

République Algérienne Démocratique et Populaire

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et
de la Recherche Scientifique**



**UNIVERSITE ECHAHIDE HAMMA LAKHDER
D'EL-OUED**



FACULTE DES SCIENCES EXACTE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : chimie

Spécialité : Chimie organique

Présentée par : **MEHELLOU Mohammed Nadjib**

Thème :

**Etude des relations structure/activité quantitatives
(QSAR/2D) d'une série de dérivés de Triazolothiadiazoles**

Devant le jury composé de :

M ^f . Ridha Ahmadi	MC/A	Université d'El- Oued	Président
M ^{me} . Samah bouchagra	MC/B	Université d'El-Oued	Examineur
M ^{me} . Radhia Mazri	MC/B	Université d'El-Oued	Examineur
M ^{me} . Aicha Kharassa	MC/B	Université d'El- Oued	Rapporteur

Remerciements

A dieu d'abord qui nous a donné la force et la patience pour réaliser ce modeste travail. Nous exprimons notre profonde remerciements à Madame AICHA KHARASSA pour avoir accepté de mon encadrons. Qu'il trouve ici mes sentiments de gratitude et de déférence.

nous remercions monsieur AHMADI RIDHA, d'avoir accepté de présider le jury de ce modeste travail.

Madame MAZRI RADHIA et Madame BOUCHAGUERA SAMAH sont bien voulu s'intéresser à ce modeste travail et il a accepté d'en d'être examinateur. Nous avons très honoré de sa présence dans ce jury, qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance .

Mes sentiments de reconnaissances et mes remerciements vont également à tous personnes qui sont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail, et sans citer tes noms.

nous remercions mes collègues de travail, d'étude et mes amis qui grâce à leur disponibilité et leur bonne humeur, m'ont soutenu en rendant agréable les moments redoutables passés.

Finalement, toute ma gratitude va à mes parents qui n'ont jamais douté de moi et qui m'ont aidé et encouragé tout le long de mes études, à mon frère et mes soeurs pour leur patience et leur soutien pendant cette longue et pénible épreuve que représente ce mémoire.

Dédicace



C'est elle qui a veillé et resté sur mon éducation m'a appris ...
et cela m'a donné la source ... à la source de tendresse que je dois le
sentir le plus élevé de l'amour et le respect et l'appréciation ... ma mère.
C'est lui qui m'a donné une bonne éducation ... et a porté dans mon
coeur l'esprit de patience ... pour mon chère père que Dieu a sauvé.
Pour ceux qui ne cachent pas mon secret à mes sœurs, Et à ma fiancée.
Pour ceux que je voie le bonheur dans leur yeux dont je suis fière de

mes frères, en particulier:

aymen, ziade

pour les résidents dans mon coeur, mes amies et mes compagnons:

Elhadj, sadam, Tous les membres de la dicki

Pour mes professeurs évaluées... Pour tous mes collègues de la science de
la matière de la deuxième année Master spécialité chimie organique
analytique promotion 2018.

Pour tous les étudiants de l'Université d'El-oued offrir ce fruit de mes
efforts.

nadjib



SOMMAIRE

Introduction Générale	1
CHAPITRE I: Généralités sur 3,6 distribués 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4- thiadiazole et leur dérivés	
I.1. Triazolothiadiazoles	6
I.1.1. Introduction	6
I.1.2. Propriétés physiques des triazolothiadiazoles	6
I.1.3. Activités biologiques	7
I.1.3.1. Anticonvulsivant sans déficit neurologique	7
I.1.3.2. Activités anti-inflammatoires, analgésiques et antimicrobiennes	8
I.1.3.3. Agents anti-tumoraux	9
I.1.3.4. Inhibiteurs de la tyrosinase	9
I.1.4. Utilisations des triazolothiadiazoles dans l'industrie des polymères	9
I.1.5. Synthèse des triazolothiadiazoles	10
I.1.5.1. Synthèse de triazolothiadiazoles en utilisant l'acide polyphosphorique	10
I.1.5.2. A partir de 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones en utilisant du chlorure de phosphoryl	11
I.2. Les Antibiotiques	12
I.3. Paramètres biologiques	13
CHAPITRE II: QSAR: Principe et Méthologie	
II. Relations quantitatives structures activités (QSAR)	18
II.1. Introduction	18
II.2. Historique	18
II.3. Définition	19
II.4. Principe	19
II.5. Descripteurs moléculaires	21
II.5.1. Les descripteurs 1D	21
II.5.2. Les descripteurs 2D	22
II.5.3. Les descripteurs 3D	22
II.5.4. Les descripteurs 4D	22

II.6. Représentation des méthodes de calcul.....	23
II.6.1. Méthodes empiriques.....	23
II.6.2. Méthodes quantiques.....	23
II.7. Modèles statistiques.....	23
II.7.1. Régression linéaire multiple.....	24
II.7.1.1. Test de la signification globale de la régression.....	25
II.8. Validations des modèles.....	27
II.9. Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire.....	28
II.9.1 Surface moléculaire.....	28
II.9.2. Volume moléculaire.....	28
II.9.3. Energie d'hydratation.....	28
II.9.4. Coefficient de partition.....	29
II.9.5. Réfractivité molaire.....	30
II.9.6. Polarisabilité.....	30
II.9.7. La masse moléculaire.....	31
II.9.8. La chaleur de la formation.....	31
II.9.9. Energie totale.....	31
II.9.10. Moment dipolaire.....	31
II.9.11. Les énergies des orbitales frontières.....	32
II.9.11.1. L'énergie HOMO.....	32
II.9.11.2 L'énergie LUMO.....	32
II.9.11.3 Le Gap énergétique.....	32
II.10.12. La dureté et la mollesse.....	33
II.10. Programme utilisés et matériels.....	33

CHAPITRE III: Résultats et discussions

III.1. Introduction.....	39
III.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calcul.....	39
III.2. Etude des propriétés physico-chimiques des dérivés de Triazolothiadiazole.....	41
III.3. Interprétation des résultats.....	45
III.4. Etude quantitative des relations structure-activité QSAR.....	47
Conclusion Générale.....	59

Annexes

Liste des figures

- Figure I.1:** Structure générale de Triazolothiadiazoles.
- Figure II.1:** Modèle de l'étude de relation structure activité.
- Figure II.2:** Polarité des différents milieux cellulaires.
- Figure III.1:** Structure générale et dérivés de Triazolothiadiazoles.
- Figure III.2:** Corrélation entre l'activités biologique expérimentale et prédite pour le modèle QSAR.
- Figure III.3:** Corrélation entre les valeurs résiduelles et valeurs prédictif de $\log (1/CMI)$.
- Figure III.4:** Corrélation entre les valeurs résiduelles et valeurs expérimentales de $\log (1/CMI)$.

Liste des tableau

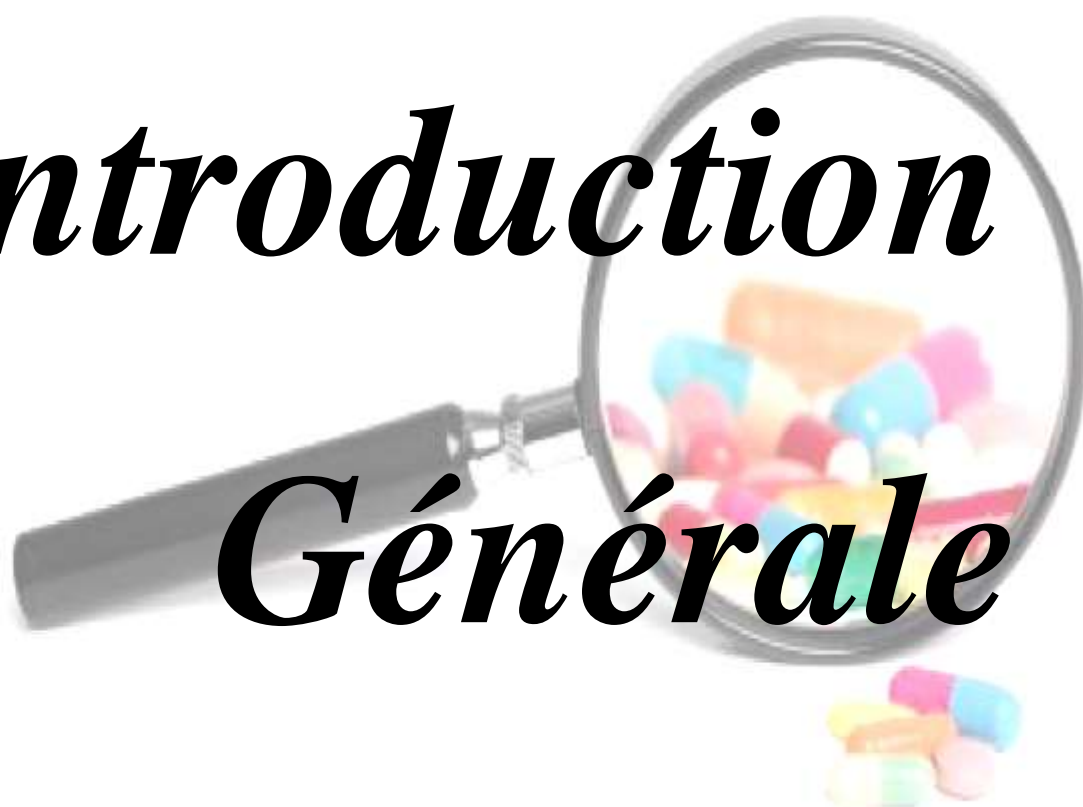
- Tableau I.1:** Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.
- Tableau II.2 :** Table d'analyse de variance.
- Tableau-III.1:** L'activité biologique de la série des dérivés de Triazolothiadiazoles étudiée
- Tableau III.2:** Descripteurs moléculaires utilisés l'étude QSAR.
- Tableau III.3:** Modèles sélectionnés et paramètres statistiques des corrélations entre les propriétés moléculaires et l'activité biologique CMI.
- Tableau III.4:** L'activité inhibitrice contre *Escherichia coli* expérimentale, prédite et résiduelle de Triazolothiadiazole et ses dérivés (modèle 5)
- Tableau III.5:** Modèles sélectionnés et paramètres statistiques des corrélations entre les propriétés moléculaires et l'activité biologique Log (1/CMI) après la suppression de composé 11.
- Tableau III.6 :** L'activité inhibitrice contre *Escherichia coli* expérimentale, prédite et résiduelle de Triazolothiadiazole et ses dérivés (modèle 5')
- Tableau III.7 :** Modèles sélectionnés et paramètres statistiques des corrélations entre les propriétés moléculaires et l'activités biologiques CMI
- Tableau III.8:** Paramètres de validation croisée.

Liste des abréviations

HOMO:	Highest Occupied Molecular Orbital.
LUMO:	Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
MM:	Mécanique Moléculaire.
PRESS:	Predicted Residual Error Some Square.
QSAR:	Relation Quantitative Structure Activité
SAG:	Surface Area Grid.
AM1:	Austin Model 1.
CMB:	La concentration minimale bactéricide.
CMI:	La concentration minimale inhibitrice.
CNDO:	Complete Neglect of Differential Overlap.
DFT:	La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.
INDO/MINDO:	Intermediate Neglect of Differential Overlap.
PM3:	Parametrized Model 3.
NLO:	Activité optique non linéaire
Log k:	Constante de essevit
MLR:	Multivariate Linear Regression
PCR:	Principale Componant Regression
PLS:	Partial Least Squares
ANN:	Artificial Neural Network
B3LYP:	Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr
CV:	Cross-Validation.
ES :	Erreur Standard.
LOO:	Leave-One-Out.
MD:	Le Moment Dipolaire.
R:	Coefficient de corrélation
F:	Test Fisher-Snedecor
R²:	Coefficient de détermination
s:	Ecart type
Q²:	Coefficient de prédiction
S_{PRESS}:	La validation standard des erreurs de prédiction
R²_{CV}:	Coefficient de corrélation de validation croisée,
TSS:	Somme des carrés totaux
R²_{adj}:	Qualité d'ajustement



Introduction



Générale

Introduction Générale

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (Mécanique Moléculaire, Dynamique Moléculaire, Mécanique Quantique Ab-initio ou semi-empiriques), permettant de déterminer la géométrie d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées.

La chimie informatique est maintenant devenue un outil très important pour l'industrie et le milieu académique, avec des méthodes théoriques de calcul de plus en plus sophistiquées.

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui, souvent associées à une étude par modélisation moléculaire.

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés physicochimiques des molécules.

La chimie pharmaceutique est une discipline qui s'intéresse à la conception, à la préparation et à l'interprétation du mode d'action des médicaments. C'est une science qui tente, entre autres, d'établir des relations entre la structure chimique des composés et leur activité biologique.

Une étude à long terme a été menée sur les dérivés de Triazolothiadiazole et ce composé a de nombreux dérivés qui peuvent atteindre des centaines de dérivés [1]. Ces dérivés ont de nombreuses propriétés : Anticonvulsivant sans déficit neurologique, Activités anti-inflammatoires, analgésiques et antimicrobiennes, Agents anti-tumoraux.. [2,3]. Ces caractéristiques varient en fonction des substitutions.

Pour prédire l'efficacité de nouveaux dérivés du Triazolothiadiazole, nous n'avons pas besoin de recourir à la méthode de laboratoire, Mais nous étudions la méthode prédictive.

La relation quantitative structure-activité (QSAR) est l'un des outils les plus pratiques en physico-chimie computationnelle. L'idée fondamentale de QSAR consiste en la possibilité d'une relation entre un ensemble de descripteurs, et une réponse moléculaire. QSAR peut être considérée comme une règle calculée par ordinateur qui décrit quantitativement l'activité biologique en termes de descripteurs

Introduction Générale

chimiques, il a été fréquemment utilisé pour prédire les activités biologiques des nouveaux composés [4].

La prédiction de l'activité biologique est basée sur des calculs mathématiques et statistiques, c'est pour cette raison on met le choix d'une méthode statistique, appelée la régression multilinéaire (RML) [4].

Notre présente étude visait à décrire l'étude des relations structure-activité sur les dérivés de Triazolothiadiazole et de développer un modèle QSAR pour ces composés par rapport à leur activité biologique contre les bactéries de *Escherichia coli* .

Pour faire ce travail d'une manière convenable on a divisé en trois chapitres, dont on présentera dans ces chapitres une recherche bibliographique sur les antibiotiques, les composés à base de Triazolothiadiazole, les paramètres biologiques et la description des méthodes de calcul utilisées dans la prédiction des activités inhibitrices de *Escherichia coli* des dérivés de Triazolothiadiazole et finalement on passera à l'interprétation des résultats obtenus dans les études qualitative et quantitative des relations structure-activité des dérivés de Triazolothiadiazole.

Références:

- [1]. Muhammad Hanif, Imtiaz Khan, Aftab Ahmed Khan, Muhammad Adil S. Aslam, Nasim Hasan Rama, Muhammad Tahir Hussain, Jamshed Iqbal. Synthesis, Acetylcholinesterase and Alkaline Phosphatase Inhibition of Some New 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives, *Australian Journal of Chemistry*, 65, **2012**, 1-7.
- [2]. Muhammad Hanif, Muhammad Saleem, Muhammad Tahir Hussain, Nasim Hasan Rama, Sumera Zaib, Muhammad Adil M. Aslam, Peter G. Jones, and Jamshed Iqbal. Synthesis, Urease Inhibition, Antioxidant and Antibacterial Studies of Some 4-Amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and their 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazole Derivatives, *Journal of Brazilian Chemical Society*, 43, **2012**, 854-860.
- [3]. Muhammad Rafiq, Muhammad Saleem, Muhammad Hanif, Muhammad Rizwan Maqsood, Nasim Hasan Rama, Ki-Hwan Lee, Sung-Yum Seo. Synthesis and Biological Activities of Some New 3,6-Disubstituted 1,2,4-Triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazole Derivatives: Accepted in Bulletin of Korean Chemical Society.
- [6]. Camille Georges Wermuth, The Practice of Medicinal Chemistry 3rd edition, Elsevier Lid, **2008**.
- [7]. Nasser Goudarzi, Mohammad Goodarzi, QSAR prediction of HIV inhibition activity of styrylquinoline derivatives by genetic algorithm coupled with multiple linear regressions, medicinal chemistry research vol 21, pp. 437-443, **2012**.



Chapitre I



I.1.Triazolothiadiazoles

I.1.1. Introduction:

Les 3,6-disubstitués 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazoles sont des hétérocycles N-pontés formés par la fusion de deux noyaux hétérocycliques; 1,2,4-triazoles et 1,3,4-thiadiazoles.

Les deux noyaux sont biologiquement actifs avec un large spectre d'activités biologiques. La fusion de ces noyaux résulte en l'amélioration des activités biologiques du noyau résultant.

La plupart des dérivés 3,6 distribués 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazole possèdent de nombreux activités pharmacologiques comme : antibactériennes, antifongiques, anti-convulsivantes, anti-inflammatoires, anti-tumorales, anticancéreux et antituberculeux

. Certains des dérivés 3,6-disubstitués 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazoles sont résistants aux radiations gamma et peuvent être utiles pour les patients subissant une radiothérapie, tandis que les dérivés 3,6-disubstitués 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazoles sont signalé pour posséder des activités d'inhibition d'enzyme[1].

I.1.2. Propriétés physiques des triazolothiadiazoles:

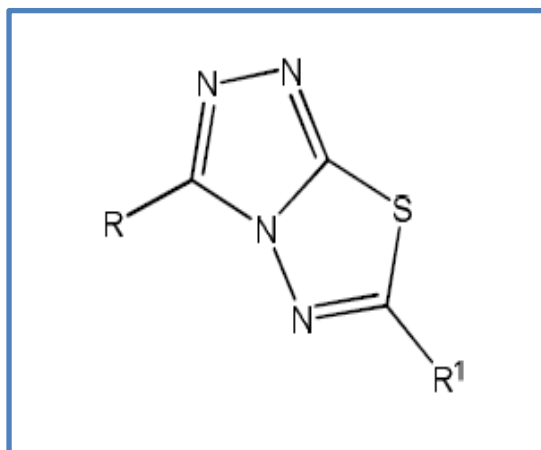
La plupart des dérivés 3,6-disubstitués 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazoles sont des solides duveteux avec des points de fusion de l'ordre de 140-270 ° C. Ils ont des couleurs couvrant la partie visible du spectre électromagnétique dépendant de la nature de la substitution et de la conjugaison. La plupart des 3,6-disubstitués 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazoles sont des solides de couleur jaune au marron, mais certains d'entre eux sont de couleur grise au noire claire. Ils sont insolubles dans les solvants non polaires comme l'éther, le tétra-hydro-furane, le n-hexane et dans les solvants alcooliques, mais ils sont solubles dans le chloroforme et le di-méthyl-sulfoxyde.

I.1.3. Activités biologiques

I.1.3.1. Anticonvulsivant sans déficit neurologique:

Les dérivés de 3,6-disubstitué 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazole (**1-7**) montre une excellente activité anti-convulsivante [15]. Les triazolothiadiazoles fondus ont de bons profils de sécurité envers la neuro-toxicité lorsqu'ils sont utilisés comme anesthésique. Les composés (**2**) et (**5**) ont passé avec réussite les tests de ROTOROD sans aucun signe de déficit neurologique.

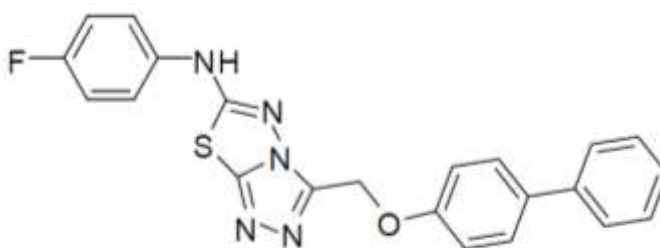
Figure I.1 : Structure générale et dérivés de Triazolothiadiazoles.



- (1) $R = C_6H_5CH_2-$ $R_1 = 2-BrC_6H_4-$
- (2) $R = C_6H_5CH_2-$ $R_1 = 3-BrC_6H_4-$
- (3) $R = C_6H_5CH_2-$ $R_1 = C_6H_5CONHCH_2-$
- (4) $R = C_6H_5OCH_2-$ $R_1 = 3-BrC_6H_4-$
- (5) $R = C_6H_5OCH_2-$ $R_1 = 4-BrC_6H_4-$
- (6) $R = 2-OHC_6H_4-$ $R_1 = 2-BrC_6H_4-$
- (7) $R = 2-OHC_6H_4-$ $R_1 = 3-BrC_6H_4-$

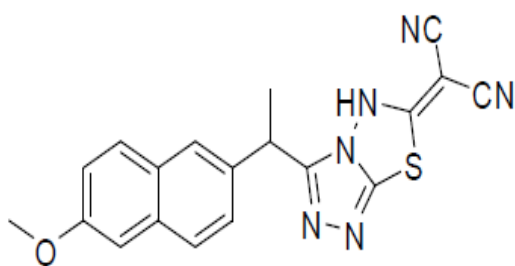
I.1.3.2. Activités anti-inflammatoires, analgésiques et antimicrobiennes :

Un certain nombre de 1,2,4-triazoles fusionnés à des 1,3,4-thiadiazoles présentent d'excellentes activités anti-inflammatoires [2,3], analgésiques [4,5]. et anti-microbiennes [6,7]. 1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazole contiennent les substituants méthoxy-, dichloro- et di-chloro-fluorophényl présentent de bonnes activités anti-inflammatoires et antimicrobiennes. Le composé (8) possède une excellente activité anti-inflammatoire avec un minimum d'effets ulcérogènes par rapport à celle des anesthésiques commercialisés [8].

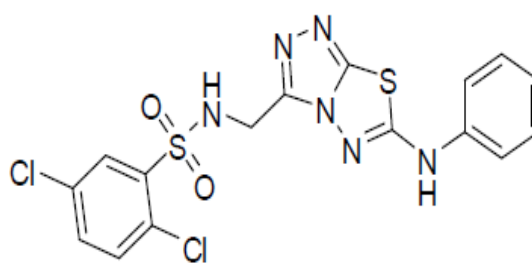


(8)

Il a été rapporté que le triazolothiadiazole (9) fongicide reste radio-résistant, conservant son structure inchangée jusqu'à 40 kGy, irradiée avec des rayonnements gamma allant de 5 à 40kGy [9]. Le triazolothiadiazole (10) fongicide contenant la fraction sulfonamide a été trouvé résistant aux rayonnements gamma à l'état solide [10].



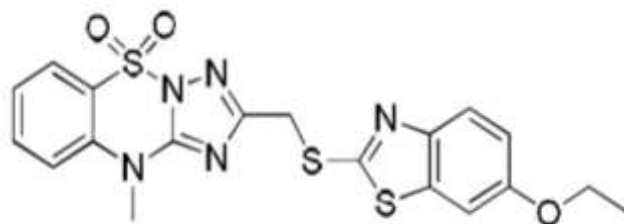
(9)



(10)

I.1.3.3. Agents anti-tumoraux:

Les dérivés sulfamides benzothiazole des triazolothiadiazoles présentent des activités anticancéreuses significatives contre la plupart des lignes cellulaires. Le composé (11) indique une inhibition significative contre la plupart des lignes cellulaires [11].



(11)

I.1.3.4. Inhibiteurs de la tyrosinase:

Les dérivés de triazolothiadiazoles montrent une excellente inhibition contre la tyrosinase [12]. D'autres études révélaient que la présence de groupes hydrophobes tels que les dérivés de la cycloamine comme la pipérazine les noyaux ont joué un rôle majeur dans l'inhibition.

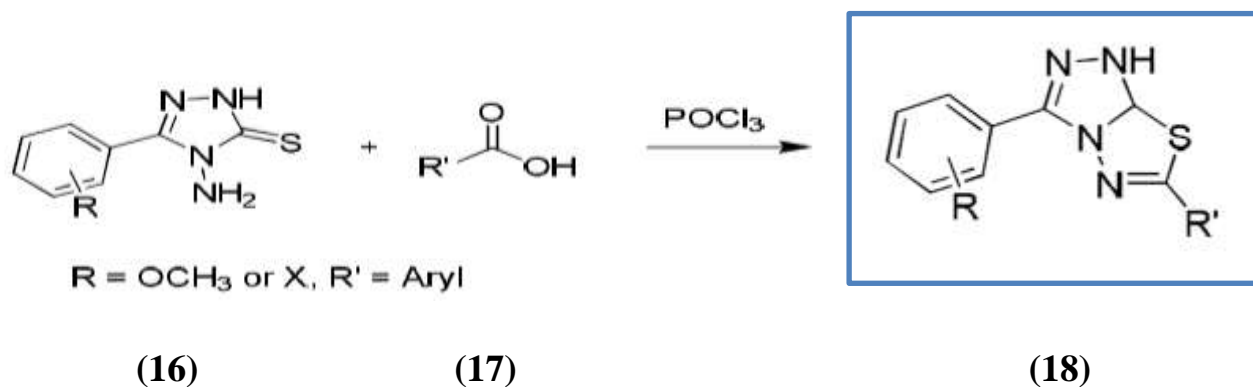
I.1.4. Utilisations des triazolothiadiazoles dans l'industrie des polymères :

Les triazolothiadiazoles trouvent également des applications dans l'industrie des polymères. Ils trouvent leur application comme blocs de construction potentiellement intéressants pour les chromophores NLO-actifs de second ordre. De nombreuses justifications peuvent être proposées pour leur utilisation dans les chromophores NLO-actifs de second ordre.

1. Le grand nombre d'atomes N électronégatifs et l'atome de soufre devraient augmenter la réponse NLO moléculaire quadratique.
2. La géométrie planaire conformationnellement bloquée des deux anneaux fusionnés permet un bon π conjugaison d'électrons.

I.1.5.2. A partir de 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones en utilisant du chlorure de phosphoryle:

Des 3,6-disubstitués 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazoles ont été synthétisés par reflux 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thione (13) avec un acide carboxylique dans le chlorure de phosphoryle [15]. Le chlorure de phosphoryle a été éliminé du mélange réactionnel en le versant dans de l'eau glacée [30].



I.2. Les antibiotiques:

Les antibiotiques sont des substances, d'origine biologique ou synthétique agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (agents antibactériens) ou des champignons (agents antifongiques), ayant un site d'action bien défini et un mécanisme précis permettant leur utilisation dans le traitement de la majorité des infections [16].

Les modes de production des antibiotiques sont : les organismes vivants tels que : les champignons, les bactéries, les végétaux supérieures et aussi la synthèse chimique à partir des molécules naturelles ; par exemple : la pénicilline est produite par un champignon "penicilliumnotatum" et l'érythromycine est produit par la bactérie " streptemyseserythreus, par contre le chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique [17- 19].

Les antibiotiques sont définis par leur [19] :

- Activité antibactérienne (spectre d'activité),
- Toxicité sélective (mode d'action),
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique),
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

Les antibiotiques agissent à un niveau bien précis, appelé site d'action ou cible, et perturbent ou inhibent certaines biosynthèses essentielles à la vie bactérienne [20]. L'activité d'un antibiotique est évaluée par deux principaux paramètres:

- la concentration minimale inhibitrice CMI: La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la croissance bactérienne. Elle caractérise le couple antibiotique / bactérie, chaque souche ayant sa propre valeur, en fonction des résistances naturelles et/ou acquises pour la molécule testée. La CMI peut être déterminée lors de l'antibiogramme. Plus elle est élevée, plus elle s'approche de la concentration critique haute, et plus le risque d'échec thérapeutique est important [21].
- la concentration minimale bactéricide CMB, correspondant à la plus faible concentration d'antibiotique détruisant 99,99% de la population bactérienne.

En pratique, un antibiotique est bactéricide lorsque le rapport CMB/CMI est égal à 1 ou 2, et bactériostatique si ce rapport est supérieur ou égal à 4 [21] .

I.3. Paramètres biologiques:

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le tableau V.1 [22].

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

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

Références:

- [1]. El-Shehry, M.F., Abu-Hachem, A.A., El-Telbani, E.M., Synthèse de 3- (2,4-dichlorophénoxy-méthyl) -1,2,4-triazolo (thiadiazoles et thiadiazines) en tant qu'agents anti-inflammatoires et molluscicides. EUR. J. Med. Chem., 2010, 45, 1906-1911.
- [2]. Kumar, H. ; Javed, S. A. ; Khan, S. A. ; Amir, M., dérivés 1,3,4-oxadiazole / thiadiazole et 1,2,4-triazole de l'acide biphenyl-4-yloxy acétique: Synthèse et évaluation préliminaire des propriétés biologiques. EUR. J. Med. Chem., 2008, 43, 2688-2698.
- [3]. Amir, M. ; Kumar, H. ; Javed, S. A., Système hétérocyclique azoté de tête de pont condensé: Synthèse et activités pharmacologiques du 1,2,4-triazolo- [3,4-b] -1,3,4-thiadiazole dérivés de l'ibuprofène et de l'acide biphenyl-4-yloxy acétique. EUR. J. Med. Chem., 2008, 43, 2056-2066.
- [4]. Karkikyan, M. S. ; Holla, B.S., Synthèse, activités anti-inflammatoires et antimicrobiennes de certaines arylidèriazolothiazolidinones à substitution 2,4-dichloro-5-fluorophényle. Monatsh. Chem., 2008, 139, 691 à 696.
- [5]. Ammar, Y. A. ; Ghorab, M. M. ; El-Sharief, A. M. Sh. ; Mohamed, Sh. I., Naproxen dans Chimie hétérocyclique: Nouvelles synthèses de triazoles, de triazolothiadiazines, de triazolothiadiazoles et de triazolothiadiazépine portant un atome de carbone asymétrique et une radio-stabilité des composés biologiquement actifs. Heteroatom Chemistry., 2002, 13, 199-206.
- [6]. El-Sharief, A. M. Sh. ; Ghorab, M. M. ; El-Gaby, M. S. A. ; Mohamed, Sh. JE.; Ammar, Y. A., Les acides aminés dans les synthèses de systèmes hétérocycliques: Synthèses et radiostabilité de nouveaux triazoles biologiquement actifs contenant la fraction sulfonamide. Heteroatom Chemistry., 2002, 13, 316-323.
- [7]. Kamal, A., Khan, M. N. A., Reddy, K. S., Srikanth, Y. V. V., Sridhar, B., Synthèse, caractérisation structurale et évaluation biologique du roman [1,2,4] triazolo [1,5-b] Conjugués de [1,2,4] benzothiadiazine-benzothiadiazole en tant qu'agents anticancéreux potentiels. Chem. Biol. Drug Des., 2008. 71, 78-86.

- [8]. Kok, W. L. ; Zaheer-ul-Haq, A. S. ; Basyaruddin, M. A. R. ; Lajis, N. H., Synthèse et Activité biologique des dérivés d'oxadiazole et de triazolothiadiazole en tant qu'inhibiteurs de la tyrosinase. *Bio-org. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 3755-3759.
- [9]. Fusco, S. ; Centore, R. ; Quatela, A. ; Stracci, G., polymères NLO-actifs contenant des segments de triazolothiadiazole. *J. Archetti Polymer.*, 2008, 49, 186-191.
- [10]. Tan, C. X. ; Feng, R. F. ; Peng, XX, Synthèse et propriétés électrochimiques des 2,6-bis (6-aryl- [1,2,4] -triazolo [3,4-b] [1,3,4] -thiadiazole-3-yl) pyridines . *Menton. Chem. Letts.*, 2007, 18, 505-508.
- [11]. Potts, K. T. ; Huseby, R. M., 1,2,4-Triazoles. Dérivés du système cyclique s-triazolo [3,4-b] [1,3,4] thiadiazole. *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 3528-3531.
- [12]. Vainilavicius, P. ; Smicius, R. ; Jakubkiene, V. ; Tunkevicius, S., Synthèse de 5- (6-méthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-3-pyrimidinyl) -méthyl-4-amino-1,2,4-triazole-3- thione et ses réactions avec des électrophiles polyfonctionnels. *Monatsh. Chem.*, 2001, 132, 825-831.
- [13]. Reid, J. R. ; Heindel, N.D., Synthèses améliorées de 4-amino-3-mercapto- (4H) - 1,2,4-triazoles 5-substitués. *J. Heterocycl. Chem.*, 1976, 13, 925-928.
- [14]. Karabasanagouda, T. ; Adhikari, A. V. ; Shetty, N.S., Synthèse et activités antimicrobiennes de certaines nouvelles 1,2,4-triazolo [3,4-b] -1,3,4-thiadiazines portant des groupes thioalkyle et sulfonyle fragments phénoxy. *EUR. J. Med. Chem.*, 2007, 42, 521-529.
- [15]. El-Shehry, M. F. ; Abu-Hachem, A. A. ; El-Telbani, E. M., Synthèse de 3 - ((2,4-dichlorophénoxy) méthyl) -1,2,4-triazolo (thiadiazoles et thiadiazines) comme anti-inflammatoire et des agents molluscicides. *EUR. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 1906-1911.
- [16]. N.D.A. Konaté, thèse de doctorat, Université de Bamako, 2005.
- [17]. D. Labayle, " Guide Pharmaco ", édition lamare, Paris, 2001, 568.
- [18]. A. Gherib, "Chimie Thérapeutique", Office de Publication Universitaire, Alger, 1983,1.
- [19]. D. Yala, A. Merad, D. Mohamedi, et M. N. Ouar Korich, Médecine du Maghreb, 2001,91.

- [20]. N. Wendpagnagdé, P. Rachel, thèse doctorat, université de Bamako, 2005 p ; 37 - 39,1.
- [21]. S.Righetti, le pharmacien face aux infections bactériennes buccales, université Henri Poincaré. nancy 1, 2007.
- [22]. CD. Sélassié, Histoire des relations quantitatives structure-activité ", dans le livre " Histoire des relations quantitatives structure-activité ", D.J. Abraham, éditeur, John Wiley & Sons, Inc., Californie, 2003.



Chapitre II



II. Relations quantitatives structures activités (QSAR)

II.1. Introduction:

Le développement de nouvelles techniques de modélisation a permis la mise en place de nombreuses méthodes QSAR (en anglais : *Quantitative Structure-Activity Relationships*); elles reposent pour la plupart sur « la recherche d'une relation entre un ensemble de nombres réels, appelés descripteurs moléculaires, et la propriété ou l'activité que l'on souhaite prédire ». Ces méthodes permettent de justifier les données expérimentales disponibles et de prédire les activités pour des nouveaux composés ou des composés pour lesquels les données expérimentales ne sont pas disponibles.

Dans ce chapitre, une étude bibliographique sur les différentes méthodologies QSAR a été présentée, les différentes étapes de développement, de validation et d'application de ces méthodes sont aussi mises en œuvre [1].

II.2. Historique:

Il y a plus d'un siècle et demi, en 1863, Cross [2] a observé que le point d'ébullition et le point de fusion des alcanes augmente avec le nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire. Il a observé également une diminution de la solubilité dans l'eau des alcools avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire, cela est considéré depuis comme la première formulation générale en QSAR.

Cinq ans après, en 1868, Crum – Brown et Fraser [3] postulèrent que « l'activité biologique d'une molécule est une fonction de sa constitution chimique ».

Quelques décennies plus tard, en 1893, Richet [4] a montré que la cytotoxicité de certains composés organiques était inversement proportionnelle à leur solubilité dans l'eau.

A la fin du 19^{ème} siècle, Meyer en 1899 et Overton en 1901 [5-7], ont indépendamment observé « une relation linéaire entre l'activité des narcotiques et leur coefficient de partage huile-eau ».

Six ans après, en 1907, Fühner et Neubauer [8] ont montré pour une série de narcotiques homologues, que l'activité augmentait en fonction de la progression géométrique de la série de composés, ceci montrant l'importance de la contribution d'additivité de groupements fonctionnels pour l'activité biologique.

En 1962, Hansen [9] a montré l'existence d'une corrélation entre la toxicité des acides benzoïques substitués et les constantes électroniques « σ » des substituants.

L'année 1964 est considérée comme le début des méthodes QSAR modernes. Hansch et Fujita ont établi les premières corrélations entre les propriétés physico-chimiques (log P, pKa, paramètres stériques et électroniques) et l'activité biologique (activité enzymatique, pharmacologique). Ces méthodes seront appelées par la suite l'analyse de Hansch et l'analyse de Free Wilson) [10-11]. Sept ans plus tard, Hansch et Lien ont réalisé une étude QSAR sur différentes familles d'antifongiques : benzoquinones, sels d'alkylpyridinium, imidazoles et phénols. Ils ont observé que quels que soient la famille et le champignon utilisé, l'activité antifongique dépend du coefficient de partage Eau-Octanol, expérimental ou calculé [12].

Ces études ont été extrapolées aux techniques séparatives en corrélant les propriétés physico-chimiques des analytes avec les temps de rétention obtenus expérimentalement : c'est l'étude quantitative des relations structure temps de rétention noté QSAR [13].

II.3. Définition :

Les méthodes QSAR sont basées sur l'hypothèse que l'activité ou la propriété d'un composé chimique est liée à sa structure, plus précisément cette approche affirme que l'activité et la structure d'un composé chimique sont liées d'un certain algorithme mathématique, cela est basé sur le postulat de base « les composés chimiques similaires ont des activités similaires ». De plus, lorsque les paramètres moléculaires sont exprimés par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou relation quantitative structure activité, entre les deux.

Par définition, Une QSAR est un modèle mathématique qui associe un ou plusieurs paramètres quantitatifs dérivés de la structure chimique, à une mesure quantitative d'une activité [12].

II.4. Principe :

Le principe d'une étude QSAR (Figure 1), consiste à trouver une relation mathématique reliant de manière quantitative une activité biologique, mesurée pour une série de composés similaires dans les mêmes conditions expérimentales, avec des

descripteurs moléculaires à l'aide des méthodes statistiques. L'objectif de ces études est d'analyser les données structurales afin de détecter les facteurs déterminants pour l'activité ou la propriété étudiée. Pour ce faire, différents types de méthodes statistiques peuvent être employées (voir plus loin : les méthodes statistiques).

L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de l'activité étudiée pour de nouvelles molécules ou des molécules pour lesquelles les données expérimentales ne sont pas disponibles.

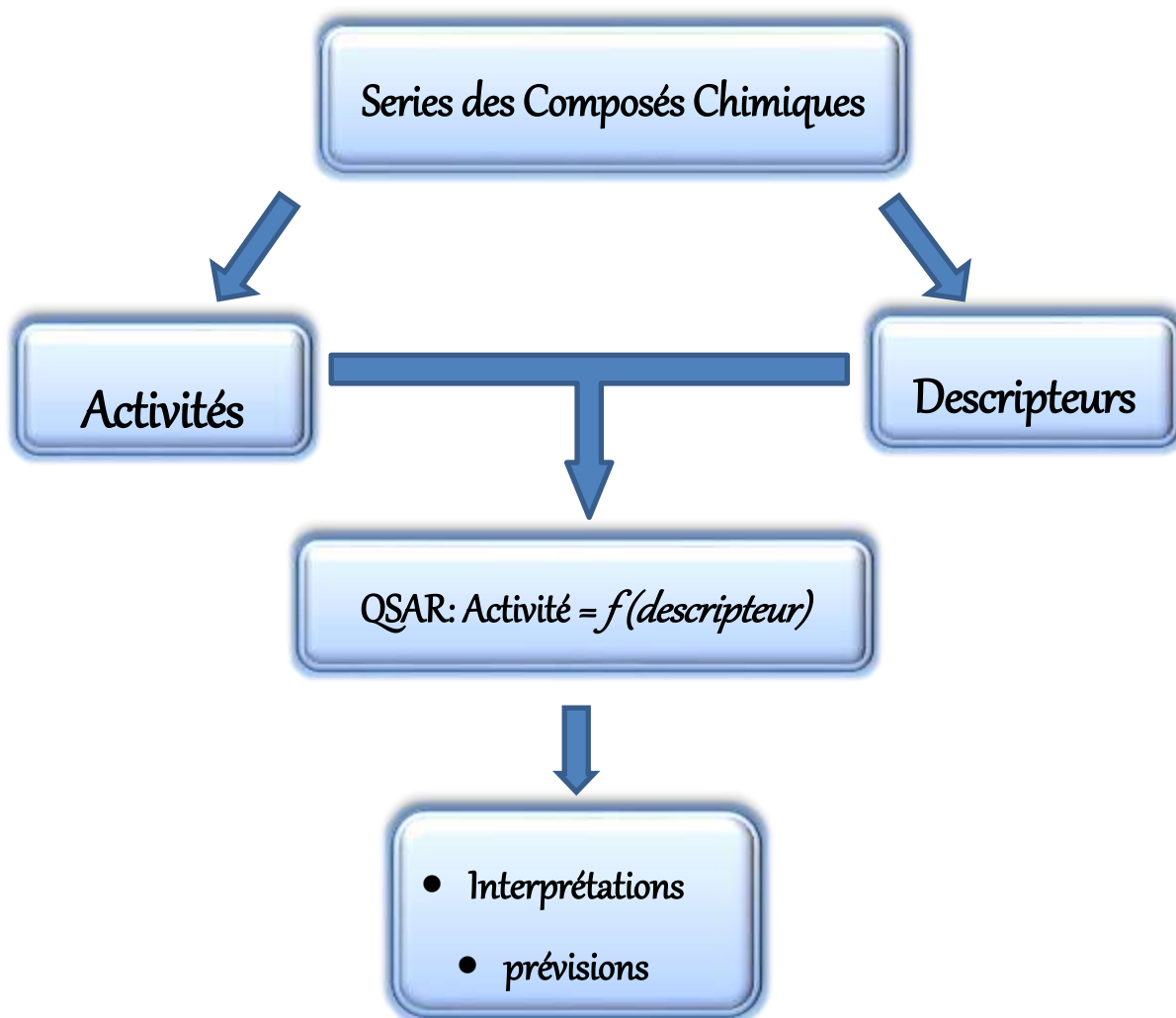


Figure II.1 : Modèle de l'étude de relation structure activité

II.5. Descripteurs moléculaires:

Un descripteur moléculaire est un paramètre (une valeur numérique) propre à une structure chimique donnée. Ces valeurs peuvent être obtenues expérimentalement ou calculées à partir de la structure de la molécule. Les descripteurs calculés, permettent d'effectuer des prédictions sans avoir à synthétiser les molécules, ce qui est l'un des objectifs de la modélisation moléculaire.

Les descripteurs moléculaires jouent un rôle fondamental dans les études de la relation quantitative structure activité/propriété. Ils sont utilisés en tant que variables indépendantes pour prédire une variable dépendante (activité).

L'utilisation des descripteurs moléculaires dans le développement de modèles QSAR n'est pas une tâche aisée. Tout d'abord, un très grand nombre de descripteurs moléculaires, de différentes complexités et de conceptions diverses a été introduit au cours des dernières années. Ensuite, pendant ce temps, aucune règle stricte n'a été établie pour la sélection de descripteurs adaptés parmi le grand nombre de descripteurs disponibles. Ce choix a souvent été basé sur l'intuition chimique des chercheurs, ou en se pliant à la tradition [14].

L'importance du nombre des descripteurs (plus de 6000 descripteurs répertoriés [15]) pouvant décrire une molécule rend toute classification ou présentation de ces descripteurs non exhaustive.

Dans ce qui suit, nous allons présenter que la classification des descripteurs moléculaires les plus utilisés

II.5.1. Les descripteurs 1D:

Sont accessibles à partir de la formule brute de la molécule et décrivent des propriétés globales du composé comme le nombre d'atomes et la masse moléculaire, ...etc.

Ces descripteurs sont couramment utilisés du fait de leur extrême simplicité. Cependant, ils peuvent poser problème pour une bonne interprétation des mécanismes d'interaction du fait qu'ils ne permettent pas de tenir en compte des effets stériques et d'isomérisation [16].

II.5.2. Les descripteurs 2D :

sont calculés à partir de la formule développée de la molécule. On distingue :

- Les indices 2D constitutionnels : qui caractérisent les différents composants de la molécule. Il s'agit par exemple du nombre de liaisons simples ou multiples, du nombre de cycles,...etc.
- Les indices 2D topologiques : peuvent être obtenus à partir de la structure 2D de la molécule, et donnent des informations sur sa taille, sa forme globale et ses ramifications.

Exemples: indice de Wiener [17], indice de Randić [18], indice de connectivité de valence de Kier-Hall [19], indice de Balaban [20], ...etc.

Ces descripteurs 2D permettent de prédire les propriétés physiques mais sont insuffisantes pour expliquer certaines propriétés et activités biologiques comme la toxicité.

II.5.3. Les descripteurs 3D:

Sont évalués à partir des positions relatives des atomes dans l'espace, et décrivent des caractéristiques plus complexes. Leurs calculs nécessitent donc de connaître la géométrie 3D de la molécule[16].

- Les descripteurs 3D géométriques : les plus importants sont le volume moléculaire, la surface accessible au solvant, le moment principal d'inertie.
- Les descripteurs 3D électroniques : permettent de quantifier les différents types d'interactions inter- et intramoléculaires, de grande influence sur l'activité biologique des molécules. Le calcul de la plupart de ces descripteurs nécessite la recherche de la géométrie pour laquelle l'énergie est minimale, et fait souvent appel à la chimie quantique.

II.5.4. Les descripteurs 4D:

Ils correspondent à la mesure des propriétés 3D (potentiel électrostatique, d'hydrophobicité, de liaison hydrogène...) d'une molécule en tout point de l'espace. Ils permettent d'avoir l'information sur la structure de la cible (protéine). On pourra ainsi distinguer les descripteurs 4D qui nécessitent un alignement de la molécule guidé par l'étude des complexes ligand-cible (ou, au moins, par des contraintes visant d'optimiser le recouvrement spatial des champs électriques et stériques des ligands, faute

d'information sur le vrai mode de fixation dans la cible) avant d'être calculés. Ces descripteurs sont obtenus par le calcul des champs d'interactions moléculaires (CoMFA, CoMSIA) entre une molécule et une sonde représentée par une autre molécule (eau, amide, ...). [21-24]

II.6. Représentation des méthodes de calcul

II.6.1. Méthodes empiriques:

Une variété de méthodes pour le calcul de l'énergie potentielle des systèmes moléculaires en fonction des coordonnées de leurs noyaux atomiques. Ces méthodes de traitement des noyaux sous forme de particules de Newton sous l'influence d'une fonction d'énergie potentielle ou champ de forces. Toutes les méthodes utilisent les données empiriques pour déterminer les constantes de force individuelle (par exemple, les constantes de liaison extensible) et de l'équilibre pour chaque quantité géométrique (par exemple, les longueurs de liaison). Le logiciel HyperChem fournit ces méthodes : mécanique moléculaire (MM+, AMBER, BIO+ et OPLS..) et dynamique moléculaire[25].

II.6.2. Méthodes quantiques:

En mécanique quantique on se préoccupe de la distribution des électrons (orbitaux) dans l'espace. Les meilleurs programmes comportent des processus d'optimisation de la géométrie. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique. Ainsi les énergies moléculaires sont calculées en utilisant l'équation de Schrödinger avec le formalisme des orbitales moléculaire (O.M). L'équation de Schrödinger d'un système moléculaire peut être résolue en introduisant des approximations.

Ces méthodes sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons elles utilisent des données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. Les méthodes semi-empiriques contiennent une base minimale par défaut (STO-3G) par contre les méthodes quantiques pures utilisent des bases et des corrélations différentes ça dépend le type de calcul. Le logiciel HyperChem fournit ces méthodes semi-empirique (CNDO, INDO, MINDO3, PM3, RM1..) et quantique (Ab-initio et DFT) [25].

II.7. Modèles statistiques:

L'objectif de l'analyse statistique est justement de « démêler » ces descripteurs et d'identifier ceux qui sont corrélés à la variable cible, qui produisent du signal, de ceux qui ne le sont pas, qui produisent du bruit. L'analyse statistique permet également d'identifier les descripteurs qui sont corrélés entre eux pour ne garder que les principaux et réduire ainsi la redondance d'informations [26].

Dans la terminologie des statistiques, la propriété étudiée est appelée variable cible ou variable dépendante ou encore variable Y. C'est la caractéristique que l'on cherche à expliquer et à optimiser.

Les descripteurs, en l'occurrence chimiques, sont appelés variables explicatives, variables indépendantes ou encore variables X.

L'analyse statistique détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité. Le modèle statistique est une équation donnant la valeur de la variable cible en fonction de la somme des valeurs pondérées des descripteurs. Les principaux outils statistiques pour obtenir un modèle sont :

- la régression linéaire multi variée (*Multivariate Linear Regression* - MLR).
- la régression en composante principale (*Principale Component Regression* - PCR).
- la régression des moindres carrés partiels (*Partial Least Squares* - PLS) [27].
- les réseaux de neurones artificiels (*Artificial Neural Network* - ANN).

II.7.1. Régression linéaire multiple:

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

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

$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_j)$ où $f(X_1, X_2, \dots, X_j)$ est une fonction linéaire de X_1, X_2, \dots, X_j [26].

Le modèle mathématique peut se présenter sous la forme :

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

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

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

II.7.1.1. Test de la signification globale de la régression

II.7.1.1.1. Coefficient de détermination (R^2):

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

$$R^2 = \frac{ESS}{TSS} = \frac{TSS-RSS}{TSS} = 1 - \frac{RSS}{TSS} \quad (5)$$

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

II.7.1.1.2. Coefficient de corrélation (R):

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

II.7.1.1.3 Test Fisher-Snedecor (F):

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

On peut définir quelques paramètres utilisés dans la régression.

$$\text{Somme des carrés totaux : } TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2 \quad (6)$$

$$\text{Somme des carrés expliqués : } ESS = \sum(Y_{cal} - \bar{Y})^2 \quad (7)$$

$$\text{Somme des carrée résiduels : } RSS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (8)$$

Ainsi, $TSS = ESS + RSS$

F peut s'écrire comme suit :

$$F = \frac{ESS}{P} \frac{n-p-1}{RSS} \quad (9)$$

La forme de l'équation (8) représente le nombre de degrés de liberté associé avec chaque paramètre. Le *ESS* associé avec p degrés de liberté et le *RSS* associé $n-p-1$ degrés de liberté.

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

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

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

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

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

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

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

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

II.7.1.1.4. Ecart type (s):

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

$$s = \sqrt{\frac{RSS}{n-p-1}} \quad (10)$$

Dont p est le nombre de variables indépendants.

II.7.1.1.5. Coefficient de prédiction (Q^2):

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

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (11)$$

II.8. Validations des modèles:

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

$$PRESS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2 \quad (12)$$

$$TSS = \sum(Y_{obs} - \bar{Y})^2 \quad (13)$$

$$R^2_{adj} = (1 - r^2) \left(\frac{n-1}{n-p-1} \right) \quad (14)$$

$$R^2_{CV} = 1 - \frac{PRESS}{TSS} \quad (15)$$

$$S_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \quad (16)$$

$$PE = 0.6745 (1 - r^2) / \sqrt{n} \quad (17)$$

II.9. Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire

II.9.1 Surface moléculaire : (SAG)

C'est une enveloppe entourant les atomes localisés à la périphérie, qui explique la surface de contact Ligand-Récepteur c'est-à-dire l'affinité de liaison L-R [28,29]. L'HyperChem permet de calculer la surface grille (SAG), c'est une méthode de grille où une méthode plus rapide plus approximative; quel que soit la zone accessible au solvant ou la surface de van der Waals [30].

Dans cette théorie, chaque atome de la molécule est représenté par une sphère. La surface extérieure de toutes les sphères atomiques définit la surface de Van der Waals [31].

II.9.2. Volume moléculaire : (V)

C'est un volume occupé par un corps, c'est un volume spécifique (à température et pression normales). Son calcul est très similaire à celui de la Surface (Grid), il emploie une méthode de grille décrite par Bodor et al.

Le volume est défini par la relation suivante [32] :

$$V = \frac{W}{d}$$

Où:

W: est la masse moléculaire.

d: est la densité.

II.9.3. Energie d'hydratation : (HE)

L'hydratation est La formation d'une solution implique l'interaction du soluté avec des molécules de solvant, différents liquides peuvent être utilisés comme solvants, mais l'eau est le solvant le plus couramment utilisé. Lorsque l'eau est utilisée comme solvant, le processus de dissolution est appelée hydratation [33].

Dans les milieux, les molécules polaires s'entourent pas des molécules d'eau, ce qui fait apparaître des liaisons hydrogène entre eux; évidemment, les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène [34].

L'énergie d'hydratation est un facteur déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires dans les solutions aqueuses [35].

Le calcul de l'énergie d'hydratation est basé sur la surface exposée qui dépend du type d'atome des groupements moléculaires qui peuvent être donneurs des liaisons hydrogène tels que : O-H, N-H, P-H... ou bien des groupements accepteurs qui portent des doublets libres tels que : O, N, S, P...

II.9.4. Coefficient de partition : (Log P)

Le transport, le passage à travers les membranes et l'activité pharmacologique d'une molécule peuvent être conditionnés par son partage entre une phase lipidique et une phase aqueuse, c'est-à-dire son caractère hydrophile. Celui-ci peut être quantifié par le coefficient de partage Octanol-Eau, noté (log P), qui mesure la solubilité différentielle d'un soluté dans ces deux solvants non miscibles [36]. Il est défini par la formule suivante :

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

- Les composés qui ont les valeurs de $\log P > 0$, cela exprime le fait que la molécule est plus soluble dans l'Octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile
- et les composés qui ont les valeurs de $\log P < 0$ cela signifie que la molécule est hydrophile

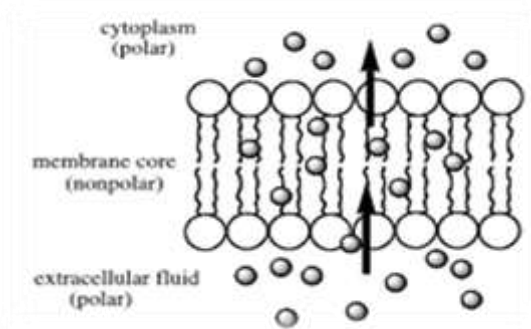


Figure II.2 : Polarité des différents milieux cellulaires.

II.9.5. Réfractivité molaire : (Réf)

La réfractivité est un cas particulier de volume moléculaire, c'est une réfractivité ramenée à une quantité de matière, ainsi que la réfractivité est la qualité de réfringence d'un corps, elle est utilisée dans la radioélectricité, en biologie... [37].

En chimie, la réfractivité moléculaire est un critère important pour mesurer le facteur stérique, elle est importante dans le cas où le substituent possède des électrons π ou des doublets libres [38].

La réfractivité moléculaire est définie par la relation suivante :

$$Ref = V \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1} = 4/3 \pi NA Pol$$

Où :

V : volume moléculaire.

n: est l'indice de réfraction.

NA = $6.022 \cdot 10^{23}$.

Pol : Polarisabilité

II.9.6. Polarisabilité : (Pol)

On appelle polarisabilité d'une molécule, la facilité avec laquelle son nuage électronique se déforme par un champ électrique externe. La polarisabilité d'une molécule peut améliorer sa solubilité aqueuse. Cette caractéristique joue un rôle très important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires [38].

La polarisabilité moléculaire est définie par la relation suivante :

$$\mathbf{Pol}(\mathbf{e}) = \epsilon_0 \alpha \mathbf{E}$$

Où :

$\mathbf{Pol}(\mathbf{e})$: Coefficient de polarisabilité.

ϵ_0 : Constante diélectrique.

α : Moment dipolaire électrique induit.

II.9.7. La masse moléculaire : (M)

est le rapport entre la masse d'une molécule et l'unité de masse des atomes « uma » (équivalente à un douzième, soit $\frac{1}{12}$, de la masse d'un atome de carbone 12), elle est donc sans unité.

Elle peut être obtenue par l'addition de la masse atomique de chaque atome de la molécule multipliée par leur indice numérique dans la formule brute ou mesurée expérimentalement par spectrométrie de masse [38].

II.9.8. La chaleur de la formation : (ΔH_f)

La chaleur de la formation est connue comme le changement d'enthalpie accompagnant la formation d'une mole d'un composé à partir de ses éléments dans leurs états naturels et stables, dans des conditions standard d'un atmosphère à une température donnée [39].

II.9.9. Energie totale : (ET)

Pour une molécule isolée à l'état fondamental, l'énergie totale calculée, notée Et, mesurée en eV, peut être utilisée comme descripteur moléculaire quantique. Cette énergie approximative a été calculée pour une conformation optimisée de la géométrie la plus stable dont la structure d'énergie est minimale [40].

II.9.10. Moment dipolaire: (MD)

Noté μ , mesuré en debye (D), mesure la polarité nette moléculaire, et décrit la séparation de charge dans une molécule où la densité d'électrons est partagée

inégalement entre les atomes. L'existence d'un moment dipolaire dans une molécule a son origine dans la différence d'électronégativité entre les atomes. La densité électronique est plus élevée au voisinage de l'atome le plus électronégatif. Ceci entraîne une dissymétrie dans la répartition des électrons de liaison. Ainsi, plus le moment dipolaire d'une molécule est élevé, plus la dissymétrie dans la molécule est importante[41].

II.9.11. Les énergies des orbitales frontières :

Elle jouent un rôle majeur dans de nombreuses réactions chimique et dans les mécanismes réactionnels. Les énergies de ces orbitales sont des paramètres très populaires dans la chimie quantique et dans les études QSAR [42, 43] :

II.9.11.1. L'énergie HOMO : (E_{HOMO})

notée E_{HOMO} , mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus élevé dans la molécule qui contient des électrons, il est directement lié au potentiel d'ionisation. Lorsqu'une molécule agit comme une base de Lewis (un doublet d'électrons donneur) dans la formation d'une liaison, les électrons sont alimentés à partir de cette orbite. Il mesure la nucléophilie d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par des électrophiles [44].

II.9.11.2 L'énergie LUMO : (E_{LUMO})

notée E_{LUMO} , mesurée en eV, est le niveau d'énergie le plus bas dans la molécule qui ne contient pas d'électrons, il est directement lié à l'affinité d'électron.

Lorsqu'une molécule agit comme un acide de Lewis (un doublet d'électrons accepteur) dans la formation de liaisons, des doublets d'électrons entrants sont reçus dans cette orbite. Il mesure l'électrophilicité d'une molécule et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque par les nucléophiles [44].

II.9.11.3 Le Gap énergétique : (ΔE)

Ou l'écart HOMO-LUMO, noté E_{gap} , mesuré en eV, traduit l'énergie comprise entre l'orbitale moléculaire la plus haute occupée et la plus basse vacante, C'est un indice de stabilité important. Cette différence d'énergie sert de mesure de

l'excitabilité d'une molécule. Ainsi, plus l'intervalle d'énergie sera faible et plus la molécule pourra interagir avec l'environnement [44].

II.9.12. La dureté et la mollesse : (Dur, moll)

La dureté exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électron :

$$dur = \frac{PI + AE}{2}$$

Où : PI est le potentiel d'ionisation et AE est l'affinité électronique

Mollesse d'un système est définie comme l'inverse de la dureté.

II.10. Programme Utilises et Matériels:

La partie pratique de cette thèse a été réalisée au sein du Laboratoire de recherche: Valorisation et technologie des ressources du désert (VTRS) tohami lanéz.

L'ordinateur a été utilisé pour ce laboratoire avec les caractéristiques suivantes:

Processeur : (Intel(R) Core(TM) i3 CPU M380 @ 2.53GHz 2.53GHz).

Mémoire installée : 2.00 GB.

Le logiciel *ChemDraw* a été utilisé pour dessiner les composés. et les logiciels *Gaussian 09W*, *GaussView 5.0.8* et *HyperChem (8.03)* ont été utilisé pour obtenir les descripteurs quantique, électronique et géométrique des dérivés de triazolothiadiazole.

Et la dernière étape, nous utilisons le logiciel statistique *SPSS 22*.

Références :

- [1]. S. Chtita, M. Ghamali, M. Larif, A. Adad, R. Hmammouchi, M. Bouachrine and Tahar Lakhlifi, Prediction of biological activity of imidazo[1,2-a] pyrazine derivatives by combining DFT and QSAR results, *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*, **2013**, 2(12):7951-7962..
- [2]. A.F.A Cros, Action de l'alcool amylique sur l'organismel, thèse de doctorat, faculté de médecine, université Strasbourg, Strasbourg, **1863**.
- [3]. A.C. Crum-Brown and T.R. Fraser, On the Connection Between Chemical Constitution and Physiological Action, Part I: On the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases, Derived from Strychnia, Brucia, Thebia, Codeia, Morphia, Nicotia", *"Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 25, 1868, 151–203; "On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action. Part II: On the Physiological Action of the Ammonium Bases derived from Atropia and Conia", *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 25, 1869, 693–739.
- [4]. M.C. Richet, " Noté sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps", *" Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales"*, Paris, 45, 1893, 775–6
- [5]. H. Meyer, Zur Theorie der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkungl, *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 42, 1899, 109–118.
- [6]. E. Overton, —Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie, Ed. G. Fischer, Jena, 1901.
- [7]. a - R.L. Lipnick, "*Charles Ernest Overton: narcosis studies and a contribution to general pharmacology*", *Trends in Pharmacological Sciences*, 7, 1986, 161–164.
b - R.L. Lipnick, "Hans Horst Meyer and the lipoid theory of narcosis", *Trends in Pharmacological Sciences*, 10(7), 1989, 265–269.
- [8]. H. Fühner and E. Neubauer, "*ämolyse durch Substanzen homologen Reihen*", *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 56, 1907, 333–345.

-
- [9]. O.R. Hansen, "Hammett Series with Biological Activity", Acta Chemica Scandinavica, 16,1962, 1593–1600.
- [10]. C. Hansch and T. Fujita, " p - σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure", Journal of the American Chemical Society, 86(8), 1964, 1616–1626.
- [11]. S.M. Free and J.W. Wilson, "A Mathematical Contribution to Structure-Activity Studies", Journal of Medicinal Chemistry, 7(4), 1964, 395–399.
- [12]. C. Hansch and E.J. Lien, —Structure-activity relationships in antifungal agents. A survey, Journal of Medicinal Chemistry, 14(8), 1971, 653–670.
- [13]. S.Y. Tham and S. Agatonovic-Kustrin, —Application of the artificial neural network in quantitative structure-gradient elution retention relationship of phenylthiocarbamyl amino acids derivatives, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 28(3), 2002, 581-590.
- [14]. M. Karelson, —Molecular descriptors in QSAR/QSPR, Wiley, New York, **2000**.
- [15]. R. Todeschini, V. Consonni, and R. Mannhold —Molecular Descriptors for Chemoinformatics, *Drug Discovery & Development*, 41(2), **2009**
- [16]. bellifa khadidja, doctorat en chimie physique: etude des relations quantitatives structure–toxicité des composés chimiques à l’aide des descripteurs moléculaires. « modélisation QSAR », universite abou bekr belkaïd de tlemcen, 2015
- [17]. H. Wiener, Structural determination of paraffin boiling points. J. Am. Chem. Soc.1947, 69, 17–20.
- [18]. M. Randic, Characterization of molecular branching. J. Am. Chem. Soc. 97, 6609–6615, J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 6609-6615.
- [19]. L.B. Kier, L.H. Hall, W.J. Murray, Molecular connectivity I: Relationship to nonspecific local anesthesia. J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1971–1974
- [20]. A.T. Balaban, Highly Discriminating Distance-Based Topological Index, Chem. Phys. Lett. 1982, 89, 399-404.
- [21]. R.D. Cramer, D.E. Patterson, and J.D. Bunce, "Comparative molecular field analysis (CoMFA): Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins", Journal of the American Chemical Society, 110(18), 1988, 5959-5967.

- [22]. A. Goulon-Sigwalt-Abram, "Une nouvelle méthode d'apprentissage de données structurées : applications à l'aide à la découverte de médicaments", Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), France, **2008**.
- [23]. C. Navajas, A. Poso, K. Tuppurainen, and J. Gynther, "Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) of MX Compounds using different Semi-Empirical Methods: LUMO Field and its Correlation with Mutagenic Activity", *Molecular Informatics*, 15(3), 189–193, **1996**.
- [24]. F. Bonachera, "Les triplets pharmacophoriques flous : développement et applications", Thèse de Doctorat, Université Lille 1 Sciences et Technologies, France, **2011**.
- [25]. T. Salah ; thèse master en chimie pharmaceutique intitulé :développement des modèles QSAR pour la prédiction des activités inhibitrices antitrypanosomiennes des dérivés de cryptolepine; université Med Khider Biskra; **2013**.
- [26]. A. Fortuné, Thèse de doctorat, Techniques de Modélisation Moléculaire Appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance, Université Joseph Fourier – Grenoble I, **2006**.
- [27]. P. Khadikar, M. Jaiswal, M. Gupta, D. Mandloi and R. S. Sisodia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1249 **2005**.
- [28]. Hugo Kubinyi, Gerd Folkers, Yvonne C. Martin, *3D QSAR in Drug Design*, Springer, **1998**.
- [29]. Abhilash Thakur. Mamta Thakur, Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences, **2013**.
- [30]. HyperChem help
- [31]. Ovidiu Ivanciuc, 3D QSAR MODELS, Department of Organic-chemistry, Faculty of Chemical Technology University "Politehnica" of Bucharest, Romania.
- [32]. Y. Cohen, *Pharmacologie moléculaire*, Masson, **1978**.
- [33]. Site internet : aterloo.ca/science.
- [34]. S. Belaidi, A. Dibi, and M. Omari, A conformational exploration of dissymmetric macrolides antibiotics, *Turkish Journal of Chemistry*, vol. 26, pp. 491–500, 2002.

-
- [35]. N. Melkemi and S. Belaidi, Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3-thione Derivatives, *International journal of chemical research* vol 4, pp. 134-139, 2012.
- [36]. P.J. Taylor, —Hydrophobic Properties of Drugs, In *Quantitative Drug Design*ll, *PergamonPress, Oxford (UK)*, 4, **1990**, 241–294.
- [37]. site internet : formules-physique.com
- [38]. N. Melkemi and S. Belaidi, Structure-Property Relationships and QSAR Modeling of Detoxication Properties of some 1,2-Dithiole-3-thione Derivatives, *International journal of chemical research* vol 4, pp. 134-139, 2012.
- [39]. M. L. Lakhanpal, *Fundamentals of Chemical Thermodynamics*, Tata McGraw-Hill Publishing Company Limited, 1983.
- [40]. P.W. Atkins and J. de Paula, —*Atkins' Physical Chemistry*ll, 7th ed., Oxford University Press, Oxford, 2002.
- [41]. C. Navajas, A. Poso, K. Tuppurainen, and J. Gynther, —Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) of MX Compounds using different Semi-Empirical Methods: LUMO Field and its Correlation with Mutagenic Activityll, *Molecular Informatics*, 15(3), 1996, 189–193.
- [42]. K. Fukui, —Theory of Orientation and Stereoselectionll, *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, 2, 1975, 34–39.
- [43]. R. Franke, —*Theoretical Drug Design Methods*ll, Elsevier Amsterdam, 1984, 115–123.



Chapitre III



III.1. Introduction:

Le modèle QSAR (quantitative structure-activité Relationship) étudie la corrélation basée sur un calcul statistique, de paramètres physico-chimiques avec l'activité biologique [1].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leur structure a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association de la variation de l'activité aux paramètres a permis d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation.

L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer la valeur des paramètres qui correspondent à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [2].

La validité d'un modèle QSAR dépendra donc des choix que l'on aura faits sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et de la molécule sélectionnées.

Dans ce travail, nous nous intéressons à l'étude des propriétés physico-chimiques des triazolothiadiazoles et de leurs dérivés qui permettent de prévoir les paramètres physico-chimiques qui sont influents sur l'activité biologique, afin de prédire l'activité biologique de nouvelles molécules. Dans ce chapitre, le modèle final qui lie l'efficacité des dérivés des triazolothiadiazoles anti-bactériens sur les bactéries *Escherichia coli* a été atteint et la capacité prédictive de ce modèle a été discutée.

III.2. Sélection des descripteurs et méthodes de calcul:

Un descripteur moléculaire peut être considéré comme la conséquence d'un processus logique et mathématique, appliqué à l'information chimique codifiée à travers la représentation d'une molécule [3].

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

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

Tout d'abord, les quinze molécules de Triazolothiadiazole ont été pré-optimisées au moyen de la mécanique moléculaire, champ de force (MM+) en utilisant logiciel HyperChem 8.03[4]. Après cela, les structures minimisées obtenus précédemment ont été optimisées en utilisant la méthode semi-empirique PM3 par le même logiciel. Nous avons choisi une limite de norme du gradient de 0.01kcal/A pour l'optimisation de la géométrie., Le module ‘propriétés QSAR’ de l’HyperChem 8,03 [4] a été utilisé pour calculer les paramètres suivants: la polarisabilité (Pol), la réfractivité molaire (MR), le coefficient de partage (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume molaire (V), La chaleur de la formation (ΔH_f), la réfractivité molaire (Ref), la surface Moléculaire (SAG) et le poids moléculaire (M) (tableau.III.2).

Les structures étudiées dans ce travail ont été optimisées en utilisant la base 6-31G de la fonctionnelle B3LYP qui est une sorte de la méthode de théorie de la fonctionnelle de la densité DFT, détaillée dans l'annexe. Le calcul des descripteurs commence par le dessin des molécules dans le logiciel GaussView 09 [5] puis l'ouverture de ces structures dans le programme Gaussian 09[5] et ensuite l'exécution de l'optimisation (les calculs). A la fin de ces calculs, des propriétés électroniques seront obtenues.

Parmi ces propriétés, que nous avons utilisé dans nos travaux, on trouve: le Gap énergétique (ΔE), L'énergie HOMO (E_{HOMO}), L'énergie LUMO (E_{LUMO}), La dureté et la mollesse (Dur, moll), Energie totale (ET), Moment dipolaire (MD) sont représentées sur les deux tableaux III.2

L'analyse de régression linéaire multiple des descripteurs moléculaires a été réalisée au moyen de logiciel SPSS 22 pour Windows [6].

Le tableau. III.2 montre les quinze descripteurs retenus pour construire les modèles de QSAR.

III.2. Etude des propriétés physico-chimiques des dérivés de Triazolothiadiazole:

En suit, présentation pour certains propriétés physico-chimiques de Triazolothiadiazole et ses dérivés (figure III-1)

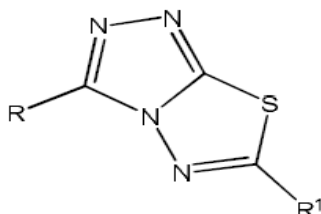
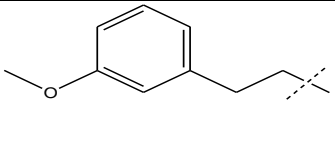
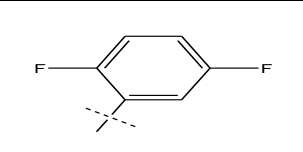
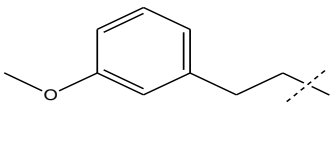
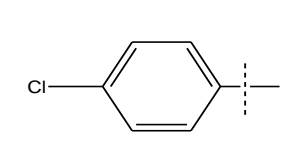
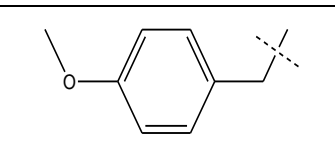
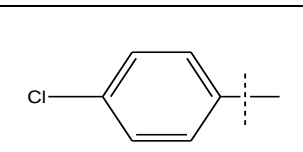
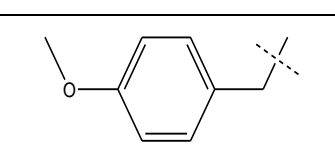
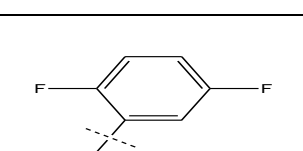
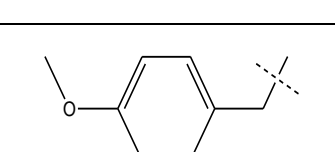
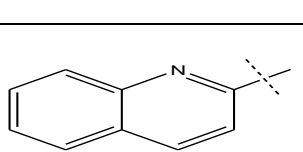
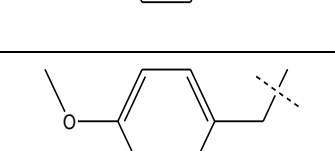
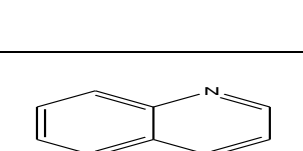
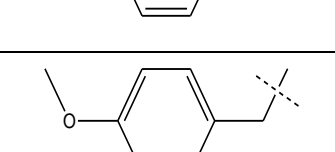
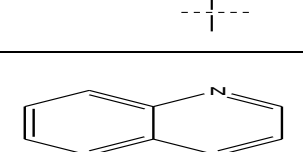
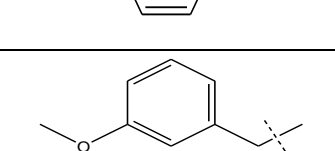
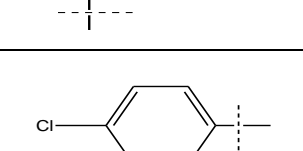
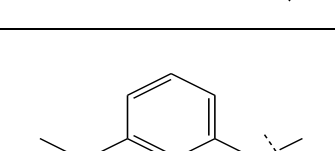
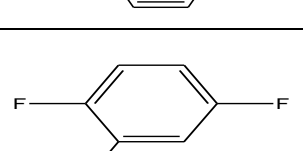
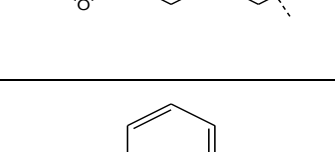
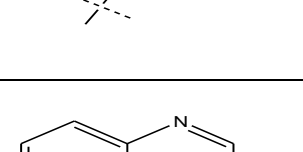


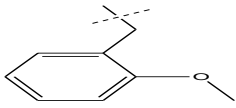
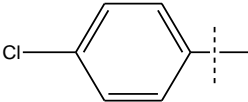
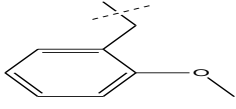
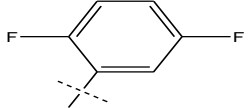
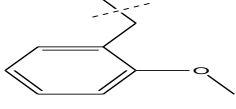
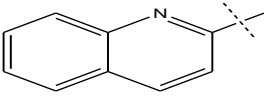
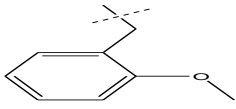
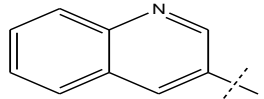
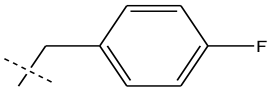
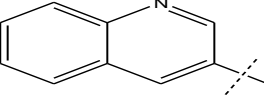
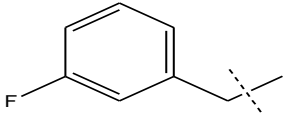
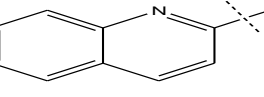
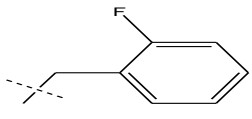
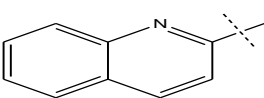
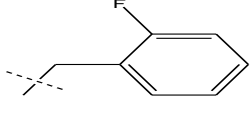
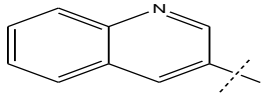
Figure III.1 : Structure générale et dérivés de Triazolothiadiazole.

L'activité antibactérienne (CMI) de Triazolothiadiazole et ses dérivés contre le bactérie de Escherichia coli CMI_{exp.} a été rapportée à partir des travaux Muhammad Hanif (tableau- III.1) [7].

Tableau-III.1 : L'activité biologique de la série des dérivés de Triazolothiadiazole étudiée.

Comp.	Structure		CMI(µg/ml) [7] E. coli
	R	R1	
1			0.313
2			0.625
3			0.313
4			0.313

5			0.156
6			0.156
7			0.625
8			0.156
9			0.313
10			0.313
11			0.313
12			0.313
13			0.156
14			0.313

15			0.313
16			0.313
17			0.156
18			0.313
19			0.156
20			0.156
21			0.156
22			0.313

Dans la première étape de notre étude, nous avons étudié quinze propriétés physico-chimiques de la série de vingt-deux dérivés de Triazolothiadiazoles.

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

<i>Comp</i>	SAG $A \cdot 2$	V $A \cdot 3$	EH (kcal/mol)	$Log P$	Ref $A \cdot 3$	Pol $A \cdot 3$	M (uma)	ΔH_f (kcal/mo l)
1	539.677	955.317	-11.182	2.916	108.603	39.274	370.856	112.885
2	548.255	966.019	-11.570	1.937	104.142	37.164	372.392	36.481
3	569.097	1017.694	-12.987	1.957	119.864	42.819	387.459	143.07
4	550.345	971.093	-11.182	2.916	108.603	39.274	370.856	112.855
5	546.116	951.522	-11.046	1.937	104.142	37.164	372.392	35.935
6	552.212	975.891	-10.010	2.916	108.603	39.274	370.856	114.920
7	576.313	956.333	-12.492	2.520	104.002	37.439	356.829	117.484
8	557.950	930.204	-12.115	1.541	99.541	35.329	358.365	45.244
9	617.189	1034.090	-13.726	2.937	115.460	40.984	373.432	148.907
10	592.409	1008.951	-13.897	2.846	114.185	40.984	373.432	153.154
11	608.224	1021.886	-14.029	1.436	115.188	40.984	373.432	150.855
12	564.004	950.031	-12.498	2.520	104.002	37.439	356.829	117.308
13	556.075	925.964	-12.168	1.541	99.541	35.329	358.365	45.241
14	608.280	1024.009	-14.252	1.560	115.263	40.984	373.432	148.018
15	575.152	951.158	-11.839	2.520	104.002	37.439	356.829	120.717
16	560.884	925.463	-11.464	1.541	99.541	35.329	358.365	48.529
17	618.086	1029.913	-13.114	2.937	115.460	40.984	373.432	152.383
18	599.987	1018.105	-12.316	1.560	115.263	40.984	373.432	150.408
19	573.259	960.528	-12.379	1.953	109.016	38.421	361.396	142.301
20	576.052	963.785	-11.926	3.330	109.213	38.421	361.396	143.490
21	573.769	963.278	-11.731	3.330	109.213	38.421	361.396	145.258
22	570.754	958.934	-12.223	1.953	109.016	38.421	361.396	144.259

Tableau III.2 : la suite

<i>Comp</i>	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE (eV)	Moll	Dur	E_{T} (eV)	MD
1	-5.8992	-2.4567	3.442	0.29047	1.721	-50264.868	4.685
2	-5.8875	-2.5976	3.289	0.3039	1.644	-43158.237	5.446
3	-5.8914	-2.5979	3.293	0.3036	1.646	-42374.861	4.959
4	-6.0601	-2.4765	3.583	0.2790	1.791	-50264.869	5.674
5	-5.9790	-2.5924	3.386	0.2952	1.693	-43158.241	7.390
6	-6.1012	-2.3810	3.720	0.2688	1.860	-50264.901	6.035
7	-6.0435	-2.4425	3.600	0.2777	1.800	-49195.286	6.038
8	-5.9493	-2.6273	3.322	0.3010	1.661	-42088.662	7.975
9	-5.9433	-2.5748	3.368	0.2968	1.684	-41305.451	10.157
10	-6.0519	-2.5927	3.459	0.2890	1.729	-41305.071	3.179
11	-6.1390	-2.5644	3.574	0.2797	1.787	-41305.206	6.135
12	-6.1099	-2.4052	3.704	0.2699	1.852	-49195.303	5.171
13	-5.9719	-2.5998	3.372	0.2965	1.686	-42088.658	7.430
14	-6.0103	-2.5386	3.474	0.2878	1.737	-41305.291	6.499
15	-6.1289	-2.3796	3.749	0.2667	1.874	-49195.298	6.004
16	-5.9765	-2.4485	3.528	0.2834	1.764	-42088.662	7.190
17	-6.0263	-2.5233	3.503	0.2854	1.751	-41305.459	9.938
18	-6.0486	-2.5105	3.538	0.2826	1.769	-41305.296	7.212
19	-6.7755	-2.6575	4.117	0.2428	2.058	-40889.753	6.471
20	-6.7485	-2.6368	4.111	0.2432	2.055	-40889.940	7.210
21	-6.7382	-2.5383	4.199	0.2381	2.099	-40889.964	7.980
22	-6.7888	-2.5337	4.255	0.2350	2.127	-40889.789	5.593

III.3. Interprétation des résultats:

La polarisabilité et la réfractivité molaire augmentent relativement avec la taille et la masse moléculaire des dérivés de Triazolothiadiazoles étudiés (Tableau III.2). Alors, ces résultats sont en accord avec la formule de Lorentz-Lorenz [8].

Cette relation montre que la réfractivité molaire et la polarisabilité augmentent avec le volume et la masse moléculaire. Par exemple, le composé 3 portant des substituant volumineux qui comportent (4-Methoxyphenethyl) et (quinolin-3-yl) ont des valeurs importantes de la polarisabilité (42.819\AA^3) et de la réfractivité molaire (119.864\AA^3),

respectivement. Contrairement, le composé 16 est une petite molécule dans la série étudiée des Triazolothiadiazoles elle a une petite valeur de polarisabilité (35.329\AA^3) et de réfractivité molaire (99.541\AA^3).

le composé 11 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (1.436), ce molécule est la plus hydrophile. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique. et possède une valeur importante de l'énergie d'hydratation (14.252 kcal/mol en valeur absolue).

Les composés 20 et 21 qui ont les valeurs les plus élevées (3.330), ils présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques. (Tableau III.2).

Les groupements hydrophobes dans les structures des dérivés de Triazolothiadiazoles induit une diminution de l'énergie d'hydratation.

Enfin la chaleur de formation des composés étudiés varie de 35.935 Kcal / mol à 153.154 Kcal / mol. Le composé (5) a la plus faible chaleur de formation et a besoin de petite changement d'enthalpie pour former une mole de ce composé, tandis que le composé 10 a la plus haute chaleur de la formation et nécessite un grand changement d'enthalpie pour former un mole de ce composé.

A partir de la table, les valeurs d'énergie HOMO et LUMO dans les dérivés de Triazolothiadiazoles ont convergents, le composé 2 ont le plus grand d'énergie HOMO (-5.887 eV) c'est à dire, le composé 2 il est nucleophile plus forte. En même temps, ils ont plus faible d'énergie LUMO le composé 13 (-2.5998 eV), si le composé 13 c'est un electrophile forte

les composés 2 et 3 présentent le plus faible gap HOMO-LUMO: 2 (3.289eV) et 3 (3.293eV) donc il est le plus actif chimiquement.

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique HOMO-LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle.

A partir des résultats dans le Tableau III.2, on remarque que le composé 22 (2.127) a la valeur de dureté la plus grande donc, ce composé est la plus dure.

On remarque aussi le composé 2 (0.3039) a la valeur de mollesse la plus grande donc, ce composé est la plus molle.

Ce résultat est compatible avec le valeur de l'écart énergétique HOMO-LUMO.

III.4: Etude quantitative des relations structure-activité QSAR:

Dans cette étape de notre étude, différents dérivés de Triazolothiadiazole (Tableau III.1) ont été évalués pour leur activité inhibitrice contre *Escherichia coli*. En vue de déterminer le rôle des propriétés physico-chimiques sur l'activité biologique, nous utilisons l'étude QSAR.

Le développement d'un modèle QSAR nécessite un ensemble diversifié de données et ce qui fait un grand nombre de descripteurs doivent être pris en considération. Les descripteurs sont des valeurs numériques codant pour différentes caractéristiques structurales des molécules et la sélection d'un ensemble de descripteurs appropriés à partir d'un grand nombre d'entre eux nécessite une méthode qui est capable de discriminer entre les paramètres, cette analyse a été effectuée sur les descripteurs physico-chimiques (tableau 2) à l'aide du logiciel statistique SPSS 22.

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

	Model	Variables	R	F	t	PRESS
la concentration minimale inhibitrice (CMI)	1	V ,SAG, EH, Réf, logP, Pol, M, ΔH_f , ELUMO, EHOMO, ΔE , ET, MD Moll, Dur,	0.944	4.126	0.033	0.097
	2	SAG, EH, Réf, logP, Pol, M, ΔH_f , ELUMO, EHOMO, ΔE , ET, Moll, Dur, MD	0.943	4.936	0.015	0.099
	3	SAG, EH, Réf, Pol, M, ΔH_f , ELUMO, EHOMO, ΔE , ET, Moll, Dur, MD	0.936	5.348	0.09	0.11
	4	SAG, EH, Réf, Pol, M, ΔH_f , ELUMO, EHOMO, ET, Moll, Dur, MD	0.936	5.348	0.09	0.11
	5	SAG, EH, Réf, Pol, M, ΔH_f , ELUMO, EHOMO, ET, MD	0.928	6.839	0.02	0.124

Ce tableau montre les étapes de la réduction des descripteurs qui ont effet faible à l'activité biologique(anti-bactérienne) par logiciel SPSS 22, Dans la phase de suppression des prescriptions La valeur de ($t < 0.05$) est prise en compte

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

$$\text{Log}(1/\text{CMI}) = 5.74 \times 10^2 \text{SAG} - 12.27 \text{EH} + 1.08 \times 10^2 \text{Ref} + 38.76 \text{Pol} + 367.11 \text{M} + 114.89 \Delta \text{H}_f - 5.84 \text{E}_{\text{HOMO}} - 2.83 \text{E}_{\text{LUMO}} - 4.38 \times 10^4 \text{ET} + 6.56 \text{MD}$$

$$n = 22 ; R = 0.928 ; R^2 = 0.861 ; F = 6.839 ; Q = 1.077$$

Tableau III.4 : L'activité inhibitrice contre Escherichia coli expérimentale, prédite et résiduelle de Triazolothiadiazole et ses dérivés (modèle 5)

<i>comp</i>	$\text{Log}(1/\text{CMI})_{\text{exp}}$	$\text{Log}(1/\text{CMI})_{\text{pred}}$	Résiduelle
1	6.504	6.51837	-0.013910
2	6.204	6.26415	-0.060032
3	6.504	6.44389	0.060562
4	6.504	6.57212	-0.067666
5	6.807	6.83482	-0.027949
6	6.807	6.72440	0.082479
7	6.204	6.34515	-0.141026
8	6.807	6.77162	0.035258
9	6.504	6.54883	-0.044379
10	6.504	6.55023	-0.045777
11	6.504	6.29769	0.206770
12	6.504	6.48638	0.018075
13	6.807	6.72269	0.084187
14	6.204	6.28344	-0.079324
15	6.504	6.38250	0.121960
16	6.504	6.52343	-0.018979
17	6.504	6.51137	-0.006913
18	6.807	6.86380	-0.056926
19	6.807	6.80968	-0.002802
20	6.807	6.78167	0.025202
21	6.807	6.81358	-0.006709
22	6.504	6.56656	-0.062101

Quand nous arrivons au modèle final, dans le tableau de (Casewise Diagnostics) en logiciel SPSS, nous avons remarqué que les valeurs de résiduel (Signifie la différence entre

les valeurs de log (1/CMI) expérimentales et prédictif) sont toutes de petites valeurs, le modèle contient une valeur résiduelle aberrante, qui est au composé (11) égale: (0.2067) , c'est une grande valeur par rapport aux autres valeurs.

Nous avons donc suggéré de supprimer le composé 11 pour améliorer la qualité du modèle final.

Après la suppression du composé 11, Les propriétés QSAR ont été réinsérées et les résultats expérimentaux de l'activité biologique des dérivés de Triazolothiadiazoles dans logiciel SPSS Ensuite, nous faisons les mêmes étapes en supprimant les descripteurs pour obtenir le meilleur modèle

Tableau III.5: Modèles sélectionnés et paramètres statistiques des corrélations entre les propriétés moléculaires et l'activité biologique Log (1/CMI) après la suppression de composé 11.

	Model	Variables	R	F	t	PRESS
la concentration minimale inhibitrice (CMI)	1'	MD, Réf, ΔE, logP, ELUMO, EH, ET, SAG, M, V, EHOMO, ΔH _f , Moll, Pol	0.973	7.683	0.01	0.047
	2'	MD, Réf, Dur, logP, ELUMO, EH, ET, SAG, M, V, EHOMO, ΔH _f , Moll, Pol	0.973	7.683	0.01	0.047
	3'	MD, Réf, logP, ELUMO, EH, ET, M, SAG, V, EHOMO, ΔH _f , Pol	0.972	11.573	0.01	0.049
	4'	MD, Réf, EHOMO, ET, EH, M, SAG, ELUMO, V, ΔH _f , Pol _a	0.972	14.157	0.00	0.049
	5'	MD, Réf, EHOMO, ET, EH, M, SAG, ELUMO, ΔH _f , Pol	0.969	15.317	0.00	0.055

Le modèle mathématique final(5') qui lie l'activité biologique aux descripteurs ,C'est le meilleur modèle :

$$\text{Log (1/CMI)} = 5.72 \times 10^2 \text{SAG} - 12.19 \text{EH} + 1.08 \times 10^2 \text{Ref} + 38.66 \text{Pol} + 366.11 \text{M} + 113.27 \Delta \text{H}_f - 5,83 \text{E}_{\text{HOMO}} - 2.84 \text{E}_{\text{LUMO}} - 4.39 \times 10^4 \text{ET} + 6.58 \text{MD}$$

$$n = 21 ; R = 0.969 ; R^2 = 0.939 ; F = 15.317 ; Q = 1.031$$

Tableau III.6 : L'activité inhibitrice contre *Escherichia coli* expérimentale, prédite et résiduelle de Triazolothiadiazole et ses dérivés (modèle 5')

<i>comp</i>	Log(1/CMI) _{exp}	Log(1/CMI) _{pred}	résiduelle
1	6.504	6.52312	-.018664
2	6.204	6.24276	-.038638
3	6.504	6.46489	.039565
4	6.504	6.55973	-.055275
5	6.807	6.79967	.007206
6	6.807	6.74978	.057092
7	6.204	6.32678	-.122659
8	6.807	6.80920	-.002321
9	6.504	6.52594	-.021481
10	6.504	6.51548	-.011027
11	6.504	6.48887	.015581
12	6.807	6.74420	.062680
13	6.204	6.16048	.043639
14	6.504	6.38056	.123896
15	6.504	6.52928	-.024824
16	6.504	6.48572	.018738
17	6.807	6.86513	-.058256
18	6.807	6.79734	.009540
19	6.807	6.77300	.033871
20	6.807	6.85268	-.045800
21	6.504	6.51732	-.012863

Les valeurs de la fraction de la variance peuvent varier entre 0 et 1. Le modèle QSAR doit considérer un $R^2 > 0.6$ pour qu'il soit valide [9]. Les valeurs $R = 0.969$ ($R^2 = 0.939$); nous permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents descripteurs utilisés et l'activités biologiques CMI.

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

La valeur positive de facteur de qualité (Q) de ce modèle de QSAR suggère son haut pouvoir prédictif [9].

Dans l'équation (5'), le coefficient négatif de l'énergie d'hydratation indique que les dérivés hydrophiles donnent une bonne activité biologique (une diminution de l'activité biologique CMI).

Dans le modèle (5') on remarque toute augmentation de la surface moléculaire et la masse molaire provoquent à une augmentation de l'activité biologique, qui se traduit par l'augmentation de surface du contact entre le ligand et le récepteur.

La valeur d'énergie de HOMO la plus élevée est (-5.8875) et la valeur d'énergie la plus faible est (-6.7888). Si la valeur de l'énergie diminue, le coefficient de $\log(1/\text{CMI})$ augmente. (bonne activité biologique) Cela signifie que la propriété nucléophile des dérivés de Triazolothiadiazole réduit son activité biologique, et l'inversement avec la propriété électrophile.

la corrélation entre les valeurs prédites et expérimentales pour l'activité biologique (CMI) de dérivés de Triazolothiadiazole. Du point de vue des performances statistiques, ce modèle présente de coefficient de corrélation R^2 significatif de valeur. Les valeurs de R^2 est égale à 0.939, pour le modèle 5'. Il indique que ce modèle peuvent être appliquée avec succès pour prédire de la concentration minimal inhibiteur des bactéries (*Escherichia coli*)

Tableau III.7 : Modèles sélectionnés et paramètres statistiques des corrélations entre les propriétés moléculaires et l'activités biologiques
CMI

	log(1/CMI)	SAG	EH	Réf	Pol	M	ΔH_f	ELUMO	EHOMO	ET	MD
log(1/CMI)	1										
SAG	-0.192	1									
EH	0.394	-0.795	1								
Réf	-0.133	0.646	-0.534	1							
Pol	-0.190	0.584	-0.485	0.986	1						
M	-0.164	0.218	-0.229	0.771	0.801	1					
ΔH_f	-0.076	0.674	-0.491	0.800	0.781	0.261	1				
ELUMO	0.319	0.189	0.056	-0.213	-0.211	-0.529	0.183	1			
EHOMO	-0.414	-0.202	-0.045	0.168	0.203	0.575	-0.277	-0.953	1		
ET	0.225	0.483	-0.502	0.280	0.132	0.152	0.101	-0.168	0.008	1	
MD	0.295	0.443	-0.101	0.010	-0.079	-0.094	-0.038	0.255	-0.257	0.404	1

Afin de tester la validité de pouvoir prédictif des modèles MLR sélectionnés (Eq final), la technique de validation croisée LOO (leave-one-out) a été utilisée. Les modèles développés ont été validés par le calcul des paramètres statistiques suivants: la somme des carrés résiduels (PRESS), la somme des carrés totaux (TSS), qualité d'ajustement R^2_{adj} , coefficient de corrélation de validation croisée R^2_{cv} , la validation standard des erreurs de prédiction (S_{PRESS}) (Tableau III.4).

Tableau III.8 : Paramètres de validation croisée.

Model	PRESS	TSS	PRESS/TSS	S_{PRESS}	R^2_{cv}	R^2_{adj}
modèle 5'	0.055	0.892	0.061	0.051	0.969	0.735

La somme résiduelle prédictive des carrés (PRESS, *Predictive Residual Sum of Squares*) est une mesure des capacités prédictives d'un modèle. La petite valeur de PRESS signifie la meilleure prévisibilité du modèle [10]. En outre, pour un modèle raisonnable de QSAR, le rapport PESS/TSS doit être inférieur à 0,4 [10]. Les résultats présentés dans le Tableau III.4 indiquent que ce rapport est de 0,061 pour le modèle final.

Les valeurs élevées du R^2_{cv} et R^2_{adj} sont des critères essentiels pour une meilleure qualification des modèles QSAR [9]. Les résultats obtenus de R^2_{cv} R^2_{adj} pour le modèle QSAR final est (0.939) et (0.735) respectivement.

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

La figure III.1 montre les courbes de corrélation obtenues par la régression linéaire entre les valeurs prédites par rapport aux valeurs expérimentales pour l'activité biologique CMI. La courbe obtenu pour le modèle présente des valeurs élevées de coefficient de détermination, avec $R^2 = 0,939$. Il indique que le modèle QSAR final, peuvent être appliquée avec succès pour prédire la concentration minimal d'inhibiteur des bactéries (*Escherichia coli*).

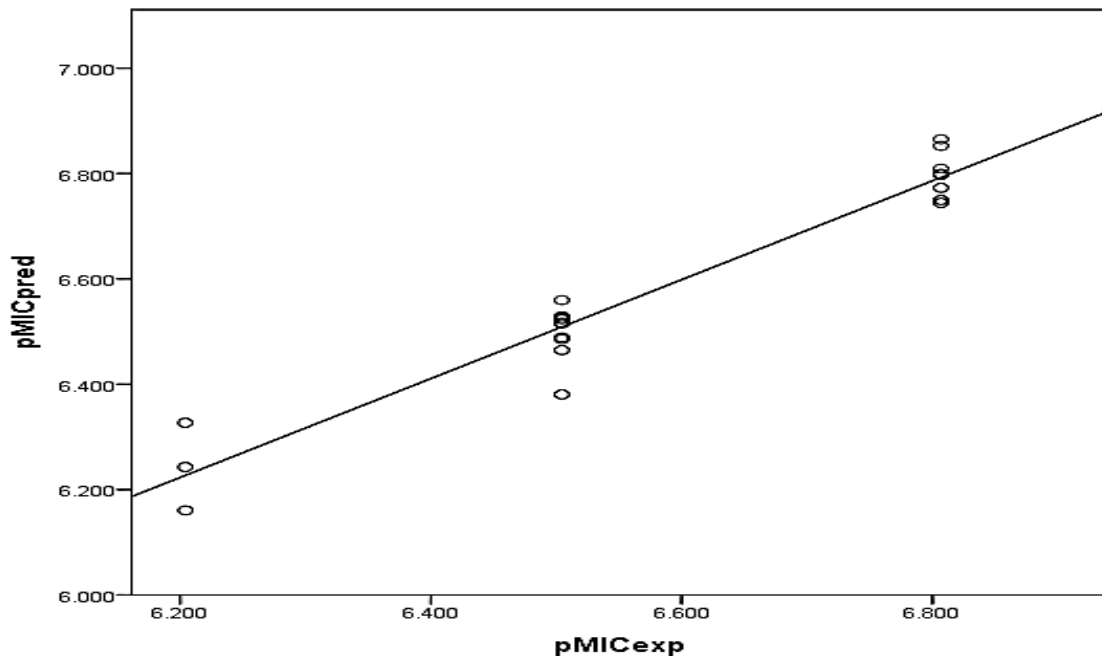


Figure III.1 : Corrélation entre l'activités biologique expérimentale et prédite pour le modèle QSAR

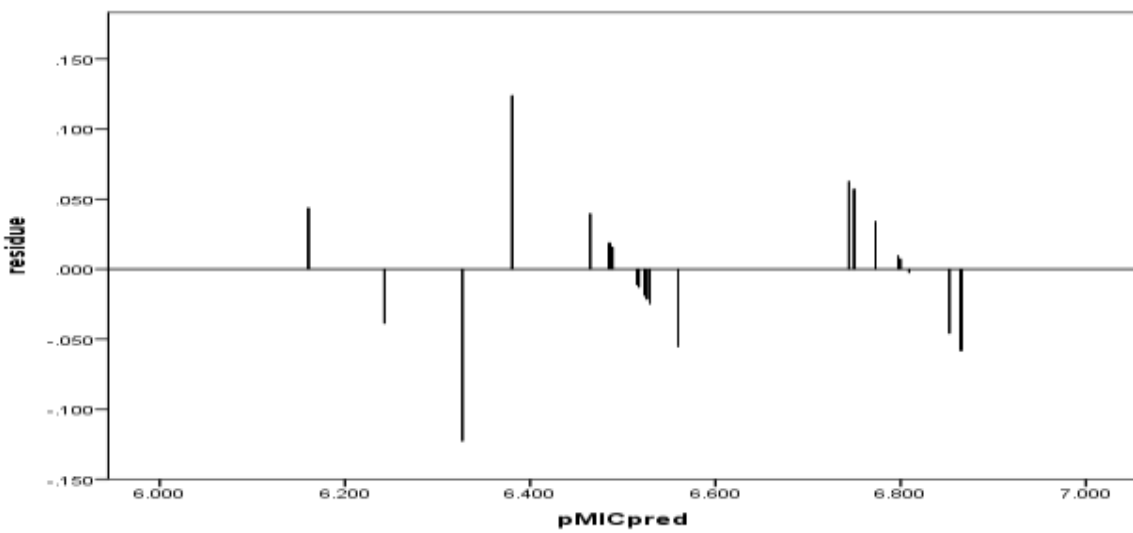


Figure III.2 : Corrélation entre les valeurs résiduelles et valeurs prédictif de $\log(1/CMI)$

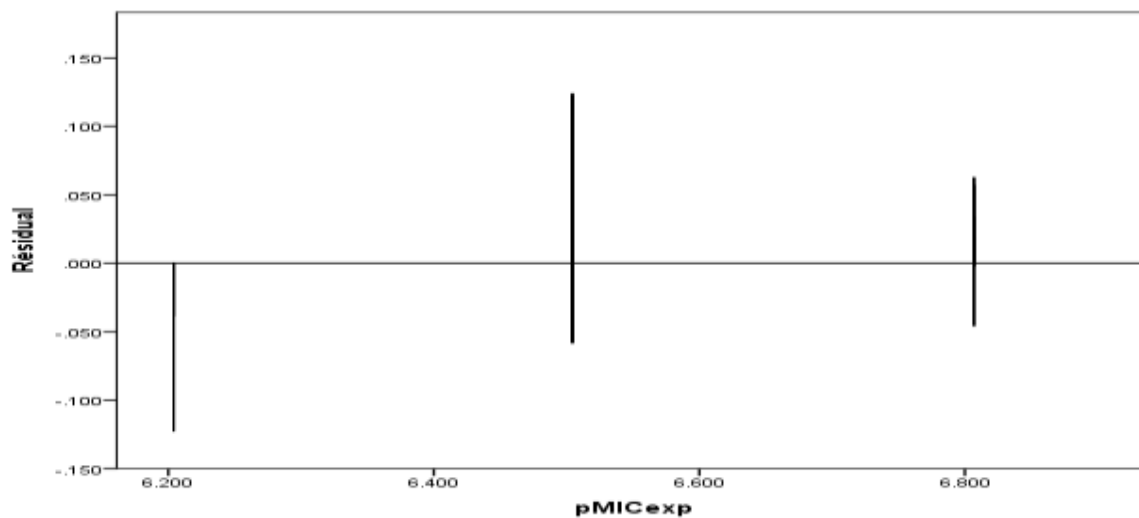


Figure III.3 : Corrélation entre les valeurs résiduelles et valeurs expérimentales de $\log(1/\text{CMI})$

Pour rechercher la présence d'une erreur systématique dans l'élaboration des modèles QSAR, les résidus des valeurs prédites de activité biologique CMI est été tracés en fonction des valeurs expérimentales et prédictif , comme le montre la figure IV.2.

La répartition des résidus dans les deux côtés de l'axe des abscisses indique l'absence de l'erreur systématique [11]. Il indique que ce modèle peuvent être appliqué avec succès pour prédire l'activités biologique CMI pour l'ensemble des Triazolothiadiazoles utilisée dans le développement des modèles QSAR.

Références :

- [1]. V. N Viswanadhan, M.R.Reddy, R.J.Bacquet et M.D.Erion , *journal of computational chemistry*, 14,1019. 1993.
- [2]. V. N Viswanadhan, A.K. Ghose et J.N. Weinstein, *biochimica et biophysica Acta*, 1039, 356. 1990.
- [3]. H. Gonzalez-Diaz, E. Olazabal, L. Santana, E. Uriarte, Y. Gonzalez-Diaz, N. Castanedo, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 962 (2007).
- [4]. HyperChem 8.0 (Molecular Modelling System) Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA, (2002).
- [5]. I.I.R. Denning, T. Keith, J. Millam, K. Eppinnett, W.L. Hovell, R. Gilliland, GaussView Version 3.09, Semichem Shawnee Mission, KS, USA, 2003.
- [6]. SPSS 22 for Windows.
- [7]. Synthèse, inhibition de l'uréase, études antioxydantes et anti-oxydantes de certaines 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones et de leur 1,2,4-triazolo 3,6-disubstitué [3,4 -b] Dérivés de 1,3,4-thiadiazole: Muhammad Hanif, Muhammad Saleem, Muhammad Tahir Hussain, Nasim Hasan Rama, Sumera Zaib, Muhammad Adil M. Aslam, Peter G. Jones et Jamshed Iqbal. *Journal of Brazilian Chemical Society*, 43, 2012, 854-860.
- [8]. V. Dimitrov, T. Komatsu, An interpretation of optical properties of oxides and oxide glasses in terms of the electronic ion polarizability and average single bond strength, *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* vol 45, pp. 219-250, **2010**.
- [9]. Ajeet, K. Bijander, *Int. J. Pharm. & Pharm. Sci.*, **4**, 445.
- [10]. S.O. Podunavac-Kuzmanović, D.D. Cvetković, D.J. Barna, , *Int. J. Mol. Sci.*, **10**, 1670- (2009).
- [11]. Sanja O. Podunavac-Kuzmanović , Dragoljub D. Cvetković and Dijana J. Barna, QSAR Analysis of 2-Amino or 2-Methyl-1-Substituted Benzimidazoles Against *Pseudomonas aeruginosa*, *International Journal of Molecular Sciences* vol 10, pp. 1670-1682, **2009**.



Conclusion



Générale



Conclusion générale

D'après les résultats obtenus, un modèle mathématique précis a été développé pour prédire l'activité inhibitrice antibactérienne contre *Escherichia coli* de certains Triazolothiadiazole.

La validité du modèle a été établie par la détermination des paramètres statistiques appropriés. Le modèle mis en place a été utilisé pour prédire la concentration minimale inhibitrice des dérivés de Triazolothiadiazole avec un accord proche entre les valeurs expérimentales et prédites.

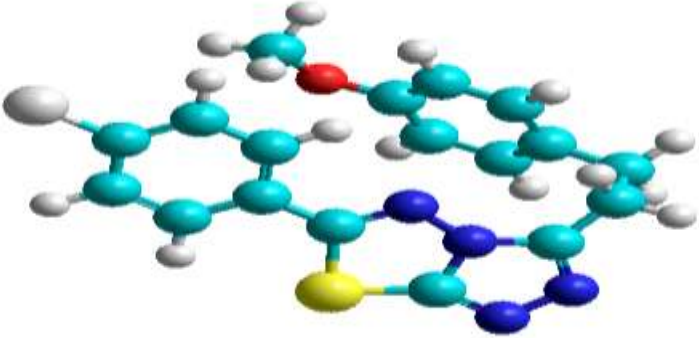
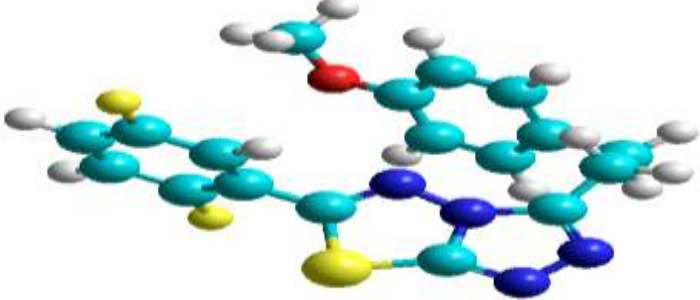
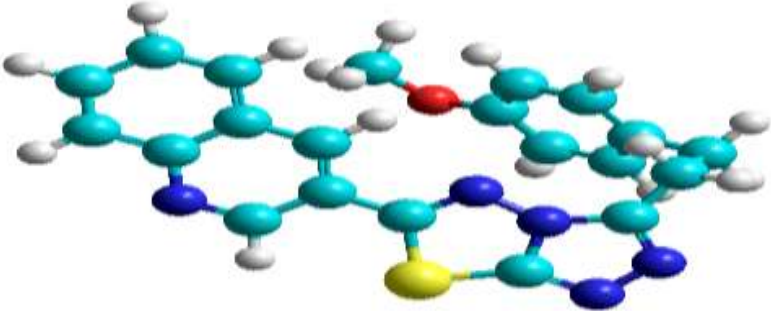
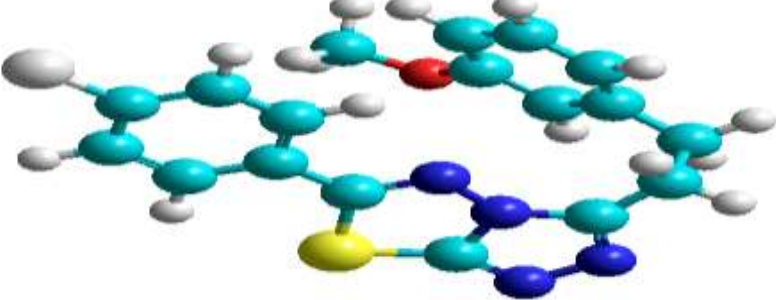
Les résultats obtenus de l'activité ($\log 1/\text{CMI}$) portent des petites valeurs et la valeur du coefficient de validation croisé r^2 (r^2_{CV}) (0.969) est élevé suggèrent une bonne capacité prédictive du modèle développé QSAR. Il indique que l'activité étudiée de la série des dérivés de Triazolothiadiazole peuvent être modélisés avec succès en utilisant différents descripteurs moléculaires.

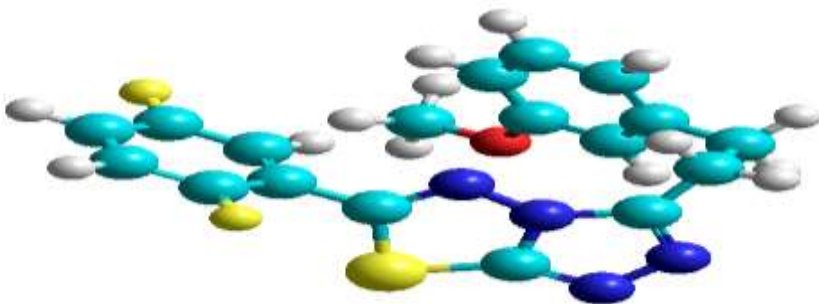
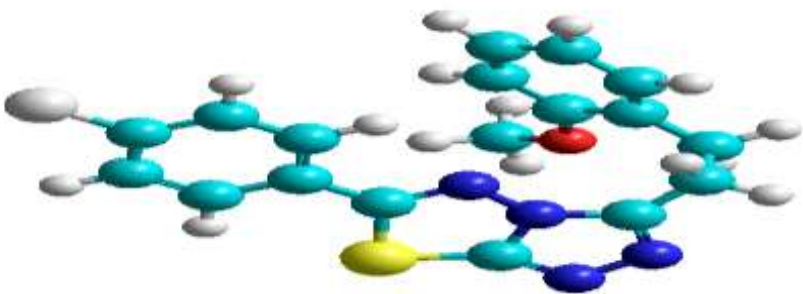
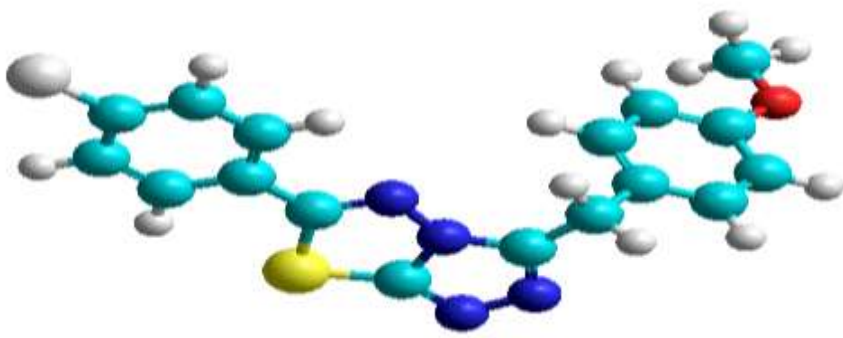
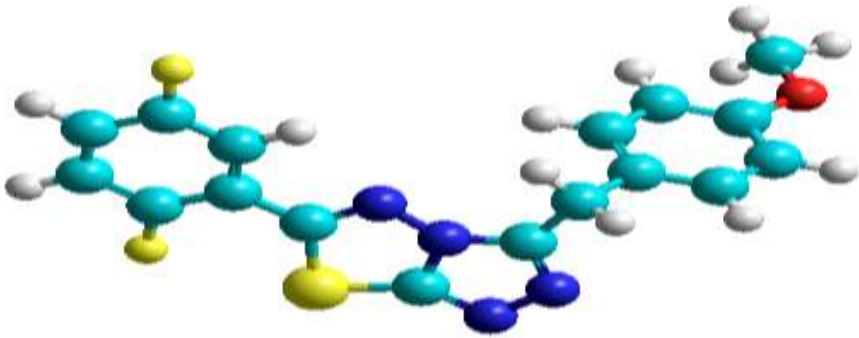
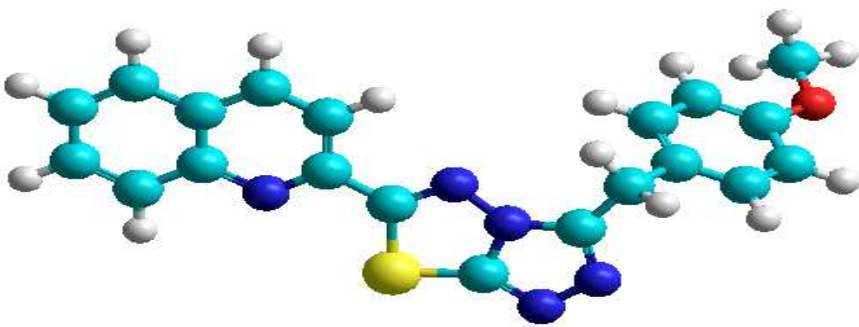
Pour la série des Triazolothiadiazoles, le composé 11 présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (1.436), ce molécules est le plus hydrophile. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique. et possède un valeur importante de l'énergie d'hydratation (14.252 kcal/mol en valeur absolue).

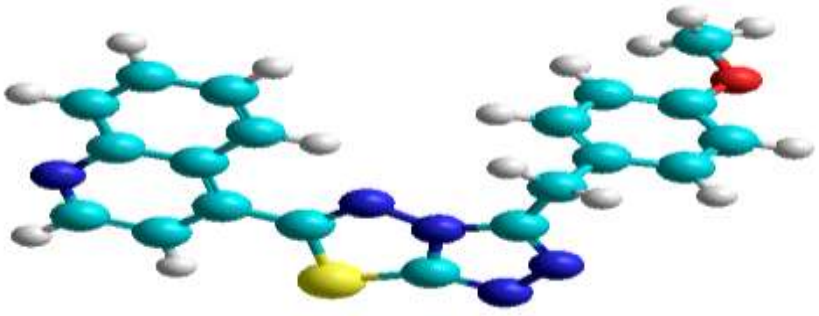
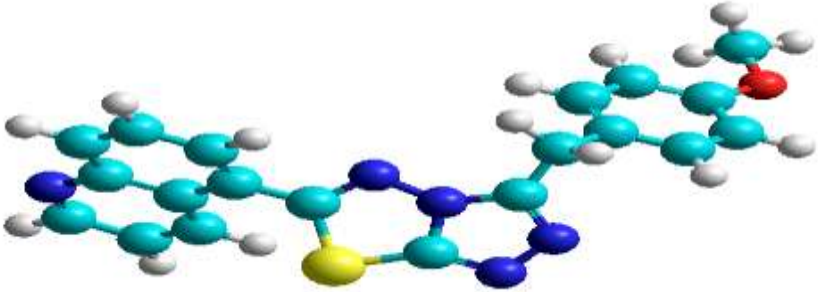
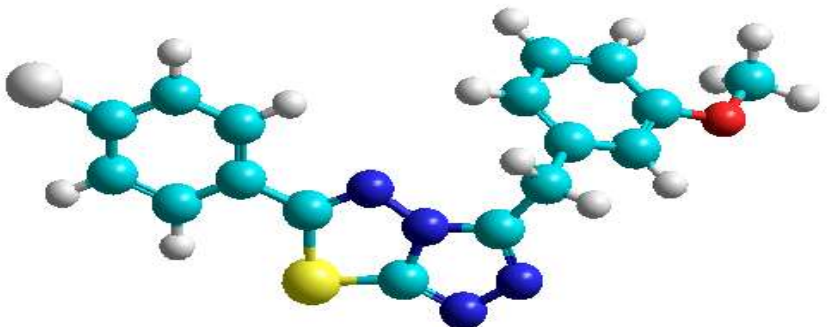
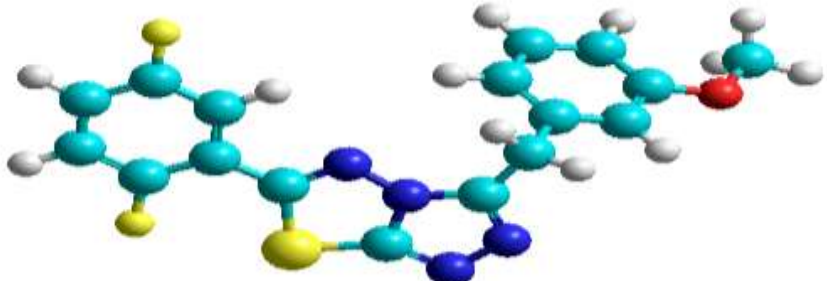
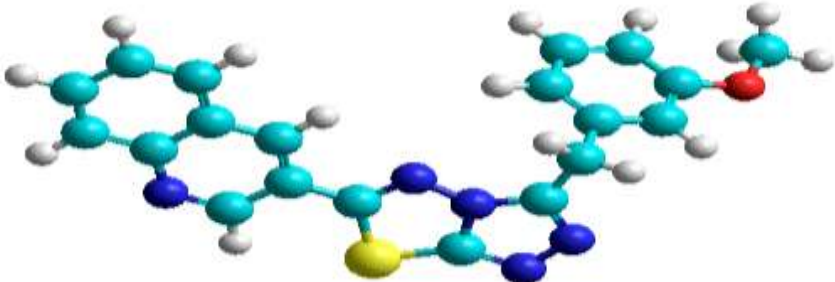
Les composés 20 et 21 qui ont les valeurs les plus élevées (3.330) , ils présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

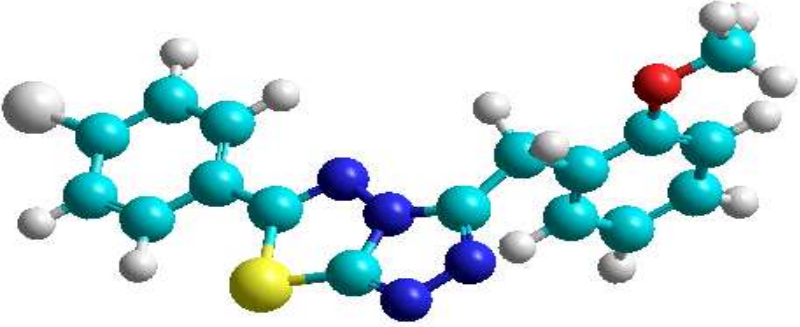
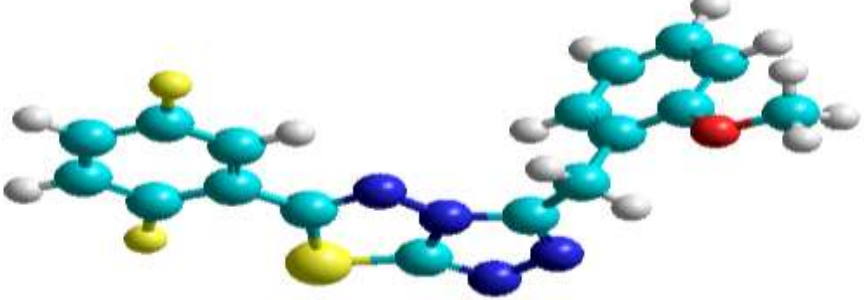
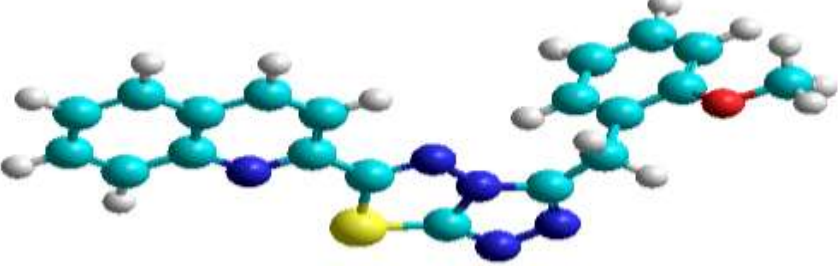
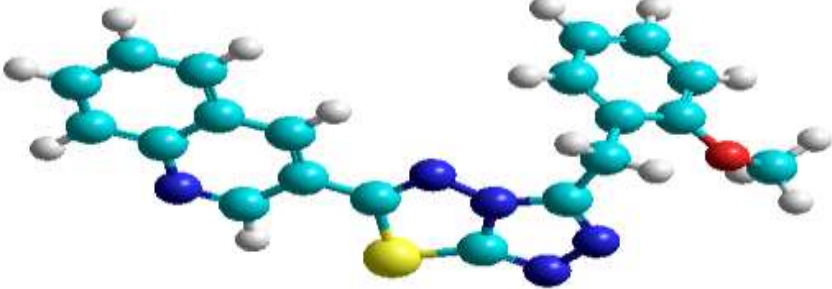
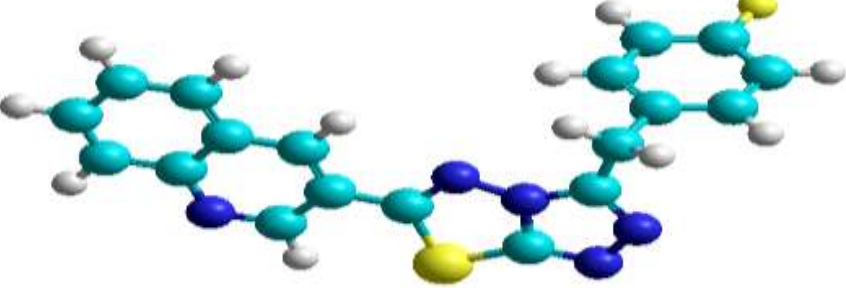
ANNEXE

1

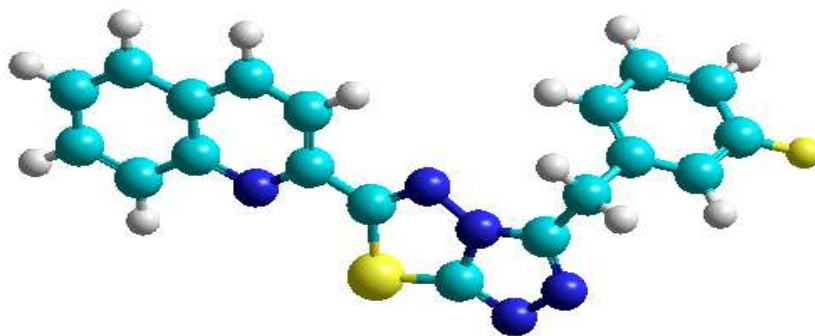
N°	Structure en 3D
1	 <p data-bbox="336 566 1469 607">6-(4-Chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenethyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
2	 <p data-bbox="316 981 1493 1016">6-(2,5-Difluorophenyl)-3-(4-methoxyphenethyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
3	 <p data-bbox="355 1424 1453 1458">3-(4-Methoxyphenethyl)-6-(quinolin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
4	 <p data-bbox="336 1827 1473 1861">6-(4-Chlorophenyl)-3-(3-methoxyphenethyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>

5	 <p>6-(2,5-Difluorophenyl)-3-(3-methoxyphenethyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
6	 <p>6-(4-Chlorophenyl)-3-(2-methoxyphenethyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
7	 <p>6-(4-Chlorophenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
8	 <p>6-(2,5-Difluorophenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
9	 <p>3-(4-Methoxybenzyl)-6-(quinolin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>

10	 <p data-bbox="375 421 1428 459">3-(4-Methoxybenzyl)-6-(quinolin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
11	 <p data-bbox="375 817 1428 855">3-(4-Methoxybenzyl)-6-(quinolin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
12	 <p data-bbox="359 1265 1444 1303">6-(4-Chlorophenyl)-3-(3-methoxybenzyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
13	 <p data-bbox="335 1646 1468 1684">6-(2,5-Difluorophenyl)-3-(3-methoxybenzyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
14	 <p data-bbox="375 2049 1428 2087">3-(3-Methoxybenzyl)-6-(quinolin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>

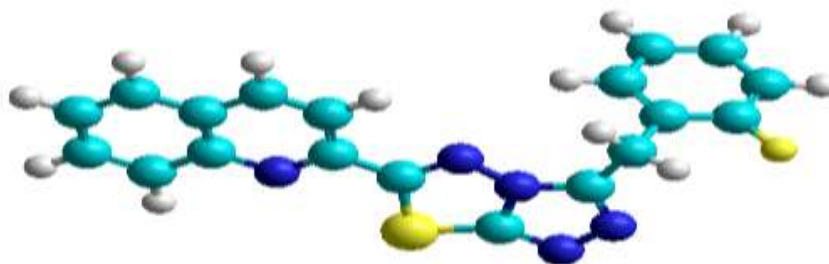
15	 <p data-bbox="359 488 1449 521">6-(4-Chlorophenyl)-3-(2-methoxybenzyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
16	 <p data-bbox="338 891 1469 925">6-(2,5-Difluorophenyl)-3-(2-methoxybenzyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
17	 <p data-bbox="379 1256 1430 1290">3-(2-Methoxybenzyl)-6-(quinolin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
18	 <p data-bbox="379 1653 1430 1686">3-(2-Methoxybenzyl)-6-(quinolin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>
19	 <p data-bbox="392 2040 1417 2074">3-(4-Fluorobenzyl)-6-(quinolin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>b</i>][1,3,4]thiadiazole</p>

20



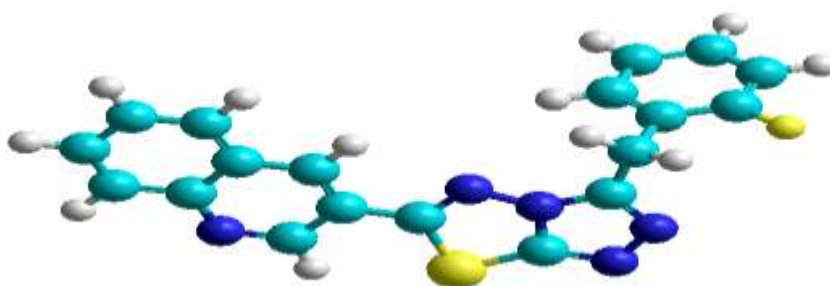
3-(3-Fluorobenzyl)-6-(quinolin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole

21



3-(2-Fluorobenzyl)-6-(quinolin-2-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole

22



3-(2-Fluorobenzyl)-6-(quinolin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole

ANNEXE

2

Valeur f de la variable de Fisher-Snedecor F (n1 ; n2) ayant la probabilité 0.05 d'être dépassée

n1 : degrés de liberté du numérateur		n2 : degrés de liberté du dénominateur																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88	242.98	243.90	244.69	245.36	245.95	246.47	246.92	
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40	19.40	19.41	19.42	19.42	19.43	19.43	19.44	
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79	8.76	8.74	8.73	8.71	8.70	8.69	8.68	
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.96	5.94	5.91	5.89	5.87	5.86	5.84	5.83	
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.74	4.70	4.68	4.66	4.64	4.62	4.60	4.59	
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06	4.03	4.00	3.98	3.96	3.94	3.92	3.91	
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64	3.60	3.57	3.55	3.53	3.51	3.49	3.48	
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35	3.31	3.28	3.26	3.24	3.22	3.20	3.19	
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14	3.10	3.07	3.05	3.03	3.01	2.99	2.97	
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98	2.94	2.91	2.89	2.86	2.85	2.83	2.81	
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85	2.82	2.79	2.76	2.74	2.72	2.70	2.69	
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75	2.72	2.69	2.66	2.64	2.62	2.60	2.58	
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67	2.63	2.60	2.58	2.55	2.53	2.51	2.50	
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60	2.57	2.53	2.51	2.48	2.46	2.44	2.43	
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54	2.51	2.48	2.45	2.42	2.40	2.38	2.37	
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49	2.46	2.42	2.40	2.37	2.35	2.33	2.32	
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45	2.41	2.38	2.35	2.33	2.31	2.29	2.27	
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41	2.37	2.34	2.31	2.29	2.27	2.25	2.23	
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38	2.34	2.31	2.28	2.26	2.23	2.21	2.20	
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35	2.31	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.17	
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32	2.28	2.25	2.22	2.20	2.18	2.16	2.14	
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30	2.26	2.23	2.20	2.17	2.15	2.13	2.11	

Résumé :

Les études QSAR ont été effectuées sur vingt-deux dérivés de Triazolothiadiazoles. Les composés utilisés ont une activité biologique étendue, ce qui pourrait, au moins expliquer leur activité anti bactérie *Escherichia coli*. Une procédure de la régression multilinéaire (RML) a été utilisée pour élaborer les relations entre les descripteurs moléculaires et l'activité biologique des dérivés de Triazolothiadiazoles.

Nos résultats suggèrent un modèle QSAR en fonction des descripteurs suivants: MD, Réf, E_{HOMO} , ET, EH, M, SAG, E_{LUMO} , ΔH_f et Pol pour chacune concentration minimale inhibitrice (CMI) contre *Escherichia coli*.

La prédictive du modèle a été estimée par la validation croisée par la méthode LOO (leave-one-out). Une forte corrélation entre les valeurs de l'activité expérimentale et prédite a été observée, indiquant la validation et la bonne qualité des modèles QSAR issus.

Mots Clés: QSAR, *Escherichia coli*, activité biologique, RML, LOO.

Abstract :

QSAR studies have been performed on twenty-two molecules of Triazolothiadiazoles derivatives. The compounds used have an extensive biological activity, which could, at least explain their anti-bacterial activity *Escherichia coli*. A multiple linear regression (MLR) procedure was used to design the relationships between molecular descriptors and the biological activity of Triazolothiadiazoles derivatives.

Our results suggest a QSAR model based of the following descriptors: MD, Réf, E_{HOMO} , ET, EH, M, SAG, E_{LUMO} , ΔH_f and Pol for each minimum inhibitory concentration (CMI) against *Escherichia coli*.

The predictivity of the model was estimated by cross-validation with the leave-one-out method. A high correlation between experimental and predicted activity values was observed, indicating the validation and the good quality of the derived QSAR models.

Keywords: QSAR, *Escherichia coli*, biological activity, RML, LOO.

المخلص:

أجريت دراسات QSAR على اثنين وعشرين من مشتقات Triazolothiadiazole. هذه المركبات لديها نشاط بيولوجي واسع النطاق و تكمن فعاليتها في تثبيطها للبكتريا *Escherichia coli*. تم استخدام طريقة RML لإيجاد العلاقة بين الخصائص الجزيئية ونشاط مشتقات Triazolothiadiazole.

النموذج QSAR المتحصل عليه يربط بين الخصائص الجزيئية التالية: MD, Réf, E_{HOMO} , ET, EH, M, SAG, E_{LUMO} , ΔH_f , Pol و التركيز الأصغري المثبط (CMI) للـ *Escherichia coli*. تم تقييم قدرة التنبؤ لهذا النموذج QSAR بواسطة طريقة (LOO) و قد لوحظ وجود ارتباط عال بين قيم النشاط التجريبي والمتوقع، مما يدل على الجودة العالية لنماذج QSAR المتحصل عليها.

الكلمات المفتاحية: QSAR ، البكتيريا *Escherichia coli* ، نشاط بيولوجي ، RML ، LOO