'optimisation de la structure moléculaire est illustrée dans la **Figure III.1**. La méthode **DFT/B3LYP** peut être évaluée en comparant les résultats obtenus lors de calculs expérimentaux. Les résultats obtenus actuellement portent sur les valeurs de longueur de liaison et les angles pour notre noyau de base, qui sont présentés respectivement dans le **Tableau III.1**, et il est possible de constater une corrélation élevée entre les valeurs Expérimentales et celles de la **DFT** pour les longueurs de liaison. La méthode **DFT** est similaire aux angles calculés expérimentalement [4].

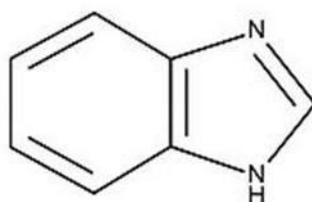


Figure III.1 : Benzimidazole.

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

Type de liaison	Longueur de liaison (DFT)	Longueur de liaison (Exp)	Type d'angle	Angle (DFT)	Angle (Exp)
N ₁ -C ₂	1.500	1.346	N ₁ -C ₂ -N ₃	112.9	114.0

C ₂ -N ₃	1.317	1.311	C ₂ -N ₃ - C ₄	108.7	104.2
N ₃ -C ₃	1.453	1.372	N ₃ - C ₄ -C ₅	106.4	109.5
C ₄ - C ₉	1.486	1.392	C ₄ - C ₉ -N ₁	107.7	105.8
C ₉ -N ₁	1.466	1.395	C ₉ -N ₁ -C ₂	101.8	106.6
C ₄ -C ₅	1.343	1.389	C ₄ -C ₅ -C ₆	117.0	117.8
C ₅ -C ₆	1.549	1.378	C ₅ -C ₆ -C ₇	120.1	120.9
C ₆ -C ₇	1.374	1.401	C ₆ -C ₇ -C ₈	120.2	122.3
C ₇ -C ₈	1.550	0.90	C ₇ -C ₈ - C ₉	117.2	116.1
C ₈ - C ₉	1.345	1.03	C ₇ - C ₉ -C ₄	122.1	122.4
N ₁ -H ₁	1.000	0.94	C ₉ - C ₄ -C ₅	122.8	120.6
C ₂ -H ₂	1.070	1.02	C ₉ -N ₁ -H ₁	110.5	121
C ₅ -H ₅	1.070	1.07	N ₁ -C ₂ -H ₂	123.5	126
C ₆ -H ₆	1.070	0.98	C ₄ -C ₅ -H ₅	121.4	117
			C ₅ -C ₆ -H ₆	119.9	117
			C ₆ -C ₇ -H ₇	119.8	111
			C ₇ -C ₈ -H ₈	121.3	121

III.1.1. Orbitales moléculaires frontières

Dans la **Figure III.2**, on peut mesurer la réactivité de la molécule en observant les valeurs d'énergie de la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (**LUMO**) et de la plus haute orbitale moléculaire occupée (**HOMO**), ainsi que sa différence d'énergie (ΔE).², Les calculs d' **HOMO** et **LUMO** ont été effectués en se basant sur le niveau **B3LYP/6-31G** pour notre noyau principal. La bande énergétique (**HOMO – LUMO**) correspond à la condition d'énergie électronique la plus basse pour le déplacement d'un électron de π - π * [5]. La valeur de l'énergie électronique (**HOMO**) est réalisée à **-0.01344 eV** et l'énergie électronique la plus basse (**LUMO**) est réalisée à **-0.22341 eV** dans cette mesure.

Cette molécule est stable, comme le montre le résultat de $\Delta E = 0.20997$.

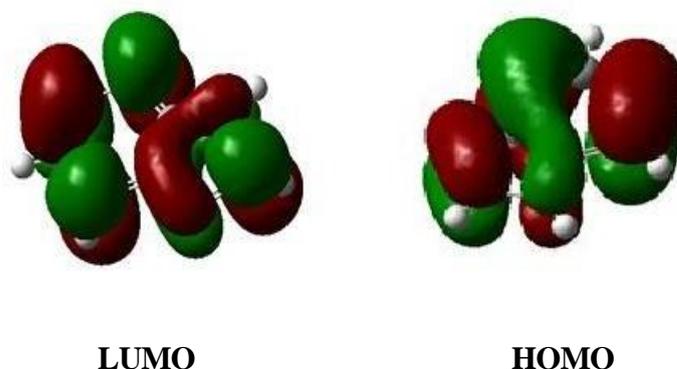


Figure III.2 : Surfaces frontières pour HOMO et LUMO calculées par le niveau B3LYP/6-31G .

III.1.3. Les charges de Mulliken

Les charges électroniques jouent un rôle essentiel dans la mesure de la qualité de liaison d'une molécule [6]. **Figure III.2.** Les valeurs de charge Mulliken des atomes composant la molécule étudiée sont illustrées. Les atomes d'hydrogène sont tous chargés positivement, tandis que les atomes de carbone qui sont proches de l'atome d'azote ont été trouvés positifs par rapport aux autres atomes de carbone chargés négativement, en raison de la nature électronégative des atomes d'azote.

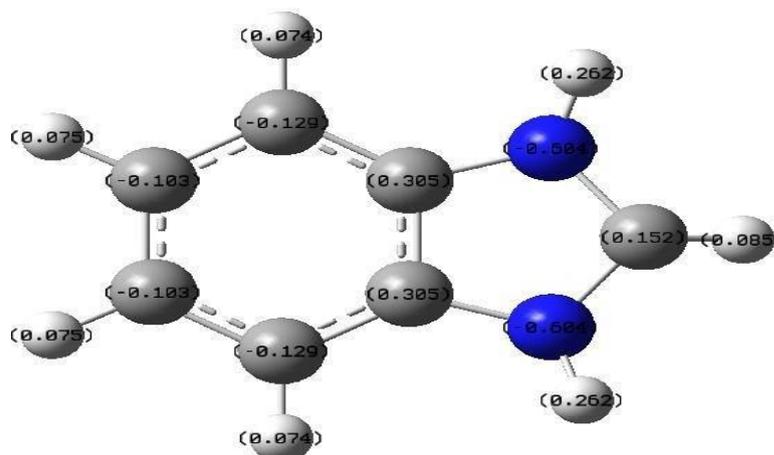
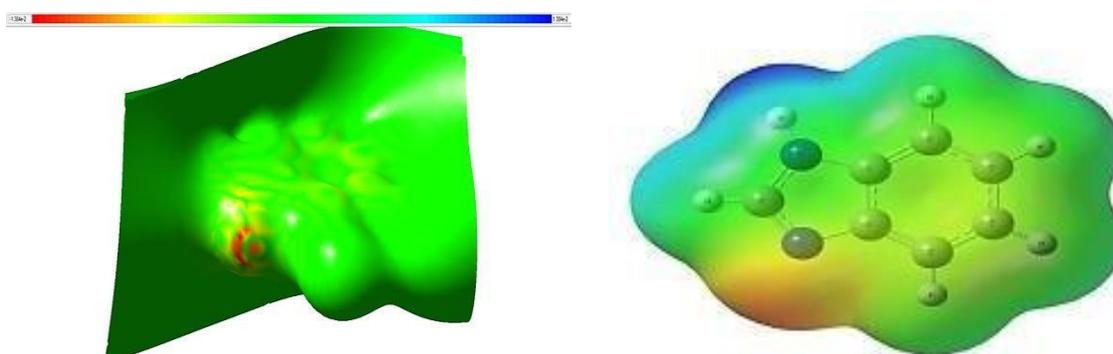


Figure III.3: Les charges de Mulliken de noyau de base.

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

Le potentiel électrostatique de surface moléculaire (**MESP**) joue un rôle crucial dans l'identification des attaques électrophiles et nucléophiles, en se basant sur la répartition du potentiel électrostatique. L'attaque nucléophile est liée aux taches électrostatiques positives, tandis que les taches de molécules électrostatiques négatives sont les régions préférées pour une attaque électrophile [7,8].



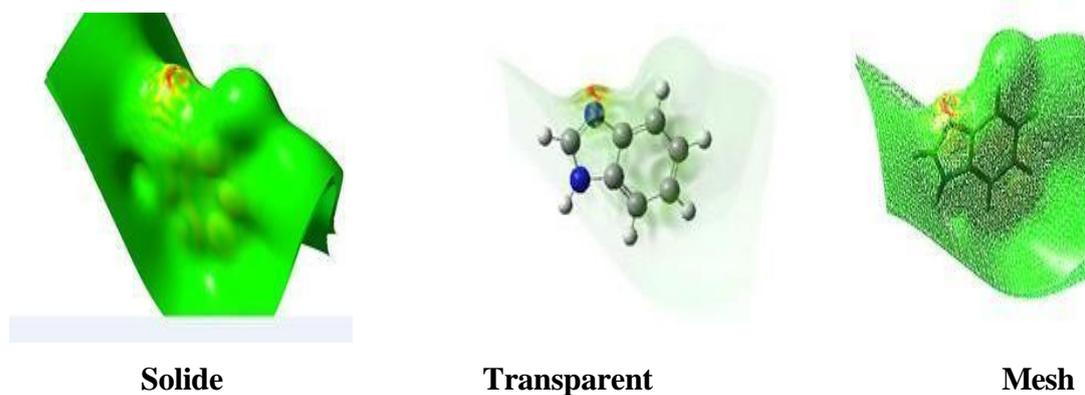


Figure III.4 : Carte du potentiel électrostatique.

Étant associé à la densité électronique, le potentiel électrostatique moléculaire (**MEP**) peut être utilisé comme un indicateur précieux pour localiser les sites de réactions électrophiles et nucléophiles. Ainsi, nous l'avons employé. Les zones de densité électronique cartographiées avec le **MEP** sur la géométrie optimisée du Benzimidazole sont illustrées dans la **figure III.6**. Les zones jaunes et rouges indiquent les zones chargées négativement, tandis que la zone bleue indique la zone positive à la réactivité nucléophile. Il est évident dans la dernière figure que les zones les plus riches en électrons sont principalement situées autour d'hétéroatome (azote). D'après ce calcul, les atomes d'azote sont responsables de réactions nucléophiles dans le processus d'inhibition de la corrosion.

III.3. Étude QSAR à l'aide de descripteurs moléculaires théoriques des dérivés benzimidazole

III.3.1. Méthodologie

La technologie HyperChem, Molinspiration et Gaussian/GaussView offre la possibilité de mesurer diverses propriétés fréquemment employées dans les études **QSAR**. Les calculs sont de nature semi-empirique et sont donc généralement rapides. Les résultats calculés ont été présentés dans cette étude.

III.3.1.1. Base de données

La littérature a sélectionné un ensemble de données comprenant 25 dérivées de la benzimidazole avec leurs valeurs de **PIC50 (-logIC50)** a été utilisé comme indicateur de l'activité biologique) [9]. Le **tableau III.1** présente les molécules, avec les structures de tous les composés esquissées et nettoyées dans la version Chem Draw 12.0.3 .

III.3.1.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calcul

l'étude a été divisé en 4 parties:

Dans un premier temps, l'optimisation de toutes les molécules a été réalisée en utilisant HyperChem version 12.0.3. En utilisant une méthode semi empirique **PM3**, les géométries ont

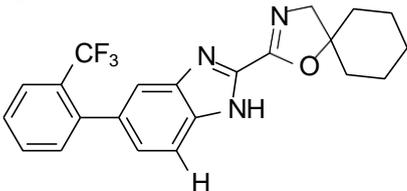
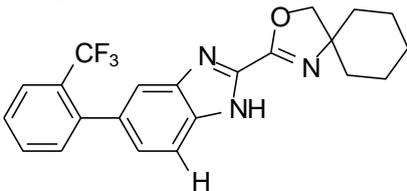
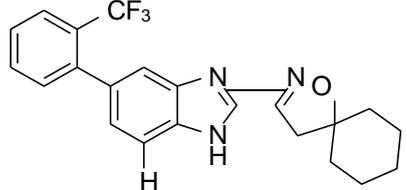
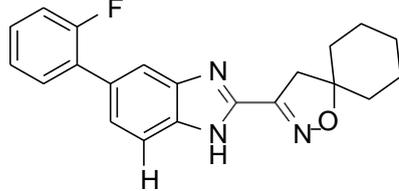
été optimisées en utilisant l'algorithme de conjugate gradient (Fletcher reeves) avec un maximum de cycles de 12000. En utilisant les structures minimisées résultantes, nous avons pu extraire quelques propriétés de **QSAR** telles que :

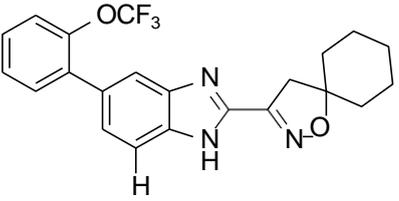
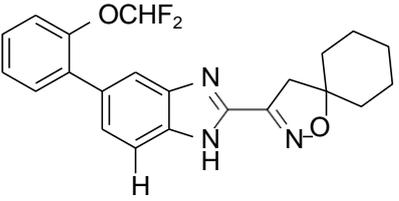
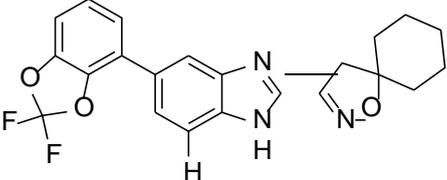
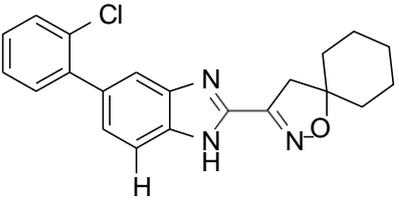
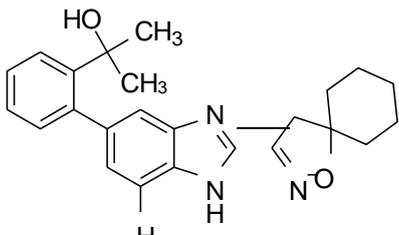
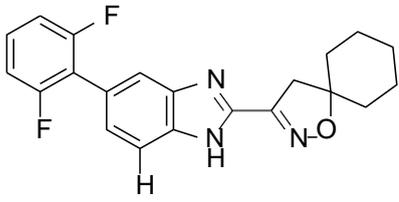
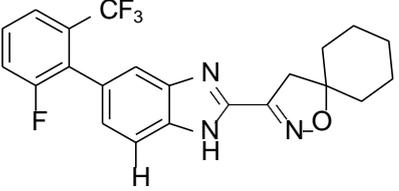
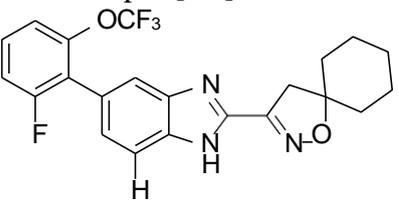
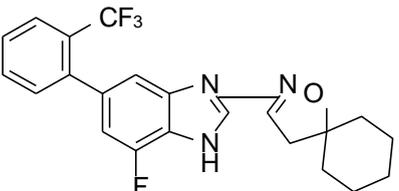
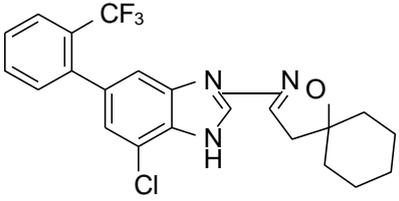
La polarisabilité molaire (**Pol**), la réfractivité molaire (**MR**), le coefficient de partage octanol/eau (**log P**), le volume molaire (**MV**), la grille de surface (**SAG**) et le poids molaire (**MW**) ont été optimisés dans la deuxième partie. En utilisant les calculs **DFT** avec la fonctionnelle **B3LYP**, nous avons réussi à prédire plusieurs propriétés moléculaires pour les bases **6-31G +(d,p)** en utilisant le logiciel **Gaussian 09 + GaussView[10]**. On a réussi à obtenir les énergies (**HOMO**) et (**LUMO**) [11]. Dans la troisième section, nous avons utilisé un logiciel de calcul en ligne appelé Molinspiration afin d'obtenir les paramètres de Lipinski et la surface polaire (**PSA**) des composés mis au point [12].

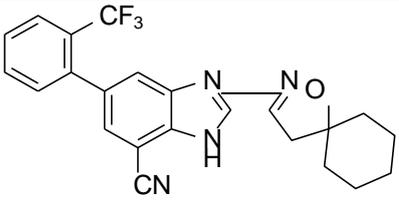
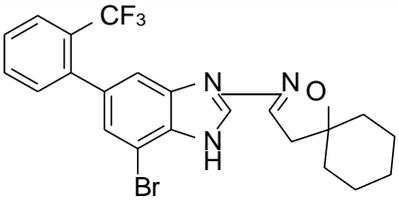
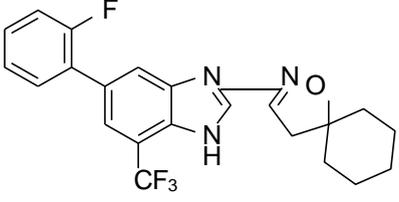
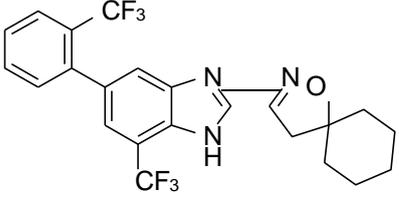
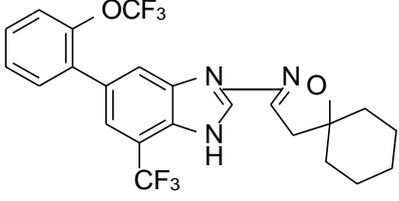
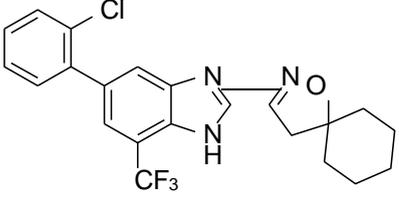
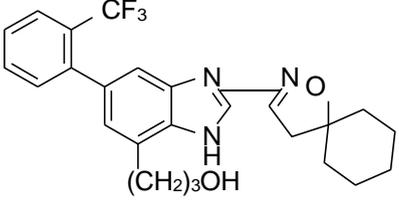
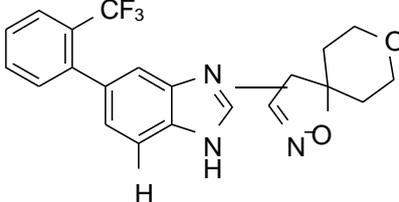
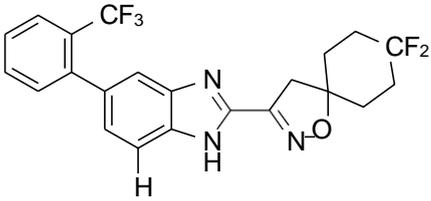
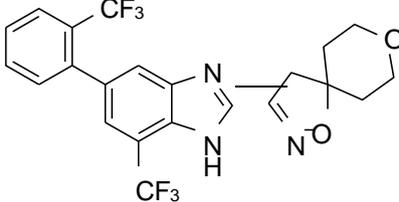
Récemment, afin de confirmer nos résultats, nous avons employé le modèle de régression linéaire multiple (**MLR**). Les descripteurs moléculaires ont été analysés à l'aide de l'analyse **MLR** dans **SPSS** Version 21 pour Windows [13]. Étant donné l'efficacité de cette méthode et sa vaste utilisation dans les études **QSAR**, il est important de souligner sa précision et sa facilité d'analyse [14].

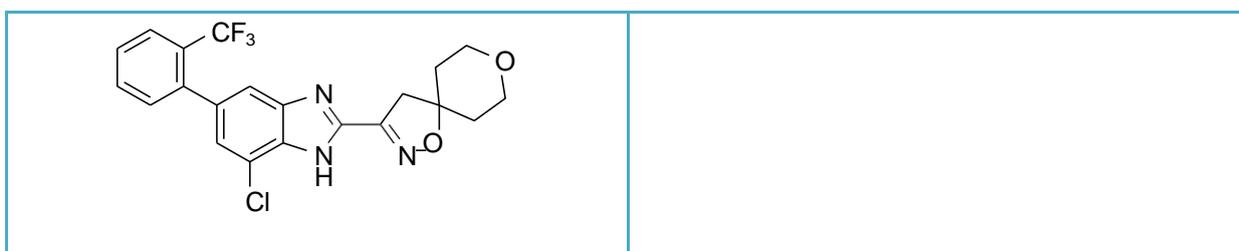
III.3.3. Structures chimiques des dérivés de benzimidazole

Tableau III.2: Structures des dérivés benzimidazole étudiés.

Composé	Composé
<p>1) 2-(5-(2-(Trifluorométhyl)phényl)-1H-benzimidazol-2-yl)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p> 	<p>2) 2-(5-(2-(Trifluorométhyl)phényl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-oxa-1-azaspiro[4.5]dec-1-ene</p> 
<p>3) 3-[5-(2-Trifluorométhyl-phényl)-1h-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p> 	<p>4) 3-[6-(2-fluorophényl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p> 
<p>5) 3-[5-(2-Trifluorométhoxyphényl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p>	<p>6) 3-[5-(2-Difluorométhoxyphényl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p>

	
<p>7) 3-[5-(2,2-Difluorobenzoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p> 	<p>8) 3-[5-(2-Chlorophenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p> 
<p>9) 2-[2-[2-(1-Oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]-phenyl]-propan-2-ol</p> 	<p>10) 3-[5-(2,6-Difluorophenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p> 
<p>11) 3-[5-(2-Fluoro-6-trifluoromethylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p> 	<p>12) 3-[5-(2-Oxafluoro-6-trifluoromethylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p> 
<p>13) 3-[7-Fluoro-5-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p> 	<p>14) 3-[7-Chloro-5-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p> 
<p>15) 2-(1-Oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-6-(2-trifluoromethylphenyl)-3H-benzimidazole-4-carbonitrile</p>	<p>16) 3-[7-Bromo-5-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-azaspiro[4.5]dec-2-ene</p>

	
<p>17) 3-[5-(2-Fluorophenyl)-7-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p> 	<p>18) 3-[7-Trifluoromethyl-5-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p> 
<p>19) 3-[5-(2-Trifluoromethoxyphenyl)-7-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p> 	<p>20) 3-[5-(2-Chloro-phenyl)-7-trifluoromethyl-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p> 
<p>21) 3-[2-(1-Oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-6-(2-trifluoromethylphenyl)-3H-benzimidazol-4-yl]-propan-1-ol</p> 	<p>22) 3-[5-(2-Trifluoromethylphenyl)-1h-benzimidazol-2-yl]-1,8-dioxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p> 
<p>23) 8,8-Difluoro-3-[5-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-oxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p> 	<p>24) 3-[7-Trifluoromethyl-5-(2-trifluoromethylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1,8-dioxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p> 
<p>25) 3-[7-Chloro-5-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1,8-dioxa-2-aza-spiro[4.5]dec-2-ene</p>	



III.4. Etude des paramètres amphiphiliques de la série de benzimidazole

Tableau III.3: Paramètres QSAR des dérivés de benzimidazole

Composé	Surface moléculaire (Å ²)	Volume moléculaire (Å ³)	Masse moléculaire (uma)	Polarisabilité (Å ³)	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Réfractivité (Å ³)	Log P
1	460.39	1068.78	399.42	39.71	-4.48	111.01	2.19
2	461.42	1061.85	399.42	39.71	-5.15	111.01	2.19
3	461.98	1062.69	399.42	39.71	-5.68	111.25	3.04
4	436.89	989.60	349.41	38.05	-6.02	106.17	1.87
5	477.37	1089.87	415.41	40.34	-6.92	113.52	3.42
6	477.04	1082.24	397.42	40.43	-6.76	112.42	2.33
7	463.39	1075.89	411.41	40.30	-8.84	112.70	2.16
8	455.09	1027.72	365.86	40.07	-5.98	110.75	2.25
9	494.89	1136.79	389.50	44.29	-5.96	121.15	2.12
10	438.73	1008.94	367.40	37.96	-5.76	106.29	1.27
11	463.31	1069.29	417.41	39.61	-5.45	111.38	2.44
12	481.66	1099.97	433.41	40.25	-6.63	113.65	2.81
13	473.81	1071.13	417.41	39.61	-5.29	111.38	2.44
14	495.21	1102.38	433.86	41.63	-5.18	115.97	2.82
15	512.93	1119.69	424.43	41.56	-9.22	116.23	2.76
16	504.37	1120.27	478.31	42.33	-5.15	118.79	3.09
17	491.46	1076.37	417.41	39.61	-4.88	111.38	2.44
18	515.87	1138.70	467.41	41.27	-4.58	116.47	3.61
19	531.62	1166.48	483.41	41.90	-4.77	118.74	3.98
20	507.94	1103.78	433.86	41.63	-4.84	115.97	2.82
21	573.98	1240.71	457.50	45.85	-10.26	126.67	2.84
22	455.15	1036.44	401.39	38.51	-8.16	108.71	1.29
23	482.99	1077.67	435.40	39.52	-6.07	111.85	2.79
24	502.88	1104.56	469.39	40.07	-7.18	113.93	1.86
25	487.85	1077.14	435.83	40.44	-7.69	113.43	1.07

Discussion des résultats

Les valeurs de polarisabilité étaient sensiblement liées à la surface et au volume, mais elles ne sont influencées que par le volume. Selon les résultats du **Tableau III.3**, les polarisabilités et les réfractivités molaires augmentaient avec la taille et la masse moléculaire des dérivés benzimidazole. La conclusion est en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz, qui associe la

RM et la taille moléculaire. Selon le **Tableau III.3**, le composé 21 qui est utilisé avec des radicaux volumineux, présente des valeurs élevées de **Pol** (**45.85 Å³**) et de **RM** (**126.67 Å³**), ainsi qu'un volume et une surface élevés (**1240.71 Å³** et **573.98 Å²**) respectivement. Par contre, le composé 04 est la molécule la plus petite de la série et présente des valeurs très faibles **Pol** (**29.82 Å³**) et de **RM** (**106.17 Å³**)

Le volume de distribution de ces dérivés de benzimidazole varie considérablement, allant de (**495.21** à **487.85 Å²**). Les composés 19 et 21 présentent des volumes de distribution très différents, avec des volumes respectivement de (**1166,48** et **1240,71 Å³**). **Tableau III.2**, La valeur de mass molaire la plus significative est de (483.41 u.m.a) composée de 19.

Selon le **Tableau III.2**, le composé 21 présente l'énergie d'hydratation la plus élevée en valeur absolue (**10.26 kcal/mol**), tandis que le composé 1 présente la plus faible (4.48 kcal/mol). Dans le milieu biologique, les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton interagissent avec l'atome d'hydrogène [15].

Le composé 21 (**Figure III.5**) présente deux (**HBD**) qui fournissent des liaisons hydrogène(**OH**) et six (**HBA**) qui acceptent des liaisons hydrogène (**3N,O**), ce qui entraîne une augmentation de l'énergie d'hydratation disponible. Cependant, la valeur absolue de l'énergie d'hydratation du composé 1 (**Figure III.5**) est la plus faible (**4.48**), car il ne contient que quatre accepteurs de liaison hydrogène (**HBA**) (**3N**), ce qui entraîne une baisse de l'énergie d'hydratation.

Le **logP** est actuellement l'un des paramètres les plus importants et les plus couramment utilisés. **L'ADME** repose principalement sur le coefficient de partage, connu sous le nom de **LogP**, qui représente la quantité de molécules médicamenteuses entre le milieu aqueux extérieur à la membrane cellulaire et la nature lipidique de celle-ci. Il est important de le comprendre dans l'intervalle (**0 < log P < 3**) [16].

Les valeurs obtenues pour cette série de composés benzimidazoles de **logP** (**3,98** à **1,07**) indiquent que la plupart des véhicules utilisés avec modération sont présents dans le **tableau III.2**. Les données du tableau montrent que ces molécules se déplacent bien par voie orale. Biodisponibilité [17].

Orbitales moléculaires frontières

Les électrons d'**HOMO** ont tendance à donner des électrons en tant que donneurs d'électrons, tandis que ceux de **LUMO** ont des endroits libres pour recevoir des électrons. La différence **LUMO-HOMO** revêt une grande importance pour la réactivité chimique. La réactivité élevée est attribuée à un faible écart de gamme, principalement en raison de l'interférence électronique causée par un écart d'énergie important entre l'état fondamental et

l'état excité. La plupart du temps, il y a une étroite différence entre **HOMO** et **LUMO** [18].

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

Composé	E_{HOMO} (a.u.)	E_{LUMO} (a.u.)	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$
1	-0.22864	-0.15460	-0.38324
2	-0.44651	-0.41376	-0.86027
3	-0.21355	-0.05270	-0.26625
4	-0.20873	-0.05017	-0.25890
5	-0.34969	-0.31865	-0.66834
6	-0.23641	-0.15639	-0.39280
7	-0.24463	-0.20148	-0.44611
8	-0.23975	-0.15715	-0.39690
9	-0.25051	-0.18139	-0.43190
10	-0.23997	-0.19325	-0.43322
11	-0.23856	-0.17297	-0.41153
12	-0.21596	-0.20015	-0.41611
13	-0.16574	-0.03357	-0.19931
14	-0.16732	-0.03468	-0.20200
15	-0.17605	-0.04619	-0.22224
16	-0.16922	-0.03623	-0.20545
17	-0.16955	-0.03283	-0.20238
18	-0.17057	-0.03695	-0.20752
19	-0.16903	-0.06387	-0.23290
20	-0.17027	-0.03132	-0.48347
21	-0.16097	-0.03034	-0.19131
22	-0.17294	-0.13770	-0.31064
23	-0.16096	-0.03131	-0.12965
24	-0.17369	-0.03935	-0.21304
25	-0.17121	-0.03746	-0.20867

Les résultats de l'écart énergétique, **HOMO** (le plus haut orbital moléculaire occupé) et **LUMO** (le plus bas orbital moléculaire non occupé), sont présentés dans (**Tableau III.4**). Selon les résultats présentés dans le (**Tableau III.4**), l'écart **HOMO-LUMO** en valeurs absolues varie de **0.19131** à **0.86027**. La valeur **0.19131** (a.u.) est attribuée au composé 21, ce qui suggère que cette molécule est la plus réactive.

La valeur **0.86027** (a.u.) du composé 2 peut être considérée comme le composé le plus stable de cette série.

III.4.1. Drug likeness

La prédiction de l'**ADME** des médicaments est beaucoup plus complexe car ils nécessitent généralement une évaluation in vivo. Étant donné que les études in vivo sont lentes et coûteuses, il est préférable de disposer de méthodes simples pour prédire les propriétés **ADME** des médicaments candidats [19].

On a largement utilisé le concept de "drug-likeness" qui est basé sur les analyses des propriétés

physico-chimiques ou/et des caractéristiques structurales de petits médicaments organiques ou/et de candidats médicaments existants, afin de filtrer les composés présentant des propriétés indésirables, notamment les profils **ADMET** (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) [20].

L'effet de la similarité des médicaments permet de définir les limites de l'espace chimique et agit comme un filtre pour assurer des caractéristiques physico-chimiques qui peuvent être approfondies [21]. Ces filtres sont basés sur différentes conditions qui ont un impact direct sur la prédiction **ADMETox** lorsqu'il s'agit de médicaments pour la biodisponibilité orale. Les résultats ont démontré qu'ils permettent de gagner du temps et de diminuer les dépenses de recherche au cours des trois dernières années [22].

Le filtre Lipinski et le filtre Veber sont deux principes pharmacocinétiques reconnus par les chercheurs comme étant l'un des paramètres d'évaluation essentiels dans les premiers stades de découverte de médicaments [23].

L'étude de la similarité médicamenteuse a d'abord été réalisée en se basant sur les caractéristiques physico-chimiques afin de déterminer des médicaments à l'oral [24].

III.4.2. Représentation des Calculs « drug-like » sur la base de Lipinski

Les règles de cinq, ou règles de Lipinski ou Rof5, ont été formulées par Christopher Lipinski. Non pas en raison de la présence d'une règle de cinq, mais en raison de l'utilisation du nombre 5 ou de ses multiples comme critères de décision, ce qui en fait l'une des règles les plus couramment utilisées et qui ont un pouvoir prédictif allant de **70 à 80%** [25]. Si un composé ne respecte pas ces règles, il est possible qu'il présente une malabsorption ou une perméation (une mauvaise biodisponibilité orale) [26].

- Sa masse moléculaire est supérieure à **500 Da**.
- A plus de 5 donneurs de liaisons hydrogène (exprimés comme la somme de leurs groupes **OH** et **NH**).
- Possède plus de **10** accepteurs de liaisons hydrogène (exprimé comme la somme de leurs atomes **N** et **O**).
- Sa valeur **log P** est supérieure à 5 [27].
- Les molécules qui violent plus d'une de ces règles peuvent avoir des problèmes de biodisponibilité orale [28].

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

Composé	MW <500 Da	Log P <5	HBD <5	HBA <10	N° de Violation
1	399.42	2.19	1	4	4
2	399.42	2.19	1	4	4
3	399.42	3.04	1	4	4

4	399.41	1.87	1	4	4
5	415.42	3.42	1	5	4
6	397.43	2.33	1	5	4
7	411.41	2.16	1	6	4
8	365.86	2.25	1	4	4
9	389.50	2.12	2	5	4
10	367.40	1.27	1	4	4
11	417.41	2.44	1	4	4
12	433.40	2.81	1	5	4
13	417.41	2.44	1	4	4
14	433.86	2.82	1	4	4
15	424.43	2.76	1	5	4
16	478.31	3.09	1	4	4
17	417.41	2.44	1	4	4
18	467.41	3.61	1	4	4
19	483.41	3.98	1	5	4
20	433.86	2.82	1	4	4
21	457.50	2.84	2	5	4
22	401.39	1.29	1	5	4
23	435.40	2.79	1	4	4
24	469.38	1.86	1	5	4
25	435.83	1.07	1	5	4

Discussion des résultats

Pour étudier l'importance relative des propriétés moléculaires considérées comme impactant les caractéristiques du médicament, On a évalué les caractéristiques moléculaires de nos composés en utilisant la règle des cinq de Lipinski. Le **tableau III.5** présente les résultats des paramètres

calculés : **MW, log P, HBD et HBA.**

Il est important de souligner que tous les ligands ont un poids moléculaire compris entre **365,86 et 483,41 (<500)**. La diffusion et l'absorption des molécules médicament euses de faible poids moléculaire (<500) sont plus aisées que les molécules lourdes. Le poids moléculaire joue un rôle crucial dans l'effet thérapeutique d'un médicament, lorsqu'il augmente, cela a un impact sur l'efficacité du médicament [29].

La lipophilie joue un rôle crucial dans la façon dont les médicaments sont conçus. Une caractéristique essentielle dans les mécanismes de transport, tels que l'absorption intestinale, la perméabilité des membranes, la connexion aux protéines et la répartition dans les divers tissus et organes [30].

Pour une bonne absorption orale et intestinale, un médicament administré par voie orale doit présenter une valeur **Log P** inférieure à **5**. Selon le (**Tableau III.5**), il est observé que les composés de cette série étudiée ont des valeurs de **log P** inférieures à **5**, ce qui signifie que les composés étudiés ont une bonne absorption orale et intestinale.

Le nombre de sources et d'accepteurs de liaisons hydrogène joue un rôle essentiel dans la

détermination moléculaire, car l'existence de groupes fonctionnels dans un médicament, capables de créer des liaisons hydrogène, peut accroître sa solubilité [31].

Selon les résultats du (Tableau III.5), il a été constaté que le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (atomes O et N) et le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (NH et OH) dans les composés testés étaient également conformes à la règle des cinq de Lipinski, c'est-à-dire moins de 10 et 5 respectivement.

Aucune des 25 molécules n'a violé les règles élémentaires, ce qui suggère que tous les composés ont respecté la règle des cinq, ce qui témoigne de la biodisponibilité des molécules.

III.4.3. Les règles de Veber

La règle de Veber permet également de prédire la biodisponibilité orale, établie par Veber et ses collègues en 2002. D'après leurs résultats, seul le principe de Lipinski ne distingue pas de manière significative les composés biodisponibles bons et mauvais [32].

Le PSA correspond à la surface combinée des atomes d'oxygène et d'azote, ainsi qu'aux atomes d'hydrogène liés aux atomes électro-négatifs. Il a été proposé que le PSA devrait être inférieur à 140 et que le nombre de liaisons rotatives (RBN) devrait être inférieur à 10 [33]. Le RBN correspond au nombre de liaisons qui permettent une rotation libre sur elles-mêmes, ce qui en fait l'un des meilleurs indicateurs bidimensionnels disponibles pour évaluer la flexibilité d'une molécule spécifique [34]. La formule suivante a été utilisée pour calculer le pourcentage d'absorption (%ABS) :

$$\text{ABS\%} = 109 - 0.345 \times \text{PSA} \quad (\text{Zhao et al. 2002}) [35].$$

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

Composé	NRB <10	PSA <140	Veber score	%ABS
1	3	50.28	0	91.75
2	3	50.28	0	91.75
3	3	50.28	0	91.75
4	2	59.28	0	88.55
5	4	59.52	0	88.47
6	4	59.52	0	88.47
7	2	68.75	0	85.28
8	2	50.28	0	91.75
9	3	70.51	0	84.67
10	2	50.28	0	91.75
11	3	50.28	0	91.75
12	4	59.52	0	88.47
13	3	50.28	0	91.75
14	3	50.28	0	91.75
15	3	74.07	0	83.45
16	3	50.28	0	91.75
17	3	50.28	0	91.75

18	4	50.28	0	91.75
19	5	59.52	0	88.47
20	3	50.28	0	91.75
21	6	70.51	0	84.67
22	3	59.52	0	88.47
23	3	50.28	0	91.75
24	4	59.52	0	88.47
25	3	59.52	0	88.47

Discussion des résultats :

Le **tableau III.6** présente les valeurs des descripteurs **PSA**, **NRB** de cette série de dérivés ainsi que le nombre de violations.

On considère que Veber est un bon indicateur de la biodisponibilité orale d'un médicament [36]. Les observations indiquent que tous les composés respectent la première règle du veber, avec un nombre de liaisons rotationnelles inférieur à **10**. Ce faible nombre de liaisons rotationnelles suggère que la molécule est plus souple et plus adaptable pour une interaction efficace avec une liaison spécifique [37].

Les résultats ont montré que les valeurs **PSA** de cette série de dérivés du benzimidazole se situent dans l'intervalle de [**50,28 -74.07**] et sont inférieures à la limite de **140**. Cela suggère que les composés de 1-25 présentent une perméabilité élevée et ont tendance à passer facilement les membranes cellulaires [38].

Pour déterminer la contribution de ces paramètres à l'estimation de la pharmacocinétique des composés de cette série de dérivés du benzimidazole, un calcul théorique a été réalisé. Les résultats obtenus sont présentés dans le (**Tableau III.6**). On peut observer que le pourcentage d'absorption a été calculé (**%ABS**). On constate que les valeurs de (**%ABS**) étaient comprises entre **83,45** et **91,75 %**, ce qui suggère une bonne biodisponibilité orale.

III.4.4. Efficacité de ligand « LE »

La règle ROf5 et d'autres règles similaires reposent sur les caractéristiques moléculaires et ne respectent donc pas compte de l'affinité d'un ligand envers sa cible spécifique. Ces règles sont des critères simplistes qui se basent uniquement sur les caractéristiques moléculaires et ne tiennent pas compte de l'affinité d'un ligand envers sa cible et du profil de sécurité [39,40].

Diverses règles multiparamétriques, également connues sous le nom de règles et mesures d'efficacité des ligands (**LE**), ont été élaborées afin de simplifier la prise de décision et d'augmenter la probabilité de trouver et de développer rapidement des composés de haute qualité [41].

La mesure de l'activité biologique in vitro corrigée de la propriété physique de la molécule est

appelée efficacité des ligands. Elle permet de mesurer l'efficacité avec laquelle la molécule utilise ses caractéristiques structurales pour se lier à la cible [42,43].

L'énergie de liaison par atome lourd d'une molécule de ligand interagissant avec un récepteur comme une enzyme est mesurée par l'efficacité du ligand (**LE**). Elle détermine l'efficacité avec laquelle les atomes autres que l'hydrogène d'un ligand sont utilisés pour se fixer à la cible (récepteur, protéine, enzyme) [44].

En mathématiques, il se définit par la relation entre l'énergie libre de Gibbs (ΔG) et le nombre d'atomes non hydrogénés (atomes lourds) (**HA**) d'une molécule de ligand.

$$LE = \frac{\Delta G}{HAC} = \frac{RTL_nK}{NH}$$

On peut également la calculer de la manière suivante :

$$LE = 1.4PIC_{50}/NH$$

NH est le nombre d'atomes lourds.

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

activité biologique [30].

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

Composé	NH	pIC50	LE kJ/mol
1	1	7.21	10.09
2	1	8.22	11.50
3	1	8.51	11.91
4	1	8.54	11.95
5	1	8.96	12.54
6	1	8.60	12.04
7	1	7.04	9.85
8	1	8.62	12.06
9	2	8.10	5.67
10	1	8.64	12.09
11	1	9.22	12.90
12	1	9.10	12.74
13	1	8.66	12.12
14	1	8.48	11.87
15	1	9.15	12.81
16	1	8.57	11.99
17	1	8.77	12.27
18	1	9.10	12.74
19	1	8.92	12.48
20	1	9.00	12.6
21	2	9.70	6.79

22	1	8.17	11.43
23	1	9.05	12.67
24	1	8.85	12.39
25	1	8.40	11.76

Interprétation des résultats:

On a réalisé les calculs de l'efficacité du ligand (**LE**) en utilisant **pic50**, et les résultats de **NH** sont présentés dans le (**Tableau III.7**).

Les résultats du (**Tableau III.7**) montrent que le **LE** diminue lorsque la taille moléculaire ou le nombre d'atomes lourds augmente. Les grands composés peuvent avoir de nombreuses interactions, mais ne sont pas nécessairement les liants les plus efficaces [45], Prenons l'exemple du composé **9** qui présente **NH=2** et **LE=5.67**, tandis que le composé **5** présente **NH=1** et **LE=12.81**.

Pour ce qui est des valeurs **LE**, elles varient de **5,67** à **12,81** kcal/mol.

Les valeurs de **LE** supérieures à 12 kcal-mol⁻¹ doivent être considérées comme une référence. Les résultats ont démontré que les valeurs de **LE** étaient proches des valeurs acceptables pour les composés : (5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 15,17,18,19, 20, 23, 24) à une échelle de [5.6-11.99]. Alors que (1,2,3,4,7,9,10,14,16,21,22,25) étaient des molécules optimales et "druglike", elles peuvent être considérées comme des médicaments appropriés.

III.4.5. Efficacité lipophile de ligand (LLE)

Le chimiste utilise les prédictions de lipophile pour faire progresser la chimie. On utilise fréquemment l'efficacité lipophile dans les programmes de découverte de médicaments, que ce soit à des stades précoces ou avancés [46]. La **LLE** a été proposée comme une méthode simple pour évaluer la qualité des candidats-médicaments. Son objectif est de maximiser la lipophile minimale acceptable par unité de puissance in vitro ou, plus simplement, de maximiser le pouvoir d'action de la substance, ce qui permet d'améliorer la puissance tout en maintenant une faible lipophilie [47,48]. Selon Smith GE (2009), il est possible de calculer le **LLE** en mesurant la différence entre la valeur **pki** ou **pic50** et le **log P**, qui permet de mesurer l'énergie de liaison d'une molécule normalisée par sa lipophilie [48].

$$LLE = PIC_{50} = -\log P$$

Tableau III.8: ELL pour les dérivés de Benzimidazole.

Composé	PIC50	LogP	LLE
1	7.21	2.19	5.02
2	8.22	2.19	6.03
3	8.51	3.04	5.47
4	8.54	1.87	6.67

5	8.96	3.42	5.54
6	8.60	2.33	6.27
7	7.04	2.16	4.88
8	8.62	2.25	6.37
9	8.10	2.12	5.98
10	8.64	1.27	7.37
11	9.22	2.44	6.78
12	9.10	2.81	6.29
13	8.66	2.44	6.22
14	8.48	2.82	5.66
15	9.15	2.76	6.39
16	8.57	3.09	5.48
17	8.77	2.44	6.33
18	9.10	3.61	5.49
19	8.92	3.98	4.94
20	9.00	2.82	6.18
21	9.70	2.84	6.86
22	8.17	1.29	6.88
23	9.05	2.79	6.26
24	8.85	1.86	6.99
25	8.40	1.07	7.33

Interprétation des résultats:

Dans cette étude, nous avons effectué le calcul de l'efficacité levée (**LLE**) de 25 dérivés du benzimidazole présentés dans le (**Tableau III.1**) afin de déterminer s'ils peuvent être utilisés comme futurs candidats de médicaments. Les valeurs de l'efficacité du ligand (**LE**) sont présentées dans le (**Tableau III.8**). En se basant sur les caractéristiques d'un médicament oral standard, les valeurs **LLE** optimales pour un candidat-médicament optimisé sont comprises entre $5 < \text{LLE} < 7$ et ont été évaluées en se basant sur l'administration orale de médicaments connus [49]. Cela permettra d'assurer que la molécule finale n'est pas trop lipophile, ce qui peut entraîner une liaison promiscuité et une légère associée en raison d'un manque de sélectivité hors cible [50].

La **LLE** des composés étudiés a fluctué de **4,88** à **7,37**. Les composés 1,2,3,4,5,6,8,9,11,12,13,14,15,16,17,18,20,22,23,24 présentent des valeurs **LLE** en dehors de l'intervalle [5-7]. Ces valeurs sont inférieures à 5, ce qui suggère que ces composés sont toxiques et que le gain d'affinité a été associé à une augmentation de la lipophile.

Les autres composés de cette série de dérivés présentent des valeurs **LLE** supérieures à 5, à. La est donc supposée moins importante et ces composés ont été efficacement optimisés.

III.5. Développement des modèles QSAR

En utilisant le programme SPSS, le modèle **QSAR 2D** a été créé en utilisant la méthode

MLR. Ce modèle illustre la corrélation entre l'activité biologique (variable dépendante) et les descripteurs moléculaires (variables indépendantes) en utilisant des équations linéaires. La méthode de régression utilise la méthode d'ajustement des courbes des moindres carrés pour évaluer les valeurs des coefficients de régression [51].

Le développement d'un modèle **QSAR** implique une grande diversité de données et, par conséquent, il est nécessaire de prendre en considération un grand nombre de descripteurs [52]. Le modèle **MLR** a été développé en utilisant 9 descripteurs. Les valeurs des descripteurs choisis pour le modèle **MLR** sont exposées dans le (Tableau III.9).

Tableau III.9 : Les Descripteurs Sélectionnés Pour Le Modèle MLR.

Composé	SAG (Å ²)	VM (Å ³)	MW (uma)	Pol (Å ³)	HE (kcal/mol)	MR (Å ³)	Log P	E _{HOMO} (a.u.)	E _{LUMO} (a.u.)
1	460.39	1068.78	399.42	39.71	-4.48	111.01	2.19	-0.228	-0.154
2	461.42	1061.85	399.42	39.71	-5.15	111.01	2.19	-0.446	-0.413
3	461.98	1062.69	399.42	39.71	-5.68	111.25	3.04	-0.213	-0.052
4	436.89	989.60	399.41	38.05	-6.02	106.17	1.87	-0.208	-0.050
5	477.37	1089.87	415.42	40.34	-6.92	113.52	3.42	-0.349	-0.318
6	477.04	1082.24	397.43	40.43	-6.76	112.42	2.33	-0.236	-0.156
7	463.39	1075.89	411.41	40.30	-8.84	112.70	2.16	-0.244	-0.201
8	455.09	1027.72	365.86	40.07	-5.98	110.75	2.25	-0.239	-0.157
9	494.89	1136.79	389.50	44.29	-5.96	121.15	2.12	-0.250	-0.181
10	438.73	1008.94	367.40	37.96	-5.76	106.29	1.27	-0.239	-0.193
11	463.31	1069.29	417.41	39.61	-5.45	111.38	2.44	-0.238	-0.172
12	481.66	1099.97	433.40	40.25	-6.63	113.65	2.81	-0.215	-0.200
13	473.81	1071.13	417.41	39.61	-5.29	111.38	2.44	-0.165	-0.033
14	495.21	1102.38	433.86	41.63	-5.18	115.97	2.82	-0.167	-0.034
15	512.93	1119.69	424.43	41.56	-9.22	116.23	2.76	-0.176	-0.046
16	504.37	1120.27	478.31	42.33	-5.15	118.79	3.09	-0.169	-0.036
17	491.46	1076.37	417.41	39.61	-4.88	111.38	2.44	-0.169	-0.032
18	515.87	1138.70	467.41	41.27	-4.58	116.47	3.61	-0.170	-0.036
19	531.62	1166.48	483.41	41.90	-4.77	118.74	3.98	-0.169	-0.063
20	507.94	1103.78	433.86	41.63	-4.84	115.97	2.82	-0.170	-0.031
21	573.98	1240.71	457.50	45.85	-10.26	126.67	2.84	-0.160	-0.030
22	455.15	1036.44	401.39	38.51	-8.16	108.71	1.29	-0.172	-0.137
23	482.99	1077.67	435.40	39.52	-6.07	111.85	2.79	-0.160	-0.031
24	502.88	1104.56	469.38	40.07	-7.18	113.93	1.86	-0.173	-0.039
25	487.85	1077.14	435.83	40.44	-7.69	113.43	1.07	-0.171	-0.037

Selon les paramètres statistiques, le modèle le plus approprié a été choisi en se basant sur le coefficient de corrélation au carré ($R^2 > 0,6$), qui représente une mesure relative de la qualité de l'ajustement [53].

Le **SEE** est une mesure absolue de la qualité de l'ajustement, tandis que la valeur de Fischer (**F**) est le ratio de Fisher, qui représente le rapport entre la variance expliquée par le modèle et la

variance provoquée par l'erreur dans la régression. Les valeurs élevées du test **F** diminuent que le modèle présente une signification statistique [54].

III.5.1. Equation de quelques paramètres statistique [55]

PRESS : La somme des carrés des différences entre les valeurs enregistrées et les valeurs prévues à partir du modèle :

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

SSY : La somme des carrés des distances entre les valeurs enregistrées pour une variable et la moyenne de cette variable permet de quantifier la variation totale dans cette variable :

$$\text{SSY} = \sum (Y_{\text{obs}} - Y_{\text{mean}})^2$$

SPRESS : L'erreur de racine carrée moyenne est utilisée pour évaluer la capacité prédictive des modèles :

$$\text{SPRESS} = \sqrt{\frac{\text{PRESS}}{n}}$$

r²adj : Estimation de la qualité d'ajustement du modèle à la population :

n: nombre des composés

p: nombre des descripteurs

$$r^2_{\text{adj}} = ([1 - (r^2)] \frac{n-1}{n-p-1})$$

Type equation here.

r²cv : C'est la variation de la statistique du **R²** qui est obtenue en augmentant ou en retirant une variable distincte :

$$r^2_{\text{cv}} = 1 - \frac{\text{PRESS}}{\text{SSY}}$$

PE : On utilise la prédiction de l'erreur du coefficient de corrélation pour évaluer le pouvoir prédictif du modèle **QSAR** :

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

Q² : Validation interne et externe :

$$Q^2 = 1 - \frac{\sum (Y_i - \bar{Y})^2}{\sum (Y_i - Y_{\text{mean}})^2}$$

Selon la relation suivante, on peut observer une corrélation entre l'activité biologique (**IC50**) et les descripteurs :

$$\text{PIC}_{50} = 11.197 + 0.013 * \text{SAG} - 0.024 * \text{VM} + 0.474 * \text{NRB} - 0.419 * \text{HBA}$$

$$\mathbf{N} = 25 ; \mathbf{R} = 0.875 ; \mathbf{SSE} = 0.3 ; \mathbf{F} = 0.3 ; \mathbf{Q} = 2.91 ; \mathbf{r}^2 = 0.72$$

Le nombre de composés (ensemble d'apprentissage) est donné par **N**, le coefficient de corrélation (**R**) du modèle est satisfaisant entre les descripteurs (**SAG, VM, NRB, HBA**).

Selon ce modèle, les valeurs de **SAG, NRB** laissent entendre que l'activité augmente lorsque ces descripteurs sont augmentés.

Pour le modèle **QSAR** prédictif, il est toujours nécessaire d'avoir une valeur **SSE** la plus petite et la plus proche de 0. Pour ce modèle **QSAR**, la valeur de **s** est de **0.3**.

Les statistiques de Fischer (**F**) ont été utilisées pour comparer la valeur **F** du modèle **QSAR** à la valeur de la littérature à **95 %**. D'après le tableau de distribution de **F**, la valeur **F** de ce modèle **QSAR** est de **12,21**. En utilisant les valeurs de numérateur (**df1=1**) et de dénominateur (**df2=20**), nous avons constaté que **F >> Flit = 4,35**, ce qui laisse entendre que le modèle **QSAR** est statistiquement significatif à **95%** [56].

L'équation **Q = r/s** permet de calculer le facteur de qualité (**Q**), où **r** est la variance et **s** l'écart-type. La valeur élevée de ce modèle **QSAR** témoigne de sa grande précision et de l'absence de surajustement [57].

Test de validation croisée (**q²**) : Un modèle **QSAR** doit présenter une valeur de **q²** supérieure à **0,5** afin de garantir une précision adéquate [58]. Pour ce modèle **QSAR**, la valeur de **q²** est de **8.50**.

La capacité de prédiction d'un modèle **QSAR** doit être supérieure à **0,5** pour être validée par un test de validation croisée (**q²**) [59]. La valeur de **q²** pour ce modèle **QSAR** est de **8.50**.

Il ne faut jamais que la différence entre **r²** et **q²** dépasse **0,3** ; Une différence majeure laisse entendre ce qui suit : Les valeurs aberrantes sont présentes, le modèle est ajusté [59]. La valeur de **r²-q²** pour ce modèle **QSAR** est de **7.702**, ce qui signifie que ce modèle peut être considéré comme statistiquement significatif.

III.5.2. Validation d'un model

Les méthodes de validation ont été employées pour évaluer la performance et la fiabilité des modèles **QSAR** créés afin de vérifier la validité du pouvoir prédictif du modèle **MLR** sélectionné (eq. **PIC50**).

Les modèles développés ont été validés en utilisant la technique "leave-one-out" (**technique LOO**). Les paramètres statistiques suivants ont été calculés :

la somme des carrés résiduels prédits (**PRESS**), l'écart de la somme totale des carrés

(**SSY**), la qualité d'ajustement (**r²adj**), le coefficient de corrélation de validation croisée (**r²cv**), ainsi que l'incertitude de prédiction (**SPRESS**) et l'erreur de prédiction du coefficient de corrélation (**PE**).

Tableau III.10 : Les paramètres de validation croisée.

PRESS	SSY	PRESS/SSY	SPRESS	r²cv	r²adj	6PE
1.89	8.08	0.23	0.27	0.14	0.72	1.84

Le paramètre **PRESS** joue un rôle crucial dans la validation croisée, car il offre une approximation précise de l'erreur prédictive réelle des modèles. Si sa valeur est inférieure à **SSY**, cela peut être considéré comme statistiquement significatif [60].

La prévisibilité du modèle augmente à mesure que la valeur de **PRESS** diminue. De plus, pour qu'un modèle **QSAR** soit raisonnable, il est nécessaire que les rapports **PRESS/SSY** soient inférieurs à 0,4 [61].

Selon les données du **Tableau III.10**, ce modèle présente des résultats statistiques significatives en ce qui concerne la **PRESS** et le rapport **PRESS/SSY**.

Pour ce modèle **QSAR**, nos résultats de **r²cv** et **r²adj** sont respectivement de **0.143** et **0.720**. Les valeurs élevées de **r²cv** et **r²adj** constituent des critères essentiels pour un modèle **QSAR** de meilleure qualité.

Pour la prédiction de l'incertitude **SPRESS** Plus ce facteur est faible, plus le modèle aura un meilleur pouvoir prédictif [62]. Le modèle **QSAR** créé avait des valeurs **SPRESS** très faibles.

III.5.3. Les erreurs de prédiction (PE)

Elles sont souvent employées pour choisir et évaluer les modèles à l'étude, en particulier pour évaluer le pouvoir prédictif du modèle **QSAR**. Il a été prouvé que pour un bon pouvoir prédictif des modèles **QSAR**, il est nécessaire que **R** soit supérieur à **6PE**. En ce qui concerne ce modèle (**6PE=1.84**), on peut observer que le pouvoir prédictif de ce modèle **QSAR** est suffisant.

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

Composé	pIC50	Valeurs prédites	Valeurs Residuel
1	7.21	8.3177	-1.10771
2	8.22	8.3432	-0.12321
3	8.51	8.3308	0.17920
4	8.54	8.2657	0.27426
5	8.96	8.4633	0.49670
6	8.60	8.5755	0.02448
7	7.04	8.2070	-1.16701
8	8.62	8.2150	0.40502

9	8.10	8.0619	0.03810
10	8.64	8.2982	0.34184
11	9.22	8.3495	0.87051
12	9.10	8.5553	0.54474
13	8.66	8.6094	0.05061
14	8.48	8.6367	-0.15674
15	9.15	9.0469	0.10311
16	8.57	8.5548	0.01516
17	8.77	9.0463	-0.27627
18	9.10	9.0934	0.00660
19	8.92	9.2348	-0.31481
20	9.00	8.9518	0.04816
21	9.70	9.4154	0.28458
22	8.17	8.4397	-0.26973
23	9.05	8.7852	0.26482
24	8.85	9.0499	-0.19986
25	8.40	8.7326	-0.33255

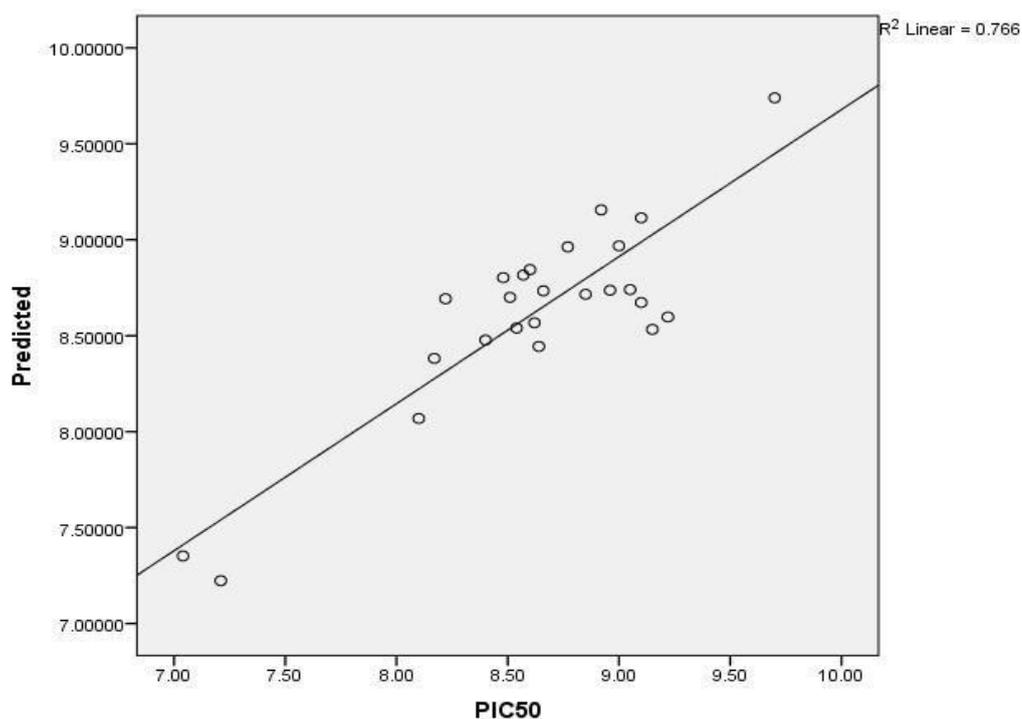


Figure III.4: Courbe de régression linéaire des valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales de l'activité biologique.

Le coefficient $R^2=0.766$ de ce modèle suggère qu'il a été efficacement utilisé pour prédire l'activité biologique de cette série de molécules.

Références

- [1] Hmamouchi, R., Bouachrine, M., & Lakhlifi, T. (2016). Tentative Pratique du Relation Quantitatives Structure-Activité/Propriété (QSAR/QSPR). *Revue Interdisciplinaire*, 1(1).
- [2] Mebtouche, S., & Chikhi, S. (2017). Etude des propriétés de la relation structure- activité dans des nouvelles molécules à propriétés antibiotiques par la modélisation moléculaire (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun-tiaret).
- [3] Kadri, H., Kellai, S., Kebir, A., & Ladjimi, C. (2021). Place De La Modelisation Moleculaire Dans Le Domaine Pharmaceutique, Etude Par Docking Moleculaire De Deux Nouvelles Series Antifongiques.
- [4] Bouabdelli, M. (2015). Etude Théorique D'un Dipeptide Ala Met Par Deux Méthodes Théoriques: Semi Empirique Et Ab-Initio (Doctoral Dissertation, Université Ibn Khaldoun-Tiaret).
- [5] Mazri, R. (2015). Nouvelle approche des relations structures-activités dans des molécules antibiotiques (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [6] Maa, Z. A., Malika, M., & Maa, A. S. Étude Qsar Par Modélisation Moléculaire D'une Série Bio-Active (Thiazolinone).
- [7] Hizel, A., Kerara, Z., & Benamira, M. E. (2023). Etude théorique et expérimentale de la dégradation d'un polluant organique par un procédé d'oxydation avancée (Doctoral dissertation, Université de Jijel).
- [8] Abdelbaki, R., & Duclaux, L. (2017). Etude de l'adsorption de colorants organiques (rouge nylosan et bleu de méthylène) sur des charbons actifs préparés à partir du marc de café.
- [9] Hammad, S. (2020). Conception par bioinformatique et modelisation moleculaire de nouvelles molecules bioactives dans le domaine du cancer (Doctoral dissertation, Universite Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou).
- [10] Somia, B. Analyse in silico et in vitro dans des molécules hétérocycliques bioactives, appliquée à la conception de médicaments.
- [11] Sigouin, O. (2005). Vers le développement de matériaux à transition de spin: synthèse de différents complexes mono-oxo de rhénium (V) et étude de leur écart HOMO-LUMO.
- [12] Barret, R. (2018). Principes fondamentaux de chimie thérapeutique: Médicaments, propriétés physico-chimiques, prodrogues, pharmacophore. ISTE Group.
- [13] Alloui, M. (2023). Analyse in silico et in vitro de plusieurs séries de molécules hétérocycles pour la conception de médicaments (Doctoral dissertation, Université de mohamed kheider biskra).
- [14] El Aissouq, A. (2023). Études in silico sur la recherche et développement (R&D) de nouveaux médicaments destinés aux maladies neurodégénératives (Doctoral dissertation, Faculté des sciences et techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah).

[15] Borget, F. (2000). Etude de l'adsorption de l'ozone et du cyanoacétylène sur une surface de glace d'eau: un modèle de chimie du milieu interstellaire (Doctoral dissertation, Université de Provence-Aix-Marseille I).

[16] Siham, L. A. K. R. I. K. H. (2021). simulation de molécules organiques dérivées d'indazole (logiciel gaussian-méthode qsar) et création de nouvelles molécules thérapeutiques.

[17] Dossou-Yovo, F. M. (2014). Modification de la biodisponibilité orale des médicaments: interactions «Herb-Drugs»«Drugs-Drugs» (Doctoral dissertation, Conservatoire national des arts et métiers-CNAM).

[18] BENOTHMANE AICHA NIHED, F. A. (2020). Inhibition de la corrosion de l'acier AM9 avec l'extrait de feuilles de fenouil (EFF).

[19] Safa, L. Z., & Houyame, C. H. A. D. I. (2021). Prédiction in silico de la structure 3D et étude d'amarrage moléculaire de la xanthine oxydoréductase (Doctoral dissertation, university center of abdalhafid boussouf-MILA).

[20] Lagarde, N. (2014). Méthodes de criblage virtuel in silico: importance de l'évaluation et application à la recherche de nouveaux inhibiteurs de l'interleukine 6 (Doctoral dissertation, Paris, CNAM).

[21] Cherid, F., & Cheraitia, N. (2022). Rôle des méthodes in Silico, in Vitro et in Omic dans l'évaluation de la pharmacovigilance des médicaments (Doctoral dissertation, Université de Jijel).

[22] Zaraa, S. (2014). Optimisation et évaluation d'un nouveau test PAMPA amélioré pour la prédiction de l'absorption intestinale de médicaments.

[23] Bournez, C. (2019). Conception d'un logiciel pour la recherche de nouvelles molécules bioactives (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).

[24] Khaled, D. M., Elshakre, M. E., Noamaan, M. A., Butt, H., Abdel Fattah, M. M., & Gaber, D. A. (2022). A Computational QSAR, Molecular Docking and In Vitro Cytotoxicity Study of Novel Thiouracil-Based Drugs with Anticancer Activity against Human-DNA

Topoisomerase II. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11799.

[25] Kumer, A., Sarker, M. N., & Sunanda, P. A. U. L. (2019). The theoretical investigation of HOMO, LUMO, thermophysical properties and QSAR study of some aromatic carboxylic acids using HyperChem programming. *International Journal of Chemistry and Technology*, 3(1), 26-37.

[26] Mouly, S., & Sellier, P. (Eds.). (2003). *Monitoring thérapeutique des anti-infectieux: des exigences réglementaires au bon usage du médicament*. Springer Science & Business Media.

[27] Miar, M., Shiroudi, A., Pourshamsian, K., Olliaey, A. R., & Hatamjafari, F. (2021). Theoretical investigations on the HOMO–LUMO gap and global reactivity descriptor studies, natural bond orbital, and nucleus-independent chemical shifts analyses of 3-phenylbenzo [d] thiazole-2 (3 H)-imine and its para-substituted derivatives: Solvent and substituent effects. *Journal of Chemical Research*, 45(1-2), 147-158.

- [28] Abiza, F. Etude par modélisation moléculaire l'activité cytotoxiques d'une série de dérivés de benzimidazole (QSAR et Docking moléculaire).
- [29] Hamel Imane, G. D. H. B. (2023). Étude bibliographique de l'effet anti-diabétique de trois plantes médicinales (*Olea Europaea*, *Pistacia lentiscus*, *Glycyrrhiza glabra*).
- [30] Esposito, C. (2021). Développement de nouveaux systèmes de délivrance de substances actives administrées par la voie transcutanée.
- [31] Ghrieb, H. (2022). Etude spectroscopique et computationnelle de nouveaux complexes de transfert de charge entre la β -cyclodextrine et des accepteurs π (Doctoral dissertation).
- [32] Sekfali, A. (2021). Etude des mécanismes réactionnels impliquant des biomolécules d'intérêt pharmaceutique moyennant La modélisation moléculaire.
- [33] Belouerghi Souhila, A. S. Etude qualitative et quantitative des relations structure-activité d'une série de composés phénoliques.
- [34] Zietek, T., Boomgaarden, W. A. D., & Rath, E. (2021). Drug Screening, Oral Bioavailability and Regulatory Aspects: A Need for Human Organoids. *Pharmaceutics*, 13(8), 1280.
- [35] Aicha, C. Modélisation QSAR d'une série d'hétérocycle Anti-Alzheimer pour la découverte des médicaments.
- [36] Zekri, A. (2021). Une étude computationnelle des relations structureactivité d'un ensemble de composés à visées thérapeutiques (Doctoral dissertation, Université de mohamed kheider biskra).
- [37] Chekkal, F. (2017). Etude des propriétés structurales et électroniques des complexes organométallique à ligands riches en électrons π (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider-Biskra).
- [38] Khanna, V., & Ranganathan, S. (2009). Physicochemical property space distribution among human metabolites, drugs and toxins. *BMC Bioinformatics*, 10(15), para13.
- [39] Ivanenkov, Y. A., Zagribelnyy, B. A., & Aladinskiy, V. A. (2019). Are we opening the door to a new era of medicinal chemistry or being collapsed to a chemical singularity? Perspective. *Journal of medicinal chemistry*, 62(22), 10026-10043.
- [40] Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2615-2623.
- [41] Farès, C., Lingnau, J. B., Wirtz, C., & Sternberg, U. (2019). Conformational Investigations in Flexible Molecules Using Orientational NMR Constraints in Combination with 3 J-Couplings and NOE Distances. *Molecules*, 24(23), 4417.
- [42] Whitty, A., Zhong, M., Viarengo, L., Beglov, D., Hall, D. R., & Vajda, S. (2016).

Quantifying the chameleonic properties of macrocycles and other high-molecular-weight drugs. *Drug Discovery Today*, 21(5), 712-717.

[43] Deschamps, T., Benzaazoua, M., Bussière, B., Belem, T., & Mbonimpa, M. (2006). Mécanismes de rétention des métaux lourds en phase solide: cas de la stabilisation des sols contaminés et des déchets industriels. *Vertigo-la revue électronique en sciences de l'environnement*, 7(2).

[44] Mourot, L. (2021). Optimisation et mode d'action d'un nouvel agent antipaludéen à action multiple en série quinazolinedione (Doctoral dissertation, Université de Haute Alsace-Mulhouse).

[45] Buckle, D. R., Erhardt, P. W., Ganellin, C. R., Kobayashi, T., Perun, T. J., Proudfoot, J., & Senn-Bilfinger, J. (2013). Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013). *Pure and Applied Chemistry*, 85(8), 1725-1758.

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

[47] Soumia, B., & Roukia, Z. (2017). Développement d'un outil qui génère des nouveaux médicaments (Doctoral dissertation, Abdelhafid Boussouf University centre-Mila).

[50] Hajalsiddig, T. T., Osman, A. B. M., & Saeed, A. E. (2020). 2D-QSAR modeling and molecular docking studies on 1 H-Pyrazole-1-carbothioamide derivatives as EGFR kinase inhibitors. *ACS omega*, 5(30), 18662-18674.

[48] Sadeghi, F., Afkhami, A., Madrakian, T., & Ghavami, R. (2022). QSAR analysis on a large and diverse set of potent phosphoinositide 3-kinase gamma (PI3K γ) inhibitors using MLR and ANN methods. *Scientific Reports*, 12(1), 6090.

[49] Chicco, D., Warrens, M. J., & Jurman, G. (2021). The coefficient of determination R-squared is more informative than SMAPE, MAE, MAPE, MSE and RMSE in regression analysis evaluation. *Peerj computer science*, 7, e623.

[50] Khamouli, S., Belaidi, S., Belaidi, H. et Belkhirri, L. (2018). Études QSAR sur les dérivés de l'amino-pyrimidine en tant qu'inhibiteurs de la protéine kinase B de *Mycobacterium tuberculosis*. *Chimie computationnelle et théorique turque*, 2 (2), 16-27.

[51] Verma, R. P., & Hansch, C. (2010). QSAR modeling of taxane analogues against colon cancer. *European journal of medicinal chemistry*, 45(4), 1470-1477.

[52] Lemoine*, M., & Pelgrin*, F. (2003). Introduction aux modèles espace-état et au filtre de Kalman. *Revue de l'OFCE*, (3), 203-229.

[53] Hall, L. M., Hall, L. H., & Kier, L. B. (2003). QSAR modeling of β -lactam binding to human serum proteins. *Journal of computer-aided molecular design*, 17(2), 103-118.

[54] Prakash, OM, Kumar, A. et Kumar, P. (2013). Potentiel anticancéreux des plantes et des produits naturels. *Am J Pharmacol Sci*, 1 (6), 104-115.

- [55] Lévêque, L. (2022). Modélisation de la relation quantitative de structure-activité (QSAR) du passage placentaire des contaminants environnementaux.
- [56] Souyei, B. Modélisation de la Relation Structure Chimique/Coefficient de Partage Octanol/Eau: Application pour la génération de nouveaux pesticides (Doctoral dissertation, Université Kasdi Merbah Ouargla).
- [57] Abdelaziz, N. E. I. Conception par modélisation moléculaire et Criblage virtuel d'une série bioactive Phtalazine.
- [58] Djahara Imene, G. Y. Etude QSAR à l'aide de descripteurs moléculaires théoriques de dérivés xanthone.
- [59] González-Díaz, H., Olazábal, E., Santana, L., Uriarte, E., González-Díaz, Y. et Castañedo, N. (2007). Etude QSAR de l'activité anticoccidienne de divers composés chimiques : prédiction et dosage expérimental du trans-2-(2-nitrovinyl) furane. Chimie bioorganique et médicinale , 15 (2),962-968

Conclusion générale

Conclusion générale

Le benzimidazole joue un rôle important en médecine et en chimie médicinale [1] .

L'étude met en évidence les notions et méthodologies fondamentales en chimie computationnelle et en modélisation moléculaire, présente les méthodes **QSAR** et statistiques pour la génération de modèles.

Cette étude est une revue générale de différentes études **QSAR/SAR** et études de similarité entre médicaments.

Dans cette travail , nous avons analysé la structure en deux dimensions d'une série de 25 dérivés du benzimidazole. Nous avons employé divers descripteurs en collaboration avec les paramètres et les règles de Lipinski, ainsi que Veber et l'efficacité des ligands pour les relier à leur activité biologique et à leur structure.

D'après la discussion précédente, nous pouvons tirer la conclusion suivante :

D'après les règles de Lipinski et Veber, il a été constaté que tous les composés de la série étudiée sont en corrélation avec ces règles. Cela suggère que les composés étudiés, à l'exception des composés, ne présentent théoriquement qu'un problème de biodisponibilité orale.

Les valeurs de (%**ABS**) étaient compris entre **83,45** et **91,75** %, ce qui suggérerait une biodisponibilité orale satisfaisante.

L'étude a révélé que les valeurs LE étaient proches des valeurs acceptables pour les composés (5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 23, 24) et (1,2,3 , 4, 7, 9, 10, 14, 16, 21, 22, 25) comme médicaments appropriés.

Les modèles **2D-QSAR** ont été développés à l'aide d'une régression linéaire pour établir une corrélation statistique linéaire entre sept variables indépendantes et le **pIC50** dépendant de 25 composants de données d'entraînement : **R = 0,875 ; ESS = 0,3 ; F = 14,35 ; Q = 2,91**.

Les indicateurs moléculaires et quantiques sont cruciaux pour gérer les changements d'activité. Le modèle validé, utilisant **LOO**, offre une capacité de prédiction élevée, potentiellement bénéfique pour des expériences coûteuses. Le flux **QSAR** proposé vise à aider les chercheurs à créer de nouvelles molécules chimiques ayant l'activité biologique souhaitée.

Références

- [1] Varpe, A. (2024e). Medicinal chemistry of benzimidazole, a versatile pharmacophore. *Current Trends in Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry*, 6(1), 12–17. <https://doi.org/10.18231/j.ctppc.2024.008>

Annexe

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

Abstract

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) and quantitative (SAR) studies are important in silico methods in rational drug design. The aim of these methods is to optimize the existing leads in order to improve their biological activities and physico-chemical properties. Also, to predict the biological activities of untested and sometimes yet unavailable compounds.

The present work is based on a data set comprising 25 diverse compounds of benzimidazole, the R^2_{cv} was 0.143, the R^2_{adj} was 0.72, and the Q^2_{LOO} was 8.50, looking at the result we found we can conclude that this model is predictive and robust. In all mentioned articles QSAR study were good prediction tool for investigation drug activity.

From the study of drug likeness of this series we can conclude that most of the results are satisfying and can be used.

Keywords : Drug design, in silico QSAR, SAR, R^2_{adj} , R^2_{cv} , Q^2_{LOO}

Résumé

Les études quantitatives sur les relations structure-activité (QSAR) et quantitatives (SAR) sont importantes dans les méthodes silico dans la conception rationnelle de médicaments. Le but de ces méthodes est d'optimiser les pistes existantes afin d'améliorer leurs activités biologiques et leurs propriétés physico-chimiques. Également, pour prédire les activités biologiques de composés non testés et parfois encore indisponibles.

Le présent travail est basé sur un ensemble de données comprenant 25 composés divers du benzimidazole, le R^2_{cv} était de 0,143, le R^2_{adj} était de 0,72 et le Q^2_{LOO} était de 8,50. En regardant le résultat que nous avons trouvé, nous pouvons conclure que ce modèle est prédictif et robuste. Dans tous les articles mentionnés, les études QSAR constituaient un bon outil de prédiction pour l'étude de l'activité des médicaments.

De l'étude de la similarité des médicaments de cette série, nous pouvons conclure que la plupart des résultats sont satisfaisants et peuvent être utilisés.

Mots-clés : Conception de médicaments, in silico QSAR, SAR, R^2_{adj} , R^2_{cv} , Q^2_{LOO}



تصريح شرفي

خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية لإنجاز بحث

(ملحق القرار 1082 المؤرخ في 2021/12/27)

أنا الممضي أسفله،

السيد(ة): صوفiane Soufiane
الصفة: طالب سنة ثانية ماستر كيمياء*
الحامل(ة) لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 15645000000000000000 الصادرة بتاريخ: 2016/04/13
المسجل بكلية: العلوم الدقيقة و علوم الطبيعة و الحياة قسم: علوم المادة
والمكلف بإنجاز أعمال بحث: مذكرة ماستر في الكيمياء
عنوانها: Etude D.S.A.R. d'une série de benzimidazole à intérêt pharmaceutique

أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات المهنية والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث المذكور أعلاه وفق ما ينص عليه القرار رقم 1082 المؤرخ في 2021/12/27 المحدد للقواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

التاريخ: 2024/06/25

إمضاء المعني بالأمر

N. Alhas