

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES DEPARTEMENT DE

CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : **CHIMIE PHARMACEUTIQUE**
THEME

Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées, de composés bioactifs à intérêt pharmaceutique.

Présenté par : *M^{elle} ATMANE OUERDIA et M^{elle} IFREK LYNDA*

Soutenu à huis clos, le **14/07/2021** devant le Jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grad</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
<i>AMAR ANISSA</i>	<i>M.C.</i>	<i>U.M.M.T.O</i>	<i>Rapporteuse</i>
<i>OUKACHA DJAMILA</i>	<i>M.C.</i>	<i>U.M.M.T.O</i>	<i>Co-Rapporteuse</i>
<i>KRIM LAMIA</i>	<i>M.A.</i>	<i>U.M.M.T.O</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>BENCHOULAK MOUNIR</i>	<i>M.A.</i> <i>A</i>	<i>U.M.M.T.O</i>	<i>Président</i>

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de chimie théorique du Département de Chimie, Faculté des Sciences de l'UMMTO.

*Nous voudrions remercier tout particulièrement **M^{me} Anissa AMAR**, Maître de conférences au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, d'avoir dirigée ce travail. Elle nous a suivies avec rigueur, apportant son aide, son soutien, sa disponibilité tout au long de ce mémoire.*

On lui exprime notre sincère gratitude, pour la patience dont il a fait preuve pour nous guider à accomplir ce travail.

*On tient à remercier la Co-promotrice **M^{me} Djamila HIKEM**, d'avoir proposé ce thème et pour son aide, son soutien, Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience.*

*Nous exprimons notre reconnaissance à **Mr Mounir BENCHOU^LAK**, Maître Assistant au Département de Chimie, Faculté des Sciences à l'UMMTO, qui nous a fait honneur d'accepter de présider le jury.*

*Notre reconnaissance va aussi à **M^{me} Lamia KRIM** pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

Remerciements à tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, nous ont aidés et encouragés à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

Avec l'aide de Dieu tout puissant et tous les gens qui m'aiment et qui m'ont soutenu j'ai pu achever ce travail que je dédie à :

*Celle qui m'a donné la vie, qui s'est sacrifié pour mon bonheur et ma réussite, à **ma mère**...*

*A **mon père**, qui a été mon ombre durant toutes les années d'étude, qui a veillé à me donner de l'aide, à m'encourager et à me protéger, que dieu les gardes et les protèges.*

*A mon unique sœur **Dihia**,*

*A mes très chers frères **Dehmane, Ziad et Allawa** pour leur encouragement et leur soutien.*

*A mes adorables neveux **Aksil et Elwiz**.*

A mes chers grands parents.

A mes très chers ami(e)s.

A tous mes collègues.

Et a toute ma famille.

*A ma binôme **Lynda**, merci d'avoir partagé ce travail avec moi.*

A tous ceux que j'aime et que je respecte.

ATMANE Ouerdia.

Dédicaces

Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labeur qu'on dédie du fond du cœur à ceux qu'on aime et qu'on remercie en exprimant la gratitude et la reconnaissance durant toute notre existence.

Je dédie ce modeste travail :

A ceux que j'aime :

Mon père et ma mère qui ont toujours été présent pour me soutenir, me conseiller, sacrifient pour moi et m'avoir permis d'arriver à ce stade d'éducation.

Je le dédie aussi à :

*A mon très cher et unique frère **SAMIR** et à mes sœurs **KAHINA, NAIMA, NASSIMA.***

*A mes chers neveux : **KAWTHAR, AYOB.***

*A mon cher fiancé **ABDOU.***

*A mes meilleures amies : **KAMILIA, WARDA.***

*A toi **OUERDIA** d'avoir partagé les moments de ce travail ensemble*

A tous ceux qui me sont chers qui je n'ai pas cité.

LYNDA IFREK

Sommaire

Introduction générale

CHAPITRE I : Recherches bibliographique

I. Thiazole	4
I.1.Introduction	4
I.2.Intérêts biologiques des thiazoles	5
I.2.1. Dérivés thiazoliques	5
➤ I.2.1.1. L'Activité anti-VIH	5
➤ I.2.1.2. L'activité antihistaminique	6
➤ I.2.1.3. L'activité antidiabétique	6
➤ I.2.1.4.L'activité cardiovasculaire	7
➤ I.2.1.5. L'activité anticancéreuse	7
➤ I.2.1.6. L'activité anti-inflammatoire	7
➤ I.2.1.7.L'activité diurétique	8
➤ I.2.1.8. L'activité antioxydante	8
II. Pyrazole	9
II.1. Introduction	9
II.2. Intérêts biologiques des pyrazoles	9
II.2.1. Dérivés pyrazolinique	12
III. Pyrane	13
III.1. Introduction	13
III.2. Intérêts biologiques des pyranes	13
III.2.1. Dérivées de la pyrane	13
Bibliographies	17

CHAPITRE II: Les méthodes de la chimie quantique	22
I. Introduction	22
II. Equation de Schrödinger pour un système poly électronique.....	22
III. Méthodes de Hartree-Fock	24
IV. Méthodes Semi empiriques	25
V. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT	26
V.1. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)	26
V.2. Les équations de Kohn-Sham (KS)	27
V.3. Différents types de fonctionnelles	28
Bibliographie.....	30
Chapitre III : Résultats et discussions.....	32
I. Les Composés étudiés	33
II. Méthode de calcul	34
III. Structures optimisées.....	34
IV. Le moment dipolaire	36
V. relation structure activité anti-oxydante	37
VI. Réactivité	40
VII. pharmacocinétique descriptive.....	41
VII.1. Absorption	42
VII.2. Distribution	43
VII.3. Métabolisme	44
VII.4. Toxicité	45

VII.5. Analyse drug-likeness:règleLipinski.....	46
Bibliographies.....	48
Conclusion générale	50

Introduction générale

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme depuis son administration jusqu'à son élimination finale.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

Nous pouvons distinguer schématiquement quatre étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament (appelé le profil ADME) [1] : son absorption, sa distribution dans l'organisme, son métabolisme et son élimination de l'organisme.

Entre le moment où il est administré et le moment où il atteint sa cible thérapeutique, le principe actif rencontre plusieurs barrières ADME dans l'organisme.

Les propriétés ADME sont des propriétés physiologiques gouvernées par des principes complexes dépendants de la structure chimique du principe actif, mais également de l'environnement biologique. L'ensemble de ces propriétés physiologiques permet de définir le profil ADMET d'une molécule.

Ce profil traduit la capacité d'un principe actif à traverser chaque barrière ADME de son site d'administration, en passant par les interactions avec les transporteurs, les enzymes du métabolisme (phase I et phase II) ainsi qu'avec les protéines plasmatiques, jusqu'à sa rencontre avec la cible thérapeutique.

Les composés hétérocycliques forment une grande famille de composés organiques. Ceux-ci sont très essentiels avec une large gamme d'applications synthétiques, pharmaceutiques, industrielles et biologiques.

C'est ainsi que nous nous sommes intéressés dans ce travail, à l'étude de composés hétérocycliques à propriétés pharmaceutiques. Ces molécules comportent trois cycles biologiquement actifs, à savoir, le pyrazole, pyrane et le thiazole.

Ces composés, présentent un grand intérêt sur le plan biologique, on leur attribue un pouvoir anti-inflammatoire[2], anti-dépresseur[3], contre le rhumatisme articulaire[4], antibactérienne[5], anti-convulsant[6], et leur utilisation comme herbicides[7], fongicides[8], pesticides[9], insecticides[3], et colorants[10].

Notre but est de déterminer dans un premier temps les propriétés de ces composés à savoir, l'énergie électronique, le moment dipolaire et les énergies des orbitales moléculaires frontières, en utilisant les méthodes de la chimie quantique. Ces calculs seront effectués au moyen de la chaîne de programmes Gaussian 09. [11].

Nous étudierons ensuite les propriétés pharmacocinétiques et drug-likeness en utilisant les deux serveurs PreAdmet et SwissADME[1].

Après cette introduction générale, le premier chapitre de ce mémoire sera consacré à une recherche bibliographique sur les composés étudiés.

Dans le deuxième chapitre nous donnerons un aperçu sur les méthodes de la chimie quantique.

Le troisième chapitre présentera les résultats obtenus qui seront suivis d'une discussion et d'une conclusion générale.

Bibliographies

- [1] E. H. Kerns, & Di, L. Pharmaceutical profiling in drugdiscovery. Drug Discov. Today8, 2003 ,316, 323.
- [2] H. J. Roth A. Liemann, Pharma. Chem. Ed 2nd, 1, 1988, 213.
- [3] D. M. Bailey, P. E. Hansen, A. G. Hlavac, E. R. Baizman, J. Pearl, A. F. Defelice, M. E. Feigenson, J. Med.Chem.1985, 28, 256.
- [4] F. H. H. Leenen, D. L. Smith, W. P. Unger, Br. J. Clin.Pharmacol., 1988, 26, 481.
- [5] R. N. Mahajan, F. H. Havaldar, P. S. Fernandes, J. Indian Chem. Soc., 1991, 68, 245.
- [6] F. Lepage, B. Hubiot, Eur. Pat. Appl. EP., 459, 887; Chem. Abstr., 1992, 116, 128914.
- [7] G. A. Dutra, B. C. Hamper, D. A. Mischke, K. Moedritzer, M. D. Rogers, PCT Int. Appl., WO 8206, 962; [Chem. Abstr., 1992, 117, 69859].
- [8] B. Natsume, N. Kyomura, K. Kikutake, T. Fukuch, Eur. Pat. Appl. EP., 462, 573; [Chem. Abstr., 1992, 116,128–916].
- [9] M. Londershausen, Pestic. Sci., 1996, 48, 269.
- [10] M. Windholz. The Merk Index, Ed9th.; Merck and Co., Rahway: New Jersey, 1976,.8851.
- [11] A. Jamadar, A. K. Duhme-Klair, K. Vemuri, M. Sritharan, P. Dandawate, S. Padhye, T. Dalton, 2012, (41),9192.

La chimie des hétérocycles est une branche très importante de la chimie organique. Récemment, la synthèse de molécules hétérocyclique riches en azote est un point très intéressant dans le domaine pharmaceutique et agrochimique.

Les composés hétérocycliques forment une grande famille de composés organiques. Ceux-ci sont très essentiels avec une large gamme d'applications synthétiques, pharmaceutiques, industrielles et biologiques. Un large éventail d'activités biologiques est représenté par de nombreux composés qui contiennent cinq atomes hétérocycliques dans leur structure. Les propriétés thérapeutiques élevées de ces hétérocycles ont encouragé les chimistes médicaux pour synthétiser un grand nombre de nouveaux agents thérapeutiques.

Les composés étudiés dans ce travail comportent trois cycles biologiquement actifs, à savoir, la pyrazoline, la pyrone et le thiazole.

I. Thiazole

I.1.Introduction

Les thiazoles sont une famille de composés organiques comportant un hétérocycle à cinq atomes, dont l'un est un atome d'azote, un autre est un atome de soufre. Ce sont des dérivés sulfurés des azoles. On peut dénombrer deux sous-groupes de thiazoles :

- Les thiazoles, où le soufre et l'azote sont séparés par un atome de carbone.
- Les isothiazoles, où le soufre et l'azote sont directement liés.



Figure. I.1 : Structure de l'isothiazole et le thiazole.

Le thiazole et ses dérivés sont des composés très utiles dans divers domaines y compris la médecine et l'agriculture. L'anneau thiazole est présent dans de nombreux produits naturels et synthétiques avec un large éventail d'activités biologiques, Par exemple, la vitamine B1 (thiamine) (**figure I.2**), contenant le groupement thiazolique aide au fonctionnement normal du système nerveux par son rôle dans la synthèse de l'acétylcholine [1].

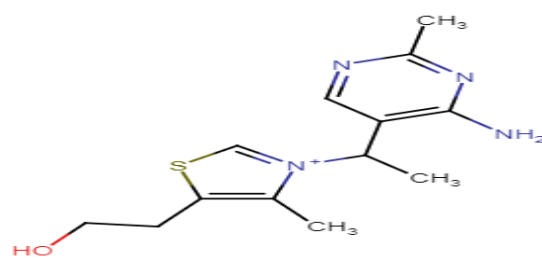


Figure. I.2 : Structure chimique de la thiamine.

I.2.Intérêts biologiques des thiazoles

I.2.1. Dérivés thiazoliques

Les molécules biologiquement actives occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi-synthétique ou totalement synthétique.

Les thiazoles et leurs dérivés font partie des hétérocycles les plus utilisés, du fait de leurs caractéristiques structurales et leurs activités biologiques diverses comme sédatives, tels qu'antibactérien [2], antiprotozoaire [3], antituberculeux [4], antifongique [5,6] et anthelminthiques [7].

I.2.1.1. L'Activité anti-VIH

Masuda et al [8] ont synthétisé divers composés N-3-alkylésthiazolidène sulfonamide.

Le composé (1) (figure. I.3) a montré le plus puissant effet antirétroviral.

Turan-Zitouni et al [9] ont synthétisé des dérivés de 3,4-diaryl-3H-thiazol-2-ylidène) pyrimidin-2-yl amine et ont évalués leurs activité anti-VIH. Parmi les composés testés le composé (2) (figure. I.3) a montré une bonne activité.

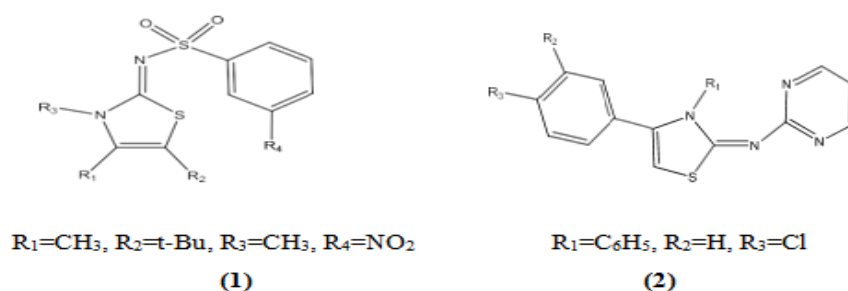


Figure. I.3 :Exemples des composés AntiVIH contenant le thiazole.

I.2.1.2. L'activité antihistaminique

Les dérivés du 5-(2-aminoéthyl) -thiazole ont déclenché l'agoniste du récepteur H₂ de l'histamine. On a émis l'hypothèse que l'acceptation d'un proton par un noyau thiazole stimule le récepteur H₂ de l'histamine. L'amthamine (3) (**figure. I.4**) est le plus puissant de ces séries [10]. Hargrave et al ont rapporté que les dérivés de l'acide N- (thiazolyl-4 substitué) oxamique (4) sont des puissants agents antiallergiques (**figure. I.4**) [11].



Figure. I.4:Exemples des composés Antihistaminiques contenant le thiazole.

I.2.1.3. L'activité Antidiabétique

Une nouvelle classe de sels de 4 et 5-thiazolylpyridazinium (5) comme agents hypoglycémiques oraux est signalée (**figure. I.5**) [12]. Les dérivés de la thiazolidinedione sont des agents hypoglycémiques et hypolipidémiques très puissants.

Sohda et al ont rapporté que le thiazolylalkoxybenzylidène thiazolidinedione (7) était le plus puissant que la pioglitazone (6) qui est lancé sur le marché comme médicament antidiabétique (**figure. I.5**) [13].

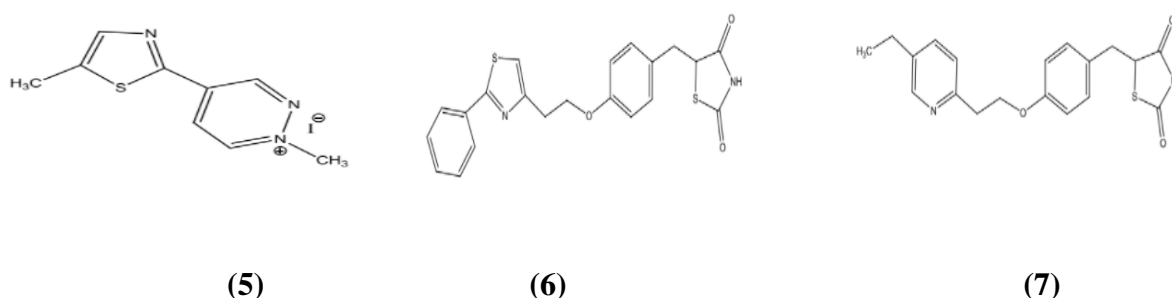
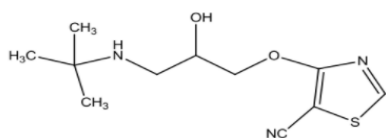


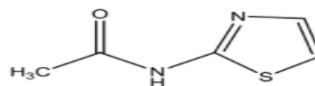
Figure. I.5: Exemples des composés antidiabétiques contenant le thiazole.

I.2.1.4. L'activité cardiovasculaire

Des dérivés de thiazole (8) ayant des propriétés β -adrénergiques possèdent une activité de blocage est publiée par Baldwin et al en 1980. Ils sont utilisés comme antihypertenseurs. 2-acetylaminothiazole (9) ont montré une activité hypotensive (**figure. I.6**) [14].



(8)



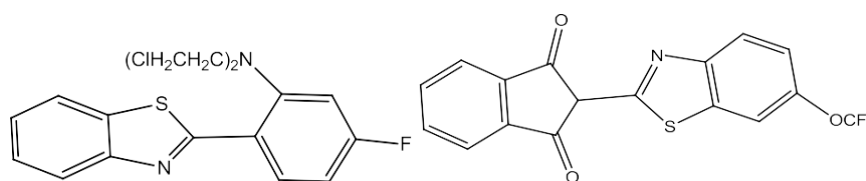
(9)

Figure. I.6:Exemples des composés antihypertenseurs contenant le thiazole.

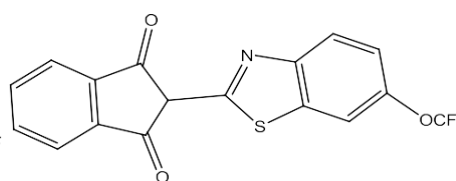
I.2.1.5. L'activité anticancéreuse

Kini S et al [15] ont soumis les o-aminophénols avec de l'acide benzoïque substitué en présence de polyphosphorique à une température plus élevée pour obtenir des benzothiazoles substitués par des aryles. Ces composés ont testé contre le cancer du col de l'utérus humain et le composé (10) donne un bon effet anticancer.

Stanton et al [16] ont synthétisé le benzothiazole contenant du phthalimide pour son activité anticancéreuse sur des lignées cellulaires de carcinomes humains (**11**).



(10)



(11)

Figure. I.7: Exemples des composés anticancéreux contenant le thiazole.

I.2.1.6. L'activité anti-inflammatoire

Lorsqu'on remplace le cycle thiazole dans le composé (13) par le cyclopentathiazole dans le composé (12), l'activité anti-inflammatoire complètement disparu, ce qui montre l'importance du thiazole (**figure. I.8**) [17].

Chapitre I : Recherche bibliographique

Les thiazoles substitués avec des structures différentes sont synthétisés et étudiés pour leurs activités anti-inflammatoires par Franklin et al [18]. Le composé (14) a montré un effet anti-inflammatoire (**figure. I.8**).

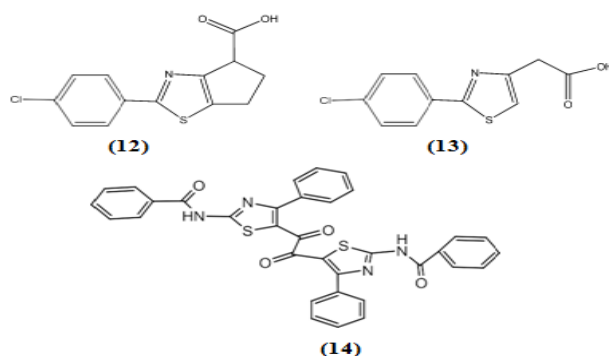


Figure. I.8: Exemples des composés anti-inflammatoire contenant le thiazole.

I.2.1.7.L'activité diurétique

Andreani et al [19] ont synthétisé une série d'imidazo [2,1-b] thiazole acétohydrazones et les classées selon leurs activités diurétiques. Une activité diurétique puissante est confirmée pour le composé (15) un dérivé de 2-méthyleportant un noyau phényle en position C6 (**figure. I.9**).

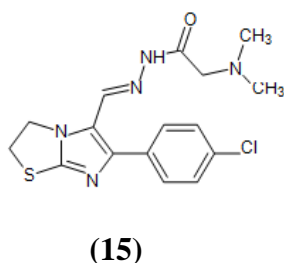


Figure.1.9 : Exemple de composé diurétique contenant le thiazole.

I.2.1.8. L'activité antioxydante

Bozdag-Dundar et al [20] ont étudié une série de 2,4- dichlorothiazolylthiazolidine-2,4-dione et 4-chloro-2-benzylsulfanylthiazolyl-thiazolidine-2,4-dione et ils sont testés pour leurs propriétés antioxydantes en déterminant leurs effets sur les superoxydes, et le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl(DPPH). Le composé (16) a montré le meilleur effet antioxydant (**figure. I.10**).

L'activité antioxydante des dérivés de 2-amino thiazole a été évaluée par Gouda et al [21], ils ont rapporté que le composé (17) donne un puissant effet antioxydant (**figure. I.10**).

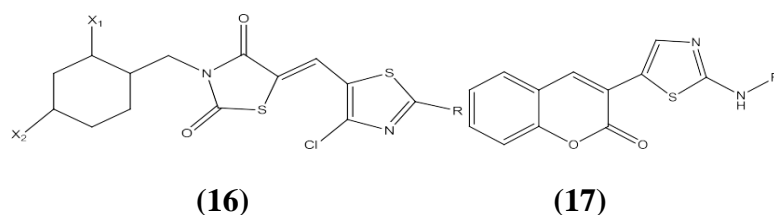


Figure.I.10 : Exemples des composés antioxydants contenant le thiazole.

II. Pyrazole

II.1. Introduction

Pyrazole réfère à la classe des composés organiques à cycle aromatique simple, caractérisés par une structure d'un cycle à 5-membre dont trois atomes de carbone et deux atomes d'azote dans des positions adjacentes. Vue leur composition et ayant des effets pharmacologiques sur l'être humain, ils sont classés comme des alcaloïdes, même qu'ils sont rares dans la nature. En 1959, le premier pyrazole, 1-pyrazolyl-alanine, a été isolé à partir des grains du watermelons [22].

En nomenclature officielle, le motif pyrazole se nomme 1,2-diazole (**figure II.1**).

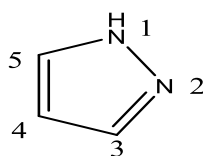


Figure. II.1 : Structure de la pyrazole.

Les pyrazoles diversement substitués par des groupements aromatiques et hétéros aromatique possèdent de nombreuses activités biologiques, ce qui les rend particulièrement intéressants.

Les différentes vois d'accès au noyau pyrazole ont subi de nombreuses modifications de puis les premières synthèses décrites par Knorr, Pechmann [23].

II.2. Intérêts biologiques des pyrazoles

II.2.1. Dérivés pyrazolinique

Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante et centrale dans de composés biologiquement actifs (**figure. II.2**) [24]. Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie, on le trouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides [25]. Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En effet, à notre connaissance seule la Withasomnine a été isolée à partir d'une plante withaniasomnifera (**Figure. II.3**) utilisée dans la

médecine traditionnelle indienne pour le traitement des troubles légers (effets analgésique antidépresseurs) [26].



Figure. II.2 : La plante de withaniasomnifera.

Les dérivés des pyrazoles, présentent un grand intérêt sur le plan biologique, on leur attribue un pouvoir anti-inflammatoire[27], anti-dépresseur [28], contre le rhumatisme articulaire [29], antibactérienne [30], anti-convulsant [31] et leur utilisation comme herbicides [32], fongicides [33], pesticides [34], insecticides [35] et colorants [36].

Les pyrazoles se trouvent dans la structure de plusieurs molécules biologiquement actives (**figure. II.4**) comme l'Allopurinol qui est utilisé dans le traitement de maladies liées aux articulations comme la goutte, l'Allopurinol inhibe l'enzyme Xanthine oxydase (XO) qui transforme l'Hypoxanthine et la Xanthine en acide urique, il possède également une activité anticancéreuse et antibactérienne [37].

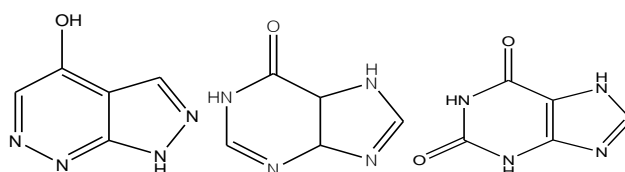


Figure. II.3: Quelques dérivés de pyrazoles à activité biologique.

Les pyrazolynones et pyrazolidine-3,5-diones sont des dérivés largement utilisés dans le domaine pharmaceutique. La Phénazone, par exemple, est un antipyrétique utilisé dans le traitement de rhumatismes et contre la fièvre, alors que la Phénylbutazone est un agent antiphlogistique utilisée contre les maladies inflammatoires(**Figure. II.4**) [38].

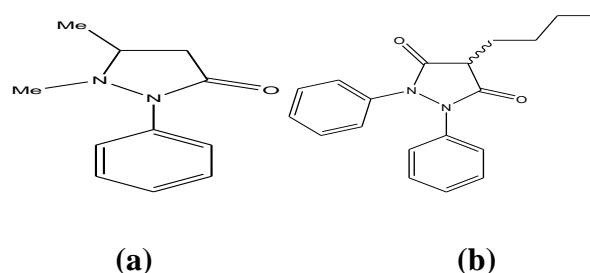


Figure. II.4 : Structure de phénazone (a) et de phénylbutazone(b).

Parmi les inhibiteurs COX-2 déjà lancés sur le marché le Celecoxib (**figure. II.5**) occupe une position unique en tant qu'agent anti-inflammatoire efficace [39].

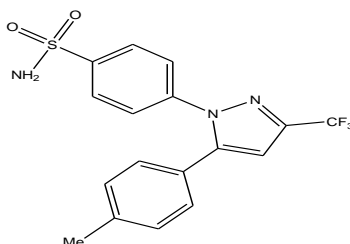


Figure. II.5: Structure de Celecoxib.

D'une autre part, beaucoup d'attention a été focalisée vers les pyrazoles comme antimicrobiennes [40,41], agents antiviraux [42] et anticancéreux [43], après la découverte de Pyrazofurin (**Figure. II.6**). Cet antibiotique qui possède une activité antimicrobienne et antivirale en plus d'être actif contre plusieurs variétés de cellule tumorale [44].

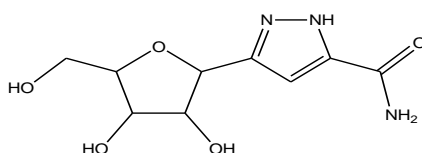


Figure. II.6 : Structure de pyrazofurin.

Le composé ci-dessous (**figure II.7**) a montré une activité antifongique significative in vitro, contre *C. albicans* et *C. neoformans*. Ainsi qu'une activité anti-bactérienne marquée contre *K.pneumoniae* et *Escherichia coli*. Plusieurs recherches sont entretenues sur ce produit et tous ses dérivés [45].

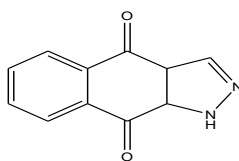


Figure. II.7 : Structure de 1H-benzo[f]indazole-4,9-(3aH, 9aH)-dione.

Le Fipronil (**Figure. II.8**) est un insecticide très actif [46], qui vise le récepteur de l'acide aminobutyrique (GABA), il est employé comme pesticide sur des parasites d'une grande variété de récolte vivrière [47]. Dans des applications non agricoles, le Fipronil est employé pour contrôler les parasites vétérinaires [48]. Des inquiétudes pour des effets secondaires du Fipronil sur la santé publique ont été soulevées en raison d'éventail utilisations de ce pesticide.

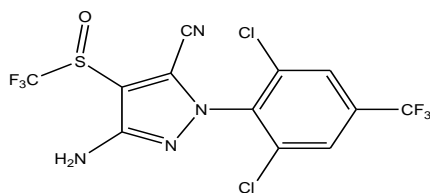
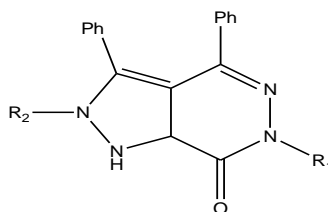


Figure. II.8 : Structure de fipronil

Plusieurs nouveaux dérivés de la pyrazolo[3,4-d]pyridazine (**figure. II.9**) ont été préparés, ces composés ont été examinés pour leurs activités antimicrobiennes contre les bactéries et les mycètes a gram négatif et a gram positif. Les composés (a) et (b) ont montré une activité sélective et efficace contre deux bactéries gram positif (*cierge*, et *s.doré*), et une bactérie à gram négatif (*putida*) [49].



(a): $R_1 = 2,5\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$; $R_2 = \text{Pyr}$. (b) : $R_1 = 2,4,6\text{-C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3$; $R_2 = \text{CH}_3$.

Figure. II.9 : Structure des pyrazolo[3,4-d]pyridazine.

A la recherche des inhibiteurs pour le CDK (cyclin-dependent kinase) et GSK-3 (glycogensynthase kinase-3), de nouveaux pyrazolo[3,4-b]quinoxalines ont été identifiés comme inhibiteurs secondaires micro-molaires de CDK/cyclinB. Une étude préliminaire du rapport structure-activité a montré leurs activités antiproliférative, spécialement pour le composé 3-amino-pyrazolo [3,4-b]quinoxaline (**figure. II.10**) qui a été testé contre les kinases CDK5/p25 et GSK-3 du cerveau [50].

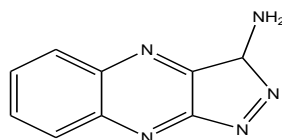


Figure. II.10 : Structure de 3-Amino-pyrazolo[3,4-b]quinoxaline.

III. Pyrane

III.1. Introduction

En chimie, un noyau pyrane est un anneau hétérocycle à six éléments constitué de cinq atomes de carbone et un d'oxygène, et contenant deux doubles liaisons.

La formule brute est C_5H_6O . Il existe deux isomères du pyrane qui diffèrent par la position de la double liaison carbone-carbone. Dans le *2H*-pyrane, les doubles liaisons sont en position 2 et 4. Dans le *4H*-pyrane, elles sont en position 2 et 5.

Bien que les pyranes par eux-mêmes aient peu de signification en chimie, de nombreuses molécules dérivées sont importantes en biologie. La propriété la plus remarquable des composés pyroniques est la tétravalence de l'oxygène qui leur confère des propriétés basiques, de sorte qu'ils forment, avec les acides des produits d'addition, les sels d'oxonium.

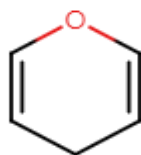


Figure. III.1 : structure de la pyrane.

III.2. Intérêts biologiques des pyranes

III.2.1. Dérivées de la pyrane

Les hétérocycles pyraniques ont largement inspiré la recherche de molécules spécifiquement bioactives. Les 2-pyrones manifestent des propriétés thérapeutiques ou servent d'intermédiaires pour la préparation de principes actifs dans un large éventail d'applications [51-52]. La diversité structurale des produits naturels contenant le motif pyran-2-one reflète l'activité biologique et pharmacologique qu'ils possèdent. Elles sont décrites comme des antibactériens, antifongiques, agents agissant contre la maladie d'Alzheimer, le VIH, l'hyper cholestérolémie et comme agents pour le traitement du cancer [53-54].

Parmi les produits naturels dont la pyran-2-one constitue le squelette de base et qui présentent des propriétés biologiques intéressantes, nous citons, quelques exemples.

Le produit naturel marin (+)-pectinatone (**Figure.III.2**) présente une activité antibactérienne, antifongique et cytotoxique [55-56].

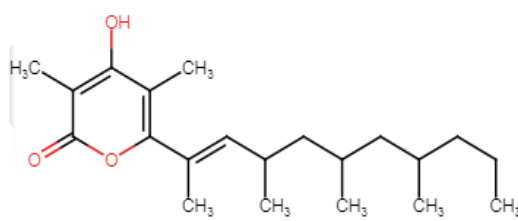


Figure.III.2:(+)-pectinatone.

La 3,4-diméthoxy-6-styryl-pyran-2-one (figure.III.3), est utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des gastropathies [57].

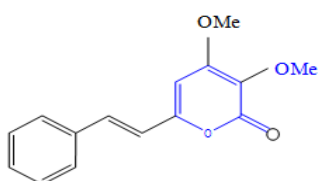


Figure.III.3:3, 4-diméthoxy-6-styryl-pyran-2-one.

Le norneolambertellin (1), fonctionne comme un antifongique [58] alors que le Coumestrol (2) agit contre le cancer du sein [59] (figure.III.4).

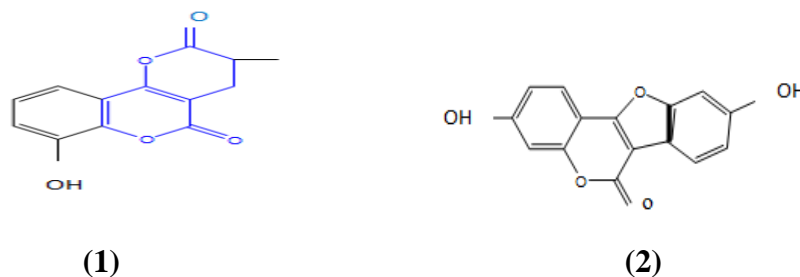


Figure.III.4 : Norneolambertellin et Coumestrol.

L'arisugacinA (Figure.III.5) possède une importance capitale dans le traitement de la démence, telle que la maladie d'Alzheimer [60].

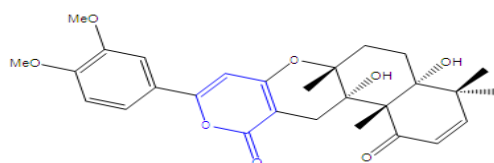


Figure.III.5:Arisugacin A.

Cinq bufadiénolides inhibiteurs de la croissance des cellules cancéreuses, la 3 β -formyloxysibufogénine (3), la 19-oxobufaline (4), la 19 oxodésacétylcinobufagine (5), et la 6 α -hydroxycinobufagine (6) et 1 β -hydroxybufaline (7), sont traditionnellement utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et le cancer [61] (figure.III.6).

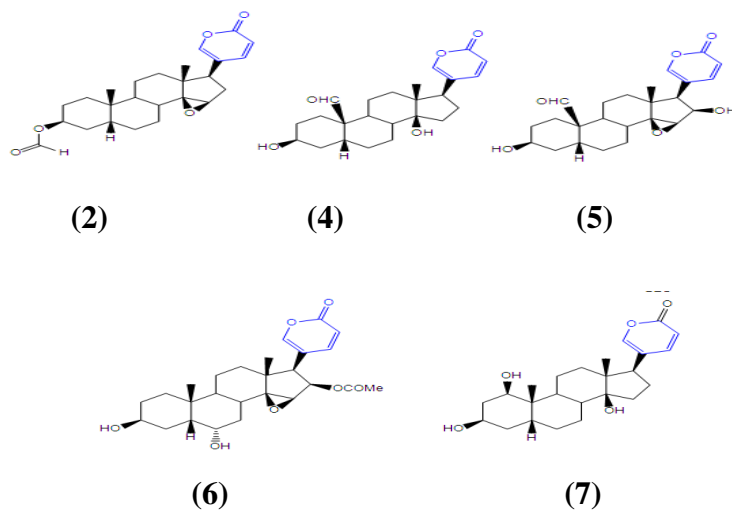


Figure.III.6:cinq bufadiénolides.

Le phénoxane (figure.III.7) est un puissant inhibiteur de cellules lymphocytaires humaines infectées par le VIH [62].

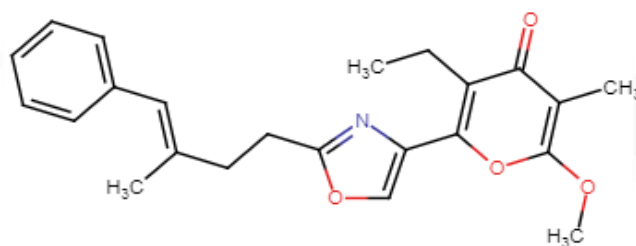


Figure.III.7:Le phénoxane.

Les (E)-Enaminopyran-2,4-diones (8) et (9) (figure.III.8) ont montré une activité phytosanitaire (phytotoxique). Elles se sont révélées des régulatrices de croissance des plantes [63].

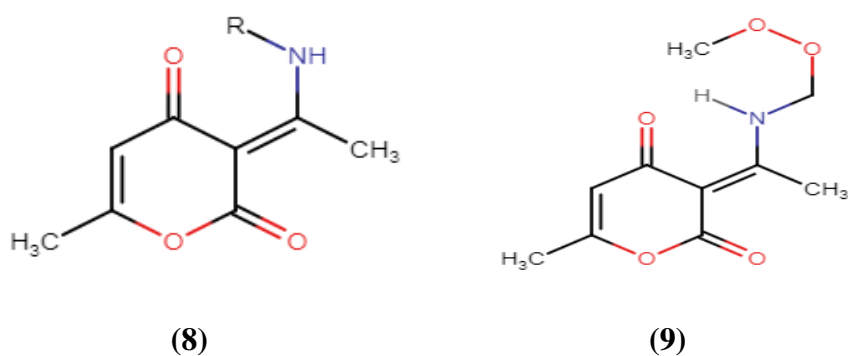
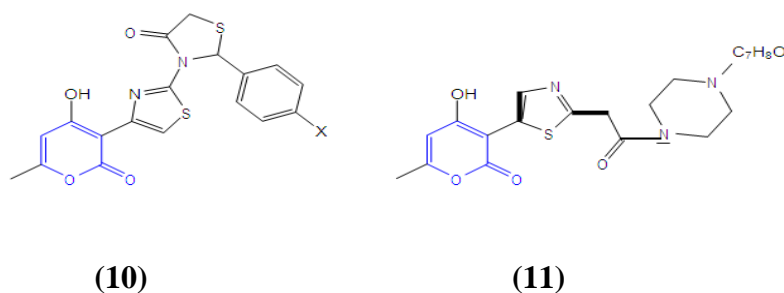


Figure.III.8 : (E)-Enaminopyran-2,4-diones.

Les dérivés arylbis- (4-hydroxy-6- méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) méthane (7) se sont révélés avoir une activité anticoagulante [64]. Les 3,3' - (Aryl / alkyl méthylène) bis (4-hydroxy-2H-pyran-2-ones) (10) et (11) sont dotées d'importantes activités biologiques avec un large éventail de propriétés médicales, notamment anti-inflammatoires [65], et anticoagulantes [66] (figure.III.9).



X : OH, Cl

Figure.III.9 : Composés présentant une activité anticoagulante et anti-inflammatoire.

Bibliographies

- [1] N. Siddiqui, Arshad, M. F. Ahsan, W., & Alam, M. S. Thiazoles :à valuable insight into the recent advances and biological activities. *Int J Pharm Sci Drug Res*, 2009, 1(3), 136-143.
- [2] C. H. Oh, H. W. Cho, D. Baek, and J. H. Cho, "Synthesis and antibacterial activity of 1 β -methyl-2-(5-substituted thiazole pyrrolidin-3-ylthio) carbapenem derivatives," *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, (37), 743–754.
- [3] R. A. Tapia, Y. Prieto, F. Pautet et al., "Synthesis and antiprotozoal evaluation of benzothiazolopyrroloquinolones, analogues of kuanoniamine A," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2003, 11, (16) 3407–3412.
- [4] G. V. Suresh Kumar, Y. Rajendraprasad, B. P. Mallikarjuna, S. M. Chandrashekar, and C. Kistayya, "Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4- triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents," *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(5), 2063–2074.
- [5] P. Samadhiya, R. Sharma, S. K. Srivastava, and S. D. Srivastava, "Synthesis of 2- oxoazetidine derivatives of 2-aminothiazole and their biological activity," *Journal of the Serbian Chemical Society*, 2012, 77 (5) 599–605.
- [6] S. K. Sonwane and S. D. Srivastava, "Synthesis and biological significance of 2-amino- 4-phenyl-1,3-thiazole derivatives," *Proceedings of the National Academy of Sciences, India*, 2008, 78, (2) 129–136.
- [7] S. K. Srivastava, R. Yadav, and S. D. Srivastava, "Synthesis and biological activity of 4-oxothiazolidines and their 5-arylidene," *Indian Journal of Chemistry*, 2004, 43B (2), 399–405.
- [8] N. Masuda, O. Yamamoto, M. Fujii, T. Ohgami, A. Moritomo, T. Kontani, ... & Ohta, M. Regioselective Alkylation of Thiazolylsulfonamides: Direct and Efficient Synthesis of 3-Alkylthiazolidene Derivatives. *Synthetic communications*, 2005, 35(17), 2305-2316.
- [9] G. Turan-Zitouni, A. Ozdemir, Z. A. Kaplancikli, Synthesis and antiviral activity of some (3,4-diaryl-3H-thiazole-2-ylidene) pyrimidin-2-ylamine derivatives. *Phosphorus Sulphur Silicon* 2011; (186), 233–239.
- [10] G. E. Wiegand, V. J. Bauer, S. R. Safir, D. A. Blickens, & Riggi, S. J. Quaternary 4- (and 5-) azolylpyridazinium salts. New class of oral hypoglycemic agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1972, 15(12), 1326-1328.
- [11] K. D. Hargrave, F. K. Hess, & Oliver, J. T. N-(4-Substituted-thiazolyl) oxamic acid derivatives, new series of potent, orally active anti-allergy agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1983, 26(8), 1158-1163.

- [12] J.C. Eriks, H. Van der Goot, G.J. Sterk, & Timmerman, H. Histamine H₂-receptor agonists. Synthesis, in vitro pharmacology, and qualitative structure-activity relationships of substituted 4- and 5-(2-aminoethyl) thiazoles. *Journal of medicinal chemistry*, 1992, 35(17), 3239-3246.
- [13] T. Sohda, K. Mizuno, Y. Momose, H. Ikeda, T. Fujita, & Meguro, K. Studies on antidiabetic agents. 11. Novel thiazolidinedione derivatives as potent hypoglycemic and hypolipidemic agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1992, 35(14), 2617-2626.
- [14] J.J. Baldwin, E.L. Engelhardt, R. Hirschmann, G.S. Ponticello, J.G. Atkinson, B.K. Wasson, ... & Scriabine, A. Heterocyclic analogs of the antihypertensive beta-adrenergic blocking agent (S)-2-[3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyanopyridine. *Journal of medicinal chemistry*, 1980, 23(1), 65-70.
- [15] S. Kini, S. Swain, A. Gandhi, Synthesis and Evaluation of novel benzothiazole Derivates against Human Cervical Cancer cell lines. *Ind J Pharm Sci*. 2007; Jan-Feb: 46-50.
- [16] H.L.K. Stanton, R. Gambari, H.C. Chung, C.O. Johny, C. Filly, S.C. Albert. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines. *Bioorg Med Chem*, 2008, (16), 3626-3631.
- [17] H. Mrozik, P. Buchschacher, J. Hannah, & J. Fried, H. Heterocyclic Steroids in the Antiinflammatory Series 1. *Journal of medicinal chemistry*, 1964, 7(5), 584-589.
- [18] P.X. Franklin, A.D. Pillai, P.D. Rathod, S. Yerande, M. Nivsarkar, H. Padh, K.K. Vasu, V. Sudarsanam. 2-Amino-5-thiazolyl motif: A novel scaffold for designing anti-inflammatory agents of diverse structures. *Eur J Med Chem* 2008, (43), 129-134.
- [19] A. Andreani, G. Rambaldi, M. Mascellani, P. Rugarli. Synthesis and diuretic activity of imidazo [2,1-b]thiazole acetohydrazones. *Eur J Med Chem*. 1987, (22), 19-22.
- [20] O. Bozdag-Dundar, T. Coban, M. Ceylan-Unlusoy, R. Ertan. Radical scavenging capacities of some thiazolylthiazolidine-2,4-dione derivatives. *Med Chem Res* 2009, (18), 1-7.
- [21] M.A. Gouda, M.A. Berghot, E.A. Baz, W.S. Hamama, Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophene derivatives.
- [22] T. Fischer, Hauptmann, S, Ed 2nd, *Chem Heterocycl*, Wiley-VCH, ISBN, 2003, 3527307206.
- [23] L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1883, (16), 2597.
- [24] (a) N. T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 3622. (b) T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagnan, *P.J. Conn. J. Med. Chem.*, 2006, (49), 3332.
- [25] C. Lamberth, *Heterocycle*, 2007, (71), 1467.

- [26] H. B. Schroter, D. Neumann, A. R. Katritzky, R. J. Swinbourne, *Tetrahedron*, 1966,(22), 2895.
- [27] H. J. Roth A. Liemann, *Pharma. Chem. Ed 2nd*, 1, 1988, 213.
- [28] D. M. Bailey, P. E. Hansen, A. G. Hlavac, E. R. Baizman, J. Pearl, A. F. Defelice, M. E. Feigenson, *J. Med.Chem.*1985,(28), 256.
- [29] F. H. H. Leenen, D. L. Smith, W. P. Unger, *Br. J. Clin.Pharmacol.*, 1988, (26), 481.
- [30] R. N. Mahajan, F. H. Havaldar, P. S. Fernandes, *J. Indian Chem. Soc.*, 1991, (68), 245.
- [31] F. Lepage, B. Hubiot, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 459, 887; *Chem. Abstr.*, 1992, (116), 128914.
- [32] G. A. Dutra, B. C. Hamper, D. A. Mischke, K. Moedritzer, M. D. Rogers, *PCT Int. Appl.*, WO 8206, 962;*Chem. Abstr.*, 1992, (117), 69859.
- [33] B. Natsume, N. Kyomura, K. Kikutake, T. Fukuch, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 462, 573;*Chem. Abstr.*, 1992, (116),128–916.
- [34] M. Londershausen, *Pestic. Sci.*, 1996, (48), 269.
- [35] M. Windholz . *The Merk Index*, Ed9th.; Merck and Co., Rahway: New Jersey, 1976,.8851.
- [36]T. Nagametsu; T. Fujita; K. Endo;*J.Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2000, (1), 33.
- [37]A. Palomer, F. Cabre, J. Pascual, J. Campos, M. A. Trujillo, A. Entrena, M. A. Callo, L. Garcia, D. Mauleon, A. Espinosa, *J. Med. Chem.*, 2002,(45), 1402.
- [38] S.G. Kucukguzel, S. Rollas, H. Erdeniz, M. Kiraz, A. C. Ekinici, A. Vidin, *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, (35),761.
- [39] M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson, M. R. Barbachyn, R. Michael, D. E. Emmert, S. A. Garmon, D.R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, J. Morris, R. J. Reischer, J. Robert, C. W. Ford, G. E.Zurenko, E. Gray, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Ronda, D. Stapert, B. H. Yagi, *J. Med. Chem.*, 2000,(43), 953.
- [40] M. J. Genin, C. Biles, B. J. Keiser, S. M. Poppe, S. M. Swaney, W. G. Tarpley, Y. Yagi, D. L. Romero,*J. Med. Chem.*, 2000, (43), 1034.
- [41] G. Daidone, B. Maggio, S. Plescia, D. Raffa, C. Musiu, C. Milia, G. Perra, M. E. Marongiu. *Med.Chem.*, 1998, (33), 375.
- [42] R. N. Comber, R. J. Gray, J. A. Secrist, *Carbohydrate Research*, 1991,(216), 441.
- [43] V. K. Tandon, D. B. Yadav, A. K. Chaturvedib, P. K. Shukla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, (15), 3288.
- [44] L. M. Cole, R. A. Nicholson, J. E. Casida, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1993, (46), 47.
- [45]A. M. Hosie, H. A. Baylis, S. D. Buckingham, D. B. Sattelle, *Br. J. Pharmacol.*, 1995, (115), 909.
- [46] M. E. Scharf, B. D. Siegfried, *Arch. Insect. Biochem.*, 1999, (40), 150.

- [47] E. Akbas, I. Berber. *Med. Chem.*, 2005, (40), 401.
- [48] M. A. Ortega, M. E. Montoya, B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, S. Leclerc, L. Meijerc, A. Mongea, *Bio. Med. Chem.*, 2002, (10), 2177.
- [49] L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1883, (16), 2597.
- [50] F. Gosselin, P.D. O'Shea, R.A. Webster, R.A. Reamer, R. D. Tillyer, E. J. J. Grabowski, Synlett, 2006, 3267.
- [51] F. Barrero, F. Alejandro, et al. "Gibepyrone: α -pyrone from *Gibberella fujikuroi*. *Tetrahedron* 49.1 (1993), 141-150.
- [52] S. Gerhard, L. Milne, and Guy T. Carter. New α -pyrones produced by fungal culture LL-11G219 function as androgen receptor ligands. *Tetrahedron* 54.43 (1998), 13013-13022.
- [53] F. Ian JS, et al. 2-Pyrones possessing antimicrobial and cytotoxic activities. *Bioorganic & medicinal chemistry* 12.15 (2004), 4285-4299.
- [54] K.H. Altmann, and G. Jürg. Anticancer drugs from nature—natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents. *Natural product reports* 24.2 (2007), 327-357.
- [55] J.E. Biskupiak, and M. Chris, Ireland. "Pectinatone, a new antibiotic from the mollusc *Siphonaria pectinata*. *Tetrahedron Letters* 24.30 (1983), 3055-3058.
- [56] Birkbeck, A. Anthony, and E. Dieter. The total synthesis of (+)-pectinatone: an iterative alkylation approach based on the SAMP-hydrazone method. *Tetrahedron letters* 39.43 (1998), 7823-7826.
- [57] C.H. Kamperdick, H.V. Nguyen, and V.S. Tran. Constituents from *Millettia balansae* (Annonaceae). *Phytochemistry* 61.8 (2002), 991-994.
- [58] Murakami, Takanori, et al. "Structure and biosynthesis of norneolambertellin produced by *Lambertella sp.* 1346. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 18.16 (2008), 4547-4549.
- [59] Ndebele, Kenneth, Paul Tchounwou, and Robert McMurray. "Coumestrol, bisphenol-A, DDT, and TCDD modulation of interleukin-2 expression in activated CD4+ Jurkat T cells. *International Journal of environmental research and public health* 1.1 (2004), 3-11
- [60] Otaguro, Kazuhiko, Fumiyoshi Kuno, and Satoshi Omura. "Arisugacins, selective acetylcholinesterase inhibitors of microbial origin. *Pharmacology & therapeutics* 76.1-3 (1997), 45-54.
- [61] Nogawa, Toshihiko, et al. "Isolation and structure of five new cancer cell growth inhibitory bufadienolides from the Chinese traditional drug Ch'an Su. *Journal of natural products* 64.9 (2001), 1148-1152.
- [62] Jansen, Rolf, et al. "Antibiotics from Gliding Bacteria, XLVII. Thiogazole: A Novel Inhibitor of HIV-1 from *Polyangium spec.* *Liebigs Annalen der Chemie* 1992.4 (1992), 357-359.

[63]P.S.Mane, etal. Synthesis and characterization of manganese (II), cobalt (II), nickei (II), and copper (II) complexes of Schiff base derivatives of dehydroacetic acid. (2001)

[64]R.Klaus, and W.Schinkel. Anticoagulante 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone.Archivder Pharmazie316.12 (1983),988-994.

[65]Minassi, Alberto, etal. A.Multicomponent Carba-Betti Strategyto Alkylidene Heterodimers– Total Synthesis and Structure–ActivityRelationships of Arzanol. 2012.4 (2012), 772-779.

[66]R.Klaus, and W.Schinkel.Anticoagulante 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone. Archiv der Pharmazie.316. 12 (1983),988-994.

I. Introduction

Au cours de ces dernières années, l'importante évolution dans le domaine informatique et les progrès réalisés dans les méthodes de calcul de chimie quantique permettent de donner une bonne prédiction et une bonne description des propriétés électroniques d'une entité donnée.

Nous distinguons généralement deux catégories de méthodes quantiques :

- Les méthodes non empiriques (ou ab initio), les méthodes semi empiriques et les méthodes empiriques, basées sur l'équation de Schrödinger dont la résolution vise à déterminer la fonction d'onde du système étudié. Dans ce cas, la fonction d'onde détermine complètement les propriétés du système étudié.
- La méthode dite la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui utilise la densité électronique du système étudié. Cette méthode tient compte de la corrélation électronique et elle est actuellement très utilisée dans les calculs.

Dans ce qui suit, nous allons donner un aperçu sur les deux méthodes Hartree Fock et semi empirique et nous détaillerons la méthode que nous avons utilisée dans notre étude théorique à savoir la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT pour Density Functional Theory).

II. Equation de Schrödinger pour un système poly électronique

L'équation de Schrödinger [1] d'un système polyélectronique à n électrons et M noyaux est donnée par :

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

E est l'énergie totale du système et H représente l'hamiltonien.

Ψ est la fonction d'onde du système et elle est fonction des coordonnées des noyaux et des électrons.

Pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées (r) et des noyaux de coordonnées (R) l'opérateur hamiltonien s'écrit :

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) \quad (2)$$

$$\hat{T}_E (r) = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \Delta_i \text{ Opérateur énergie cinétique électronique.}$$

$$\hat{T}_N (R) = \sum_{K=1}^M -\frac{1}{2 M_K} \Delta_K \text{ Opérateur énergie cinétique nucléaire des noyaux de masse } M_K .$$

$$\hat{V}_{EN}(r, R) = -\sum_i^n \sum_K^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \text{ Opérateur d'attraction électron - noyau.}$$

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \text{ Opérateur de répulsion électron - électron.}$$

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{K < L} \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \text{ Opérateur de répulsion noyau - noyau.}$$

$$\Delta_i : \text{opérateur Laplacien du } i^{\text{(ième)}} \text{ électrons est tel que : } \Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2},$$

Z_K, Z_L représentent les charges du $K^{\text{ième}}$ et $L^{\text{ième}}$ noyau.

r_{iK}, r_{ij} et r_{KL} caractérisent respectivement la distance entre l'électron i et le noyau K , la distance entre les deux électrons i et j et enfin la distance entre les noyaux K et L .

Les approximations non relativistes et de Born Oppenheimer suivantes sont introduites pour résoudre l'équation (1).

- L'approximation non relativiste, qui consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.
- L'approximation de Born - Oppenheimer [2], basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci est dû à la masse beaucoup plus faible des électrons. Sur ce fait on peut considérer que les électrons se déplacent dans un champ de noyaux figés.

Dans ce cas, la fonction d'onde totale d'une molécule $\Psi(r,R)$ s'exprime sous forme de produit des fonctions électroniques $\Psi_{el}(r,R)$ par des fonctions nucléaires $\Psi_N(R)$:

$$\Psi(r,R) = \Psi_{el}(r,R) \Psi_N(R) \quad (3)$$

r et R étant respectivement les positions des électrons et des noyaux.

Le problème se réduit à la résolution de l'équation de Schrödinger électronique :

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el}(r, R) = E_{el} \Psi_{el}(r, R) \quad (4)$$

E_{el} est l'énergie électronique et \hat{H}_{el} est l'hamiltonien électronique donné par:

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_E(r) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) \quad (5)$$

A cause du terme de répulsion électronique $\hat{V}_{EE}(r)$, La résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour les systèmes simples tels que l'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes.

III. Les méthodes de Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock [3, 4] est basée sur la résolution de l'équation (1) associée à l'hamiltonien l'équation (5) en utilisant une fonction d'onde Ψ écrite sous forme d'un déterminant de Slater [5]. La fonction d'onde est obtenue en partant de n'importe quel déterminant de Slater d'essai construit à partir de n spin orbitales (les n spin orbitales proviennent des $n/2$ orbitales spatiales combinées avec deux fonctions de spin α et β).

De manière abrégée :

$$\Phi = \left| \phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_m \bar{\phi}_m \right| \quad (6)$$

L'énergie HF s'exprimera par la relation :

$$E_{el} = \langle \Psi_{el} | \hat{H}_{el} | \Psi_{el} \rangle \quad (7)$$

H_{el} représente l'hamiltonien du système.

Les équations de Hartree-Fock sont résolues par une méthode itérative. En partant d'un déterminant de Slater construit à base d'orbitales orthogonales d'essai, on construit l'opérateur de Fock. Pour simplifier les équations Hartree-Fock, Roothaan a remplacé chaque orbitale moléculaire (OM) par une Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques (OA), au moyen de l'approximation CLOA (Combinaison linéaire d'orbitales atomiques) [6], donnée par la relation suivante :

$$\phi_k = \sum_{t=1}^N C_{tk} \varphi_t \quad (8)$$

L'introduction de cette approximation conduit aux équations de Hartree-Fock-Roothaan :

$$\sum_{t=1}^n C_{tk} (F_{tu} - e_k S_{tu}) = 0 \quad (9)$$

F est la matrice de Fock, e_k est l'énergie de l'OM ϕ_k et S est la matrice des intégrales de recouvrement.

La résolution du système séculaire (9), aboutit aux énergies e_k et aux coefficients C_{tk} des OM Φ_k .

Dans le modèle à particules indépendantes de Hartree-Fock, la fonction d'onde exprimée sur la base d'un déterminant de Slater assure le principe d'exclusion de Pauli uniquement pour les électrons de même spin, mais il n'en est pas de même pour les électrons de spin antiparallèle. La probabilité de présence de deux électrons de même spin au même point de l'espace est nulle, mais rien n'empêche à deux électrons de spin contraires de se trouver au même point de l'espace. Cette lacune qui constitue le plus grand handicap de la méthode Hartree-Fock introduit une erreur dans l'énergie électronique totale de Hartree-Fock (E_{HF}) appelée énergie de corrélation électronique [7] ; donné par :

$$E_{\text{corrélation}} = E_{\text{exacte}} - E_{HF} \quad (10)$$

La corrélation électronique peut être évaluée au moyen de méthodes appelées post-HF avec interaction de configuration (CI) [8] et les méthodes de perturbation de Moller Plesset (MP2, MP4, ...)[9].

IV. Les méthodes semi empiriques

En chimie, les calculs portent généralement sur des grosses molécules, qui ne peuvent être traitées rigoureusement par les méthodes ab-initio. Les méthodes semi empiriques ne prennent en compte que les électrons de valence, diminuant ainsi le nombre n d'OA (Orbitales Atomiques) et négligent la plupart des intégrales de répulsion électroniques [10]. Les intégrales restantes ne sont pas calculées analytiquement mais ajustées au moyen des paramètres de façon à reproduire des calculs ab initio ou à reproduire des grandeurs mesurables. Les méthodes semi empiriques ont été proposées afin de réduire le coût des calculs ab-initio, qui demeurent élevés malgré la performance de l'outil informatique [11].

Les méthodes semi empiriques sont fondées sur les approximations suivantes :

- La base d'orbitales utilisée est constituée par les orbitales de Slater de la couche de valence.

- Toutes les intégrales bi électroniques à trois ou quatre centres sont soit négligées, soit paramétrées, afin de réduire le nombre d'intégrales à calculer.

- L'application de l'approximation RDN (recouvrement différentiel nul) [12], qui consiste à annuler toutes les intégrales de recouvrement entre deux orbitales atomiques différentes φ_r et φ_s de façon que :

$$\int \varphi_r(\mathbf{i}) \varphi_s(\mathbf{i}) d\tau_{\mathbf{i}} = \int \varphi_r(\mathbf{i}) \varphi_s(\mathbf{i}) d\tau_{\mathbf{i}} \delta_{rs} \quad (11)$$

δ_{rs} est le symbole de Kronecker.

L'application du RDN donne trois niveaux d'approximation :

- L'approximation CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) [13].

- L'approximation INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) [14].

- L'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) [15], qui consiste à négliger toutes les intégrales dans lesquelles intervient le recouvrement différentiel de deux orbitales atomiques appartenant à deux atomes différents.

V. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La fonctionnelle et la dérivée fonctionnelle sont des entités mathématiques de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui associe une fonction $F[f]$ à toute fonction f . En d'autres termes, c'est une fonction de fonction.

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi (1927) [16, 17] qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelles de la densité électronique $\rho(r)$.

La densité électronique est une densité de probabilité représentant la probabilité de trouver un des N électrons dans le volume élémentaire dr et qui s'exprime par le carré de la fonction d'onde intégré sur les coordonnées des $N-1$ électrons, donnée par l'équation (12) :

$$\rho(r) = \sum_i^N n_i \sum_s |\Psi_i(r, s)|^2 \quad (12)$$

Mais ce n'est qu'en 1964 que la formulation exacte de ce modèle appelé théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) fut proposée par Hohenberg et Kohn [18].

V.1. Les théorèmes de Hohenberg et Kohn (HK)

« La densité électronique $\rho(r)$ détermine le potentiel extérieur $V_{ext}(r)$ » Ce premier théorème indique que la densité électronique est la seule fonction nécessaire pour obtenir toutes les propriétés électroniques d'un système quelconque.

« Toute densité électronique approchée d'un état fondamental non dégénéré définit une borne supérieure de l'énergie exacte du système » Ce deuxième théorème montre que la densité électronique exacte associée à un potentiel extérieur $v(r)$ est celle qui minimise cette énergie.

V.2. Les équations de Kohn-Sham (KS)

Ces auteurs considèrent un système fictif d'électrons non interagissant dont la densité électronique est égale à celle exacte du système réel. Dans ces conditions, Kohn et Sham (1965) [19] ont introduit des orbitales dans l'expression de la fonctionnelle énergie de Hohenberg et Kohn. Ils ont réécrit la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn en faisant apparaître un terme d'échange corrélation, soit :

$$E_{KS}[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (13)$$

L'énergie totale du système $E[\rho(r)]$ devient :

$$E[\rho(r)] = T_S[\rho(r)] + J[\rho(r)] + \int v(r)\rho(r)dr + E_{XC}[\rho(r)] \quad (14)$$

$$\text{Avec : } E_{XC}[\rho(r)] = [T[\rho(r)] - T_S[\rho(r)]] + [V_{ee}[\rho(r)] - J[\rho(r)]] \quad (15)$$

Cette équation contient en particulier la différence en énergie cinétique des systèmes en interaction et sans interaction.

La résolution des équations de Kohn-Sham se fait d'une manière itérative selon un processus SCF (Self Consistent Field) et aboutit à l'énergie électronique totale du système.

Bien que les équations de Kohn-Sham soient semblables aux équations de Hartree-Fock, elles sont en réalité sans véritable point commun. En effet la description mathématique de la

corrélation électronique n'est pas la même pour ces deux méthodes. Dans les méthodes ab initio il faut passer à des méthodes post-HF pour inclure la corrélation par un multi-déterminant ou par une perturbation, alors que dans la méthode DFT la corrélation est incluse dans l'énergie obtenue. Au plan pratique, la prise en compte de la corrélation électronique dans la DFT ne conduit pas à une augmentation considérable du temps de calcul comme c'est le cas dans les théories de type post Hartree-Fock [20].

Le véritable problème dans l'utilisation de la DFT est de trouver une bonne approximation de la fonctionnelle E_{xc} qui, bien qu'universelle est inconnue. On sait simplement qu'elle dépend du « trou d'échange corrélation » qui n'est autre que la zone de déplétion créée autour de l'électron par un autre électron du fait du respect du principe de Pauli (pour les électrons de même spin) et de la répulsion de Coulomb qui empêche deux électrons de se trouver au même point de l'espace.

V.3. Différents types de fonctionnelles

En pratique on distingue trois grandes familles de fonctionnelles d'échange et de corrélation [21] :

- Les fonctionnelles LDA (Local Density Approximation) [22] basées sur le modèle du gaz uniforme d'électrons. Une meilleure version de l'approche LDA est l'approximation dite LSDA (Local Spin Density Approximation) qui permet d'introduire la densité de spin en partitionnant la densité totale en une contribution de spin α et une contribution des électrons de spin β .
- Pour décrire le caractère non-uniforme de la densité électronique, les méthodes GGA (Generalized Gradient Approximation) ont été introduites afin d'insérer une correction utilisant le gradient de la densité. Nous citerons les fonctionnelles d'échange PW86[23] (Perdew et Wang), ainsi que celle de Becke [24] (B88) ou bien encore PBE(Perdew-Burke-Ernzerhof) [25]. Nous citerons aussi la fonctionnelle de corrélation PW91 [26] et LYP [27] (Lee, Yang et Parr) donnant naissance à la fonctionnelle BLYP [24] par combinaison avec la fonctionnelle d'échange de Becke. Il existe aussi les fonctionnelles méta-GGA utilisant la densité d'énergie cinétique pour correction [28].
- Les fonctionnelles de type hybride combinant une partie de l'énergie d'échange HF et des fonctionnelles de la densité. Nous citerons ici les fonctionnelles très connues comme B3LYP

[26] avec 20% d'échange Hartree-Fock, et PBE0 [27] avec 25 % d'échange Hartree-Fock. Récemment, une nouvelle sous-classe de fonctionnelles hybrides a été développée par différents groupes ; elles sont dites à séparation de portée (Range-Separated Hybrids, RSH) [28]. En effet, dans certains cas spécifiques (transfert de charge à longue distance) les hybrides conventionnelles ne parviennent pas à traiter correctement les propriétés moléculaires. Cette nouvelle famille de fonctionnelles hybrides inclut ainsi un pourcentage d'échange exact qui n'est plus constant sur la distance inter-électronique.

Bibliographies

- [1] E. Schrödinger, Ann. Physik, 79, 1926, 361.
- [2] M. Born et J. R. Oppenheimer, Ann. Physik, 84, 1927, 457.
- [3] D. R. Hartree, Proc. Cambridge Phil. Soc. 24, 1928, 89.
- [4] V. Fock, Z. Physik, 61, 1930, 126.
- [5] J. C. Slater, Phys. Rev., 35, 1930, 509, ibid, 34, 1959, 1293.
- [6] C. C. J. Roothaan: Rev. Mod. Phys. 23, 1951, 69.
- [7] A. Sinanoglu, K. A. Brueckner. Tree Approaches to Electron Correlation in Atoms, New Haven, Conn, Yale-University Press, 1970.
- [8] I. Shavitt, Methods of electronic structure theory, H. F. Shaefer, Ed. Plenum press, New York, 1977.
- [9] C. Möller and M. S. Plesset, Phys. Rev. 46, 1934, 618.
- [10] J. L. Rivail, Éléments de Chimie Quantique à l'usage des Chimistes, Inter Editions, Paris, 1989.
- [11] C. J. Cramer, Essential of Computational Chemistry Theories and models, John Wiley & Sons, England, 2004.
- [12] R. G. Parr, J. Chem. Phys. 20, 1952, 239.
- [13] J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, J. Chem. Phys., 43, 1965, S129. J. A. Pople et G. A. Segal , J. Chem. Phys. 43, 1965, S136.
- [14] J. A. Pople, D. L. Beveridge et D. A. Dobosh, J. Chem. Phys. 47, 1967, 2026.
- [15] M. J. S. Dewar et W. Thiel, J. Am. Chem. Soc. 99, 1977, 4899.
- [16] a) L.H. Thomas, Proc. Cambridge Phil. Soc.23,1927, 452. b) Fermi, E. Rend. Accad., 1927, 6, 602.
- [17] a) E. Z. Fermi, Phys., 48, 1928, 73; b) E. Z. Fermi, Rend. Accad.7,1928, 342.
- [18] P. Hohenberg, W. Kohn, Phys. Rev. 136, 1964, 864.
- [19] W. Kohn, L. J. Sham, Phys. Rev. A, 140, 1965, 1133.
- [20] W. Kutzelnigg, W. Klopper, J. Chem. Phys.94,1985, 1991.
- [21] S. F. Sousa, A. Fernandes, M. J. Ramos, J. Phys. Chem. 111, 2007, 10439.
- [22] a) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Can. J. Phys. 58, 1980, 1200. b) T. Ziegler, Chem. Rev.91, 1991, 651.

- [23] J. P. Perdew, Y. Wang, Phys. Rev. B. 33, 1986, 8800.
- [24] A. D. Becke, Phys. Rev. A.38, 1988, 3098.
- [25] a) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Phys. Rev. Lett. 77, 1996, 3865. b) J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Phys. Rev. Lett. 78, 1997, 1396.
- [26] J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Singh, C. Fiolhais, Phys. Rev. B.46, 1992, 6671.
- [27] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev. B.37, 1988, 785.
- [28] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, Phys. Rev. Lett. 91, 2003,146401.

I. Les Composés étudiés

Le travail présenté dans ce mémoire porte sur l'étude théorique de composés à propriétés pharmaceutiques. Les molécules étudiées comportent trois cycles biologiquement actifs, à savoir, la pyrazoline, la pyrone et le thiazole.

Les dérivés de ces hétérocycles, présentent un grand intérêt sur le plan biologique, on leur attribue un pouvoir anti-inflammatoire [1], anti-dépresseur [2], contre le rhumatisme articulaire [3], anti-bactérienne [4], anti-convulsant [5] et leur utilisation comme herbicides [6], fongicides [7], pesticides [8], insecticides [2] et colorants [9].

Nous nous proposons d'étudier huit composés (**Schéma1**) possédant le même squelette de base et différent par la nature du substituant. Le but est de déterminer en premier lieu l'influence du substituant sur les propriétés moléculaires de ces systèmes, au moyen des calculs quantiques.

Nous déterminerons ensuite quelques propriétés ADME [10] de ces molécules afin de prédire leur pharmacocinétique. La toxicité de ces composés fera aussi l'objet de notre étude. Les propriétés ADME seront calculés par le serveur PreADME (<https://preadmet.bmdrc.kr/>), et la toxicité par le serveur SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>).

Nous nous intéresserons ensuite aux propriétés drug-likes, afin de vérifier la biodisponibilité de nos composés.

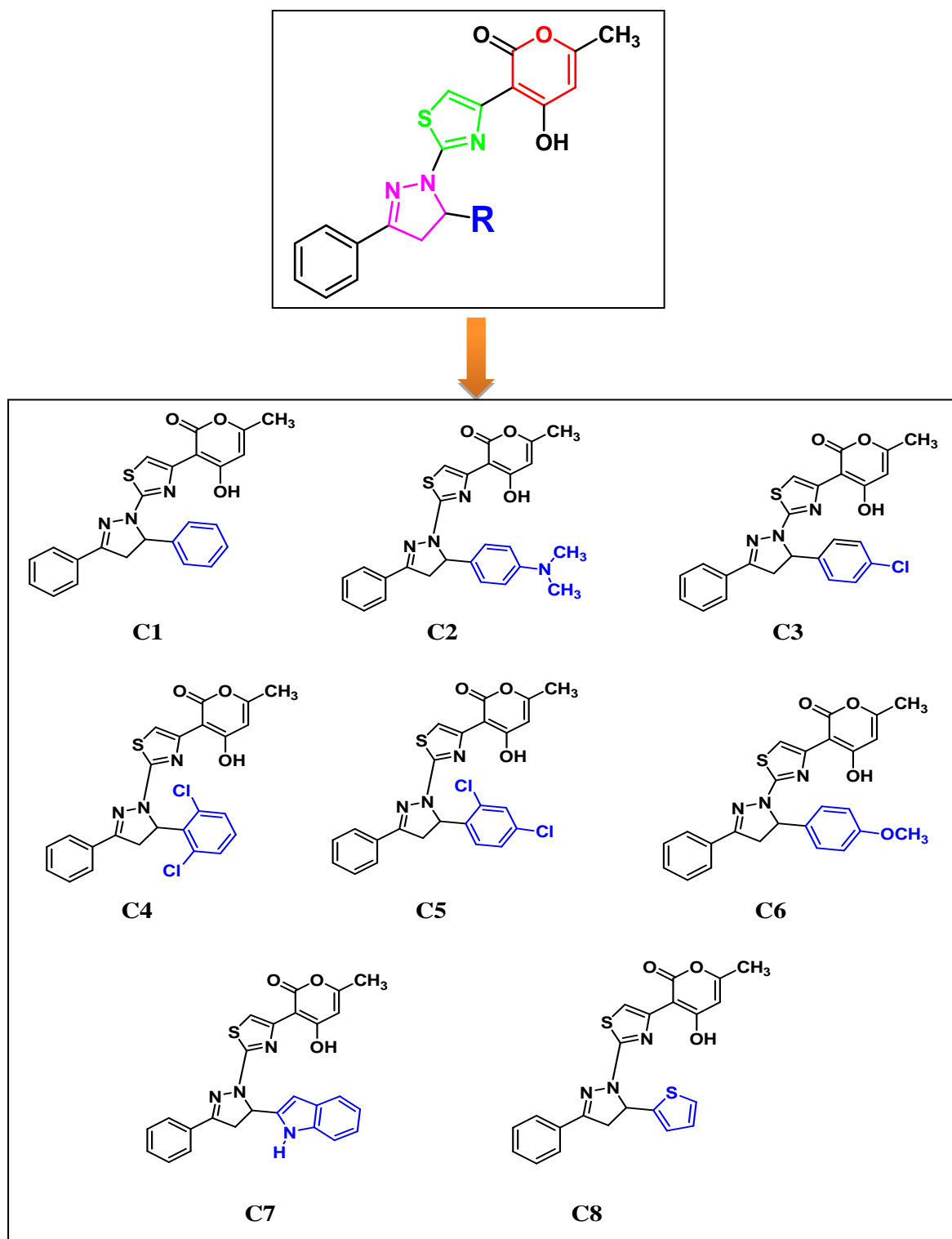


Schéma 1 : Composés étudiés

II. Méthode de calcul

Les composés considérés dans ce mémoire sont complètement optimisés au niveau DFT (Density functional theory : théorie de la fonctionnelle de la densité) en utilisant la fonctionnelle B3LYP [11] et la base d'orbitales atomiques 6-31G*. Les calculs sont effectués au moyen de la chaîne de programmes Gaussian 09 [12]. Ces calculs d'optimisation de géométrie sont suivis d'un calcul de fréquence des modes normaux de vibration. Le logiciel GausView [13] est utilisé pour visualiser les résultats obtenus et pour dessiner les structures en trois dimensions et les surfaces MEP.

Pour déterminer les propriétés ADMET nous avons utilisé la plateforme PreADMET et les propriétés drug-likenes, la plateforme SwissADME [10].

III. Structures optimisées

La première étape de notre travail est la recherche des géométries les plus stables de molécules considérées. A cet effet nous avons entrepris une optimisation de géométrie suivie d'un calcul de fréquence des modes normaux de vibration pour tous les composés.

Nous donnons dans la figure ci-dessous (**Figure1**) les géométries optimisées au niveau B3LYP/6-31G* avec les énergies correspondantes.

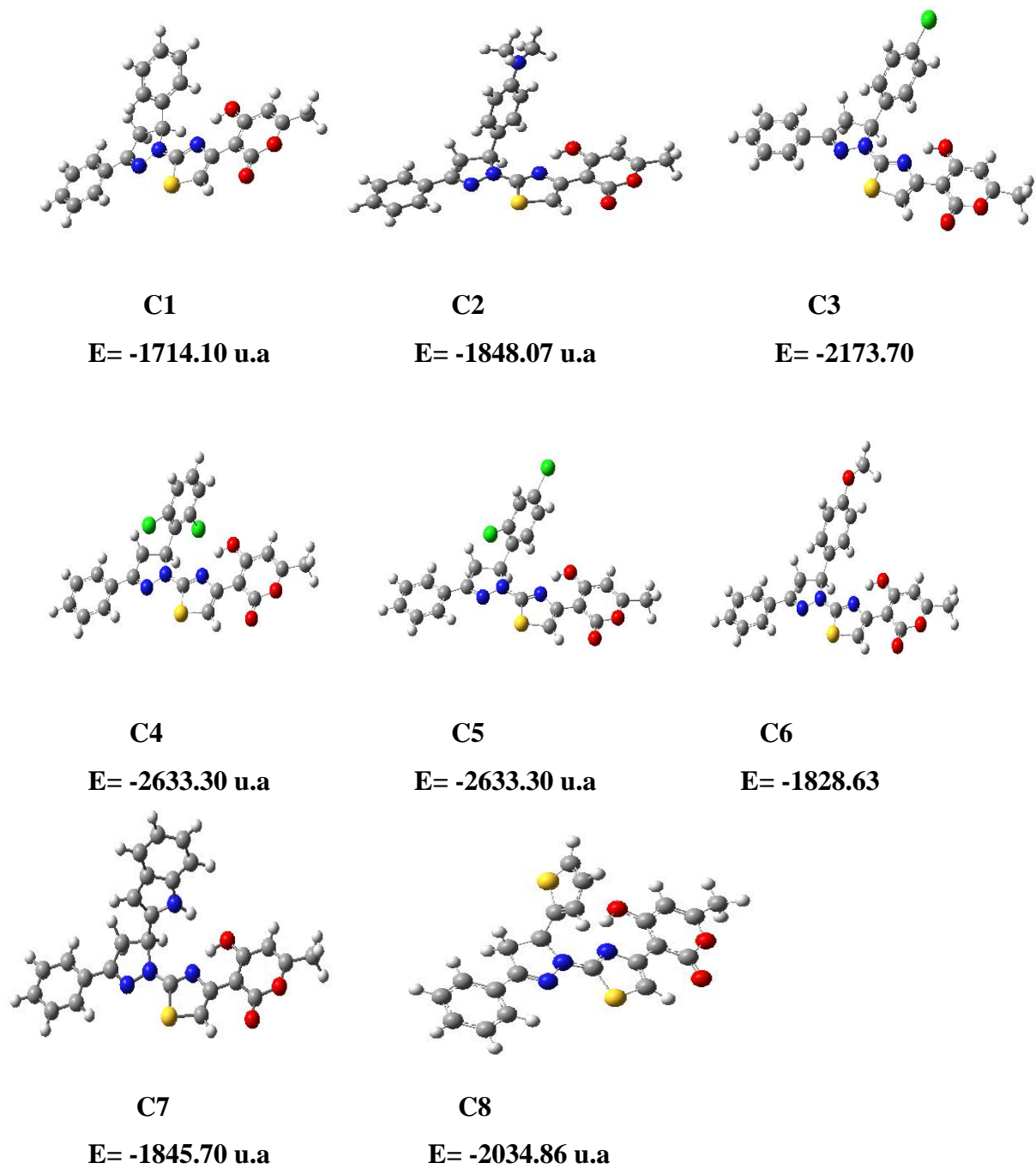


Figure1 : Géométries optimisées.

IV. Le moment dipolaire

Dans la suite du travail nous nous sommes intéressés à l'effet du substituant sur les propriétés moléculaires de nos composés. Nous donnons dans le **tableau 1** et **figure 2** les moments dipolaires calculés au niveau B3LYP/6-31G* pour les composés considérés.

Tableau 1 : Moments dipolaires calculés pour les composés étudiés.

Composés	μ (Debye)
C1	6.38
C 2	7.76
C 3	5.99
C 4	6.56
C 5	6.14
C6	6.94
C7	4.89
C8	6.06

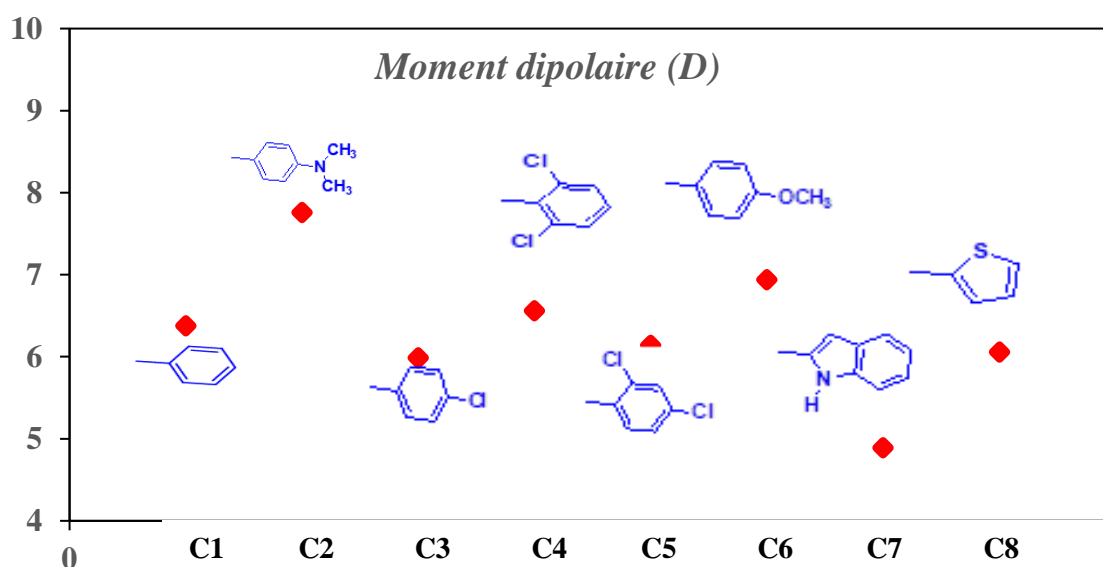
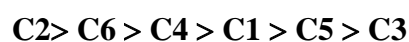


Figure 2 : Représentation du moment dipolaire des composés étudiés.

Le moment dipolaire mesure la polarité de la molécule. La polarité est due à la différence d'électronégativité entre les atomes qui la composent, aux différences de charge qu'elle induit, et à leur répartition dans l'espace.

Commençons d'abord par comparer la polarité des composés substitués par le benzène.

L'ordre de polarité donné par nos calculs est le suivant :



Nous remarquons que plus l'effet inductif attracteur du substituant est élevé et plus le moment dipolaire diminue.

En effet, nos résultats indiquent que le composé 2 comportant le groupement avec à effet inductif le moins élevé ($N(CH_3)_2$) attracteur, possède le moment dipolaire le plus grand comparé aux autres composés. Le composé substitué par OCH_3 (C6) possède aussi un moment dipolaire élevé.

Notons qu'est le moins polaire de la série est le composé C3 substitué par le chlore (avec l'effet inductif le plus élevé).

En passant du composé C1 aux composés C2 et C6, la substitution avec $N(CH_3)_2$ OCH_3 , fait augmenter le moment dipolaire de 1.38 D 0.56 D respectivement.

Notons aussi que la position des deux chlores dans le composé C5 fait diminuer la valeur du moment dipolaire de 0.42 D comparé au C4.

Comparant maintenant l'effet des différents substituant benzène, thiophène et l'indole (C2, C7 et C8). Nous trouvons que le composé C2 avec le benzène est le plus polaire tandis que le C7 avec l'indole est le moins polaire.

V. Relation structure activité anti-oxydante

Dans cette partie nous nous intéressons à la relation entre la structure et la propriété anti-oxydante des composés étudiés.

Un antioxydant est une molécule qui ralentit ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques à leur contact.

Nous donnons dans le **tableau 2** les énergies des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) et les gaps HOMO-LUMO(ΔE) calculés au niveau B3LYP/6-31G*.

Tableau 2 : Energies des orbitales moléculaires frontières et les $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (ΔE) calculés.

Composés	Substituant R	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV)
C1	C ₆ H ₅	-5.01	-1.54	3.47
C2	C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂	-4.88	-1.42	3.46
C3	C ₆ H ₄ -Cl	-5.10	-1.63	3.47
C4	C ₆ H ₃ -Cl ₂	-5.03	-1.52	3.51
C5	C ₆ H ₃ -Cl ₂	-5.11	-1.58	3.53
C6	C ₆ H ₄ -OCH ₃	-4.97	-1.49	3.47
C7	C ₈ H ₅ NH	-5.19	-1.64	3.54
C8	C ₄ H ₃ S	-5.04	-1.59	3.45

* $\Delta E = |E(\text{LUMO}) - E(\text{HOMO})|$

L'énergie de l'HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital : l'orbitale moléculaire la plus haute occupée) représente la capacité à donner un électron ; son énergie est directement liée au potentiel d'ionisation et caractérise la susceptibilité de la molécule à l'attaque nucléophile.

L'énergie d'ionisation est l'énergie nécessaire à fournir pour arracher un électron à un atome ou à une molécule. Selon le théorème de Koopmans [14], le potentiel d'ionisation (I) est défini comme $I = -E_{\text{HOMO}}$.

Dans le **tableau 3** et la **figure3** nous avons regroupé les énergies d'ionisation des composés considérés.

Tableau 3 : Energies d'ionisation calculées.

Composés	Substituant R	I (eV)
C1	C ₆ H ₅	5.01
C2	C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂	4.88
C3	C ₆ H ₄ -Cl	5.10
C4	C ₆ H ₃ -Cl ₂	5.03
C5	C ₆ H ₃ -Cl ₂	5.11
C6	C ₆ H ₄ -OCH ₃	4.97
C7	C ₈ H ₅ NH	5.19
C8	C ₄ H ₃ S	5.04

I : Energie d'ionisation

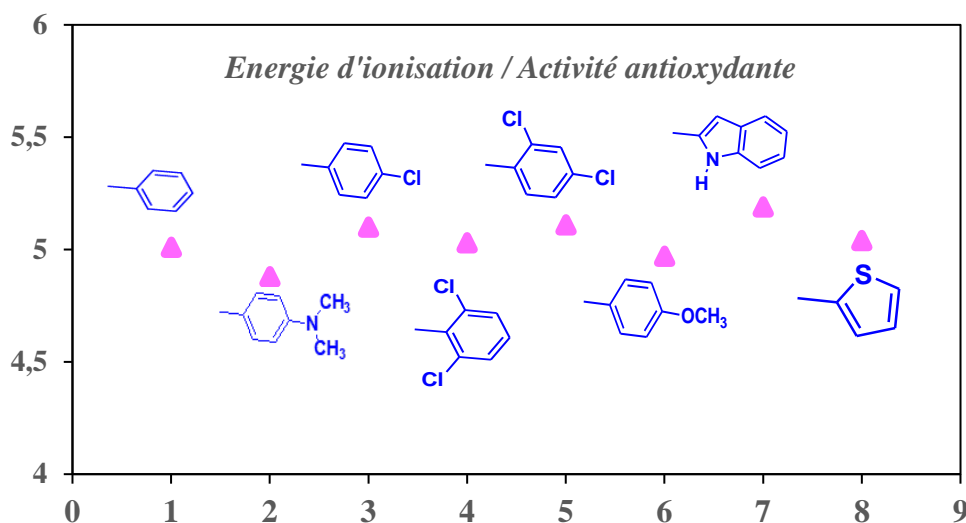


Figure 3 : Représentation des énergies d'ionisation des composés étudiés.

Le pouvoir antioxydant est relié au pouvoir donneur d'électron d'un composé. En effet, plus l'énergie de l'HOMO est élevée, plus l'énergie d'ionisation est faible, le pouvoir donneur d'électron (le pouvoir antioxydant) est grand, et inversement.

Les résultats regroupés dans le **tableau 3** et **figure 3** montrent qu'il n'y a pas une très grande variation dans l'énergie de l'HOMO bien que les substituant sont différents. Toutefois, nos calculs donnent le classement du pouvoir donneur d'électron (pouvoir antioxydant) décroissant suivant :



Le composé avec R=Ph-N(CH₃)₂ est caractérisé par l'énergie de l'HOMO la plus élevée (le potentiel d'ionisation le plus faible) et donc possède le plus grand pouvoir antioxydant. Le composé **C6**, avec le substituant Ph-OCH₃ présente aussi un pouvoir antioxydant important comparé aux autres composés. Nous notons ici une corrélation entre la polarité des composés et le pouvoir donneur d'électrons. En effet nous trouvons que les deux composés les plus polaire présente le pouvoir donneur d'électrons le plus élevé.

Au contraire le composé **C7** (le moins polaire) possède la plus faible énergie de l'HOMO et par conséquent le plus faible pouvoir antioxydant.

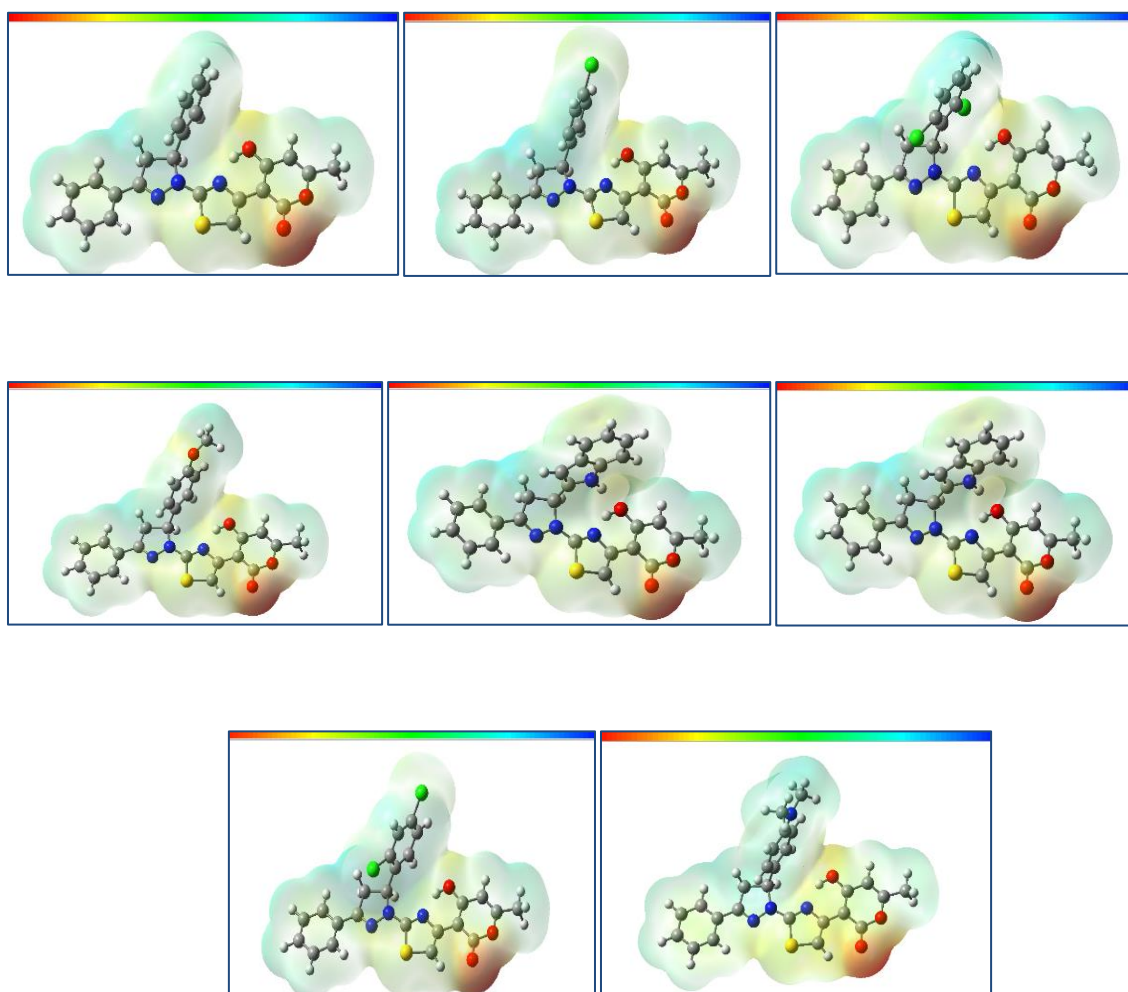
Remarquons aussi que les gap énergétiques ($\text{Gap}_{\text{H-L}}$) calculés pour ces composés sont presque identiques.

VI. Réactivité

Nous nous sommes intéressés ensuite à la réactivité de ces hétérocycles. L'analyse des surfaces du potentiel électrostatique moléculaire (de l'anglais : Molecular electrostatic potential (MEP)) permet de déterminer les sites réactifs pour un composé donné.

Nous avons donc effectué des calculs sur gaussian 09 afin de représenter la surface du potentiel électrostatique, pour tous les composés considérés. Le dessin des surfaces MEP est effectué au moyen du logiciel GaussView

Notons que sur la surface MEP, la couleur rouge représente la zone maximale négative qui est un site favorable pour l'attaque électrophile, tandis que la couleur bleue indique la zone maximale positive qui est un site favorable à l'attaque nucléophile, et la couleur verte représente une zone potentielle nulle.



Figures 4 : Surface MEP

Les surfaces simulées montrent que le site électrophile pour les composés étudiés se situe sur la fonction pyrone, tandis que la région électrophile se trouve sur le cycle pyrazoline et le cycle benzène.

VII. Pharmacocinétique descriptive

L'élaboration et la mise au point d'un médicament nécessitent plusieurs études pharmacologiques avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Dans ces recherches, deux branches pharmacologiques complémentaires analysent les effets du médicament : la pharmacodynamie qui étudie les actions du médicament sur l'organisme et la **pharmacocinétique** qui étudie les effets de l'organisme sur le médicament.

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Lors de la conception de médicaments, prédire les propriétés d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité (ADME-Tox) des molécules à visée thérapeutique permet d'éliminer celles qui ne seraient pas de bons candidats-médicaments.

Les propriétés ADME-Tox sont des propriétés physiologiques dépendantes de la structure chimique du principe actif, mais également de l'environnement biologique. L'ensemble de ces propriétés physiologiques permet de définir le profil ADME-Tox d'une molécule. Ce profil traduit la capacité d'un principe actif à traverser chaque barrière ADME de son site d'administration, en passant par les interactions avec les transporteurs, les enzymes du métabolisme ainsi qu'avec les protéines plasmatiques, jusqu'à sa rencontre avec la cible thérapeutique.

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- ✓ Son absorption
- ✓ Sa diffusion dans l'organisme (distribution)
- ✓ Son métabolisme
- ✓ Son élimination de l'organisme

Dans cette deuxième partie de notre travail nous nous sommes intéressés à la pharmacocinétique des composés étudiés. Dans ce but, nous avons calculé quelques paramètres pharmacocinétiques à savoir, l'absorption intestinale, la pénétration de la barrière hémato-encéphalique et le métabolisme via la CYP3A4 et la toxicité de ces molécules. Ces calculs sont effectués sur le serveur PreADMET.

Afin de prédire la biodisponibilité de nos composés nous avons effectué une analyse Drug-likeness et vérifié le respect des cinq règles de Lipinski, ces calculs sont effectués via le serveur SwissADME.

VII.1. Absorption

➤ L'absorption intestinale humaine (HIA)

Une fois libérée de son support galénique, la substance active (médicament) doit traverser les membranes biologiques du site d'absorption vers le sang pour pénétrer dans la circulation systémique.

En raison des diverses voies d'absorption des médicaments, des descripteurs sont nécessaires pour construire un modèle de prédiction utile pour la biodisponibilité orale. A noter que HIA est considéré comme l'un des composants importants qui influencent la biodisponibilité, donc beaucoup d'efforts ont été faits pour une prédiction précise de HIA.

Dans PreADMET, nous pouvons prédire le pourcentage d'absorption intestinale (% HIA) par la somme de la biodisponibilité et de l'absorption évaluée à partir du rapport d'excrétion ou d'excrétion cumulée dans l'urine, la bile et excréments. [15]

Bien qu'il existe quelques différences dans les valeurs expérimentales selon les composés ou leurs métabolismes, nous pouvons les classer dans des catégories générales comme le montre le tableau ci-dessous.[16]

Tableau 4 : Classification HIA utilisée par PreADMET.

Classification	HIA (%)
Composés mal absorbés	0 ~ 20 %
Composés moyennement absorbés	20 ~ 70 %
Composés bien absorbés	70 ~ 100 %

Les résultats HIA calculées par PreADMET pour les composés étudiés sont reportés dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : Valeurs HIA calculées dans PreADMET.

Composés	HIA (%)
C1	97
C2	97
C3	97
C4	97
C5	97
C6	98
C7	94
C8	98

Nous notons que les valeurs HIA (en pourcentage) calculées pour les molécules étudiées sont comprises entre 70 et 100 %, ce qui montre une excellente absorption intestinale pour tous les composés sur l'administration par voie orale.

Les deux composés C6 et C8 possèdent les valeurs de HIA la plus élevée et présentent donc la meilleure absorption intestinale. Remarquons aussi que la valeur HIA calculée pour le composé C7 est légèrement plus faible comparée aux autres composés.

VII.2. Distribution

➤ Barrière hémato-encéphalique

La pénétration de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est représentée par $BB = \frac{[Cerveau]}{[Sang]}$, où [Cerveau] et [Sang] sont la concentration à l'état d'équilibre de composés radiomarqués dans le cerveau et le sang.

Pour rappel, La barrière hémato-encéphalique est une barrière physiologique présente dans le cerveau chez tous les vertébrés terrestre, entre la circulation sanguine et le système nerveux central.

La pénétration de la BHE indique si les composés traversent la barrière hémato-encéphalique. Ceci est crucial dans la sphère pharmaceutique car les composés actifs sur le SNC (Central Nervous System : système nerveux centrale) doivent la traverser et les composés inactifs sur le SNC ne doivent pas le traverser afin d'éviter les effets secondaires sur le SNC. Dans l'analyse ADME, il est possible de prédire les données in vivo sur les taux de pénétration de la BHE.

La classification actuelle utilisée par PreAdmet est donnée dans le **tableau 6.[17]**

Tableau 6 : Classification BB utilisée par PreAdmet.

Classification	BB ($C_{\text{brain}}/C_{\text{blood}}$)	logBB
Absorption élevée au SNC	Plus de 2.0	Plus de 0.3
Absorption moyenne au SNC	2.0 ~ 0.1	0.3 ~-1.0
Faible absorption au SNC	Moins de 0.1	0.3 ~-1.0

Les résultats du taux de pénétration de la BHE calculée par PreAdmet sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Tableau7 : Taux de pénétration de la BHE calculée par PreAdmet.

Composés	BB ($C_{\text{brain}}/C_{\text{blood}}$)
C1	0.46
C2	0.11
C3	0.24
C4	0.31
C5	0.63
C6	0.81
C7	1.08
C8	0.73

Les valeurs de la perméabilité BB calculées pour nos molécules sont comprises entre 0.11 et 1.08 montrant ainsi une moyenne pénétration de la barrière hémato-encéphalique. Ces composés sont révélés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et sont donc capables d'atteindre le système nerveux central (SNC).

Toutefois nous notons que le Composé 2 (substitué par $N(\text{CH}_3)_2$), présente un faible taux BB et donc une faible perméabilité de la BHE comparé aux autres composés.

VII.3. Métabolisme

➤ CYP3A4 : in vitro CYP 3A4 substrate

La connaissance des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments est un facteur de réussite thérapeutique, puisqu'elle fournira des informations sur la variabilité des concentrations, sur les modifications pharmacocinétiques et permettra de prévoir certaines interactions médicamenteuses.

Les médicaments peuvent être métabolisés par oxydation, réduction, hydrolyse, hydratation, conjugaison, condensation ou isomérisation ; quel que soit le processus, l'objectif est de rendre le médicament plus facile à excréter. Les enzymes qui interviennent dans le métabolisme sont présentes dans de nombreux tissus, mais sont généralement plus concentrées dans le foie.

Le plus important système enzymatique du métabolisme est le cytochrome CYP-450 (CYP3A4), une super famille d'iso-enzymes qui catalysent l'oxydation de nombreux médicaments. [18-21]

Les résultats calculés sur PreAdmet sont donnés dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : Résultats d'analyse substrat- CYP 3A4 calculés sur PreADMET.

Les composés	CYP3A4 :in vitro CYP 3A4 substrat
C1	Weakly
C2	substrate
C3	Substrate
C4	Substrate
C5	Weakly
C6	Weakly
C7	Weakly
C8	Weakly

Ces résultats montrent que les composés C2, C3 et C4 sont des substrats de l'enzyme CYP3A4, ces composés utilisés comme médicaments sont bien métabolisés par cette enzyme. L'élimination de ces composés par l'organisme est donc facile.

Nous notons que les autres composés C1, C5, C6, C7 et C8 sont des moyens substrats pour cette enzyme et sont donc moyennement métabolisés comparés aux composés (C2, C3 et C4).

VII.4. Toxicité

La toxicité est la mesure de la capacité d'une substance chimique à provoquer des effets néfastes et mauvais pour la santé ou la survie chez toute forme de vie. La toxicité des composés peut être simulée via le serveur PreADMET.

Le profil de la toxicité de nos composés à partir de serveur PreADMET est présenté dans le **tableau 9**.

- Le test d'Ames : ce test est une méthode simple pour tester la mutagénicité d'un composé, suggérée par le Dr Ames [22].
- La cancérogénicité : est une toxicité qui provoque le cancer dans le corps. PreADMET prédit le résultat à partir de son modèle, qui est construit à partir des données du NTP (National Toxicology Program), qui sont les résultats des tests de cancérogénicité in vivo sur souris et rats pendant 2 ans.

Tableau 9 : Résultats des tests de toxicité calculés par la plateforme PreAdmet.

Composés	Ames_test	Carcino_Mouse	Carcino_Rat
C1	Mutagène	Positif	Négatif
C2	Mutagène	Négatif	Négatif
C3	Mutagène	Négatif	Négatif
C4	Mutagène	Négatif	Négatif
C5	Mutagène	Positif	Négatif
C6	Mutagène	Positif	Négatif
C7	Mutagène	Positif	Négatif
C8	Mutagène	Positif	Négatif

Les résultats indiquent que les composés présentent un test d'Ames positif, ce qui signifie que ces molécules possèdent un effet mutagène et elles sont capables d'induire des mutations spécifiques chez la bactérie *Salmonella typhimurium* pour donner une bactérie autotrophe vis-à-vis de l'histidine.

Pour ce qui est du test de carcinogénicité, aucun pouvoir cancérigène n'a été observé pour toutes les molécules chez les Rats. Cependant un pouvoir cancérigène est calculé chez la souris dans le cas des composés C1, C5-C8.

VII.5. Analyse Drug-likeness : règle Lipinski

Lipinski a défini un ensemble de règles (05 règles) permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale. Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques ont été définies après l'analyse de 2245 médicaments commercialisés ou en phase finale de développement : [23]

- ✓ Le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 u.m.a
- ✓ Le logarithme décimal du coefficient de partage, noté log P, doit être inférieur à 5.

Chapitre III : Résultats et discussions

- ✓ Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- ✓ Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.
- ✓ Pas plus de 5 cycles fusionnés.

Notons que Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité. La « règle des 5 » a été mise au point à partir de composés administrables par voie orale ayant passé avec succès la phase II des tests cliniques. Ce n'est donc pas une méthode pour distinguer les composés étant potentiellement des médicaments de ceux n'en étant pas, mais plutôt une méthode pour identifier les composés ayant une faible absorption ou une faible perméabilité.

Les résultats Drug-likeness calculés par le serveur SwissADME sont regroupés dans le **tableau10**.

Tableau 10 : Les résultats Drug-likeness calculés par le serveur SwissADME.

Composés	*MM (g/mol)	LogP	*DH	*AH	N° de violation
C1	484.35	3.53	1	5	0
C2	472.56	3.85	1	5	0
C3	463.94	3.86	1	5	0
C4	498.38	4.22	1	5	0
C5	498.38	3.90	1	5	0
C6	459.52	3.74	1	6	0
C7	468.53	3.52	2	5	0
C8	435.52	3.50	1	5	0

* **MM** : Masse moléculaire ; ***AH** : Accepteur de proton, **DH** : Donneur de proton

Le coefficient de partage (LogP) est utilisé pour prédire la solubilité du médicament par voie orale. Quand LogP augmente, la solubilité dans l'eau diminue donc l'absorption diminue. D'autre part, une valeur positive pour le log P indique que le composé est trop lipophile. Ainsi, il a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique.[24]

Les résultats obtenus par calcul de Log P, montrent que tous les composés présentent un coefficient de partage $\text{Log P} > 0$. Ces composés ont un caractère hydrophobe, ils ont donc une bonne perméabilité. On note les valeurs de LogP sont voisines pour les composés étudiés, on conclut qu'ils ont la même solubilité dans l'eau.

Tous les composés étudiés ont une masse moléculaire inférieure à 500 u.m.a, ils peuvent facilement passer à travers la membrane cellulaire.

Les résultats de calcul prouvent que tous les composés étudiés satisfont les règles de Lipinski, théoriquement ils n'ont pas des problèmes avec la disponibilité biologique orale.

Bibliographie

- [1] H. J. Roth A.Liemann, *Pharma. Chem. Ed* 2nd, 1988,(1), 213.
- [2] D. M. Bailey, P. E. Hansen, A. G. Hlavac, E. R. Baizman, J. Pearl, A. F. Defelice, M. E. Feigenson, *J. Med.Chem.*1985, (28), 256.
- [3] F. H. H. Leenen, D. L. Smith, W. P. Unger, *Br. J. Clin.Pharmacol.*, 1988,(26), 481.
- [4] R. N. Mahajan, F. H. Havaldar, P. S. Fernandes, *J. Indian Chem. Soc.*, 1991, (68), 245.
- [5] F. Lepage, B. Hubiot, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 459, 887; *Chem. Abstr.*, 1992, (116), 128914.
- [6] G. A. Dutra, B. C. Hamper, D. A. Mischke, K. Moedritzer, M. D. Rogers, *PCT Int. Appl.*, WO 8206, 962; [*Chem. Abstr.*, 1992, 117, 69859].
- [7] B. Natsume, N. Kyomura, K. Kikutake, T. Fukuch, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 462, 573; [*Chem. Abstr.*, 1992, 116,128–916].
- [8] M. Londershausen, *Pestic. Sci.*, 1996, (48), 269.
- [9] M. Windholz. *The Merk Index*, Ed9th.; Merck and Co., Rahway: New Jersey, 1976,.8851.
- [10] E. H. Kerns, & Di, L. *Pharmaceutical profiling in drugdiscovery. Drug Discov. Today*8, 2003 ,316–323.
- [11] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J.R.Cheeseman, G.Scalmani, V.Barone, B.Mennucci, G. A. Petersson, et al., *Gaussian09, Revision D.01* ; GaussianInc : Pittsburgh, PA, 2009.
- [12] A. Jamadar, A. K. Duhme-Klair, K. Vemuri, M. Sritharan, P. Dandawate, S. Padhye, T. Dalton, 2012,(42), 9192.
- [13] a) A.D. Becke, *Phys. A. Rev*, 38, 1988, 3098. b) C.Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988,(37), 785. c) P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, *J. Phys. Chem.* 1994,(98), 11623.
- [14] T. A. Koopmans, *Physica*, 1933,(1) , 104.
- [15] Y.H. Zhao, et al. *J. Pharm. Sci.* 2001,(90), 749.
- [16] Oui, S. *Pharmacie. Rés.* 1997,(14), 763.
- [17] G.W.Ajay, et al. *J. Méd. Chem.* 1999, (42), 4942.
- [18] K.E.Thummel, G.R.Wilkinson. *In vitro and in vivo drug interaction involvinghuman CYP3A. Ann RevPharmacolToxicol.* 1998 ,(38),389–430.
- [19] R.W.Wang, D.J.Newton, T.D.Scheri , Lu AYH. *Human cytochrome P450 3A4-catalysed testosterone 6 β -hydroxylation and erythromycin N-demethylation:Competitionduringcatalysis. Drug Metab Dispos.* 1997,(25),502–507.

Chapitre III : Résultats et discussions

- [20] C.Bensoussan , M.Delaforge , D.Mansuy . Particularability of cytochrome P450, 3A to form inhibitory P450–iron–metabolite complexes upon metabolic oxidation of aminodugs. *Biochem Pharmacol.* 1995,(49),591–602.
- [21] Y .F.Ueng,T.Kuwabara , Y.J.Chun, F.P.Guengerich. Cooperativity in oxidations catalysed by cytochrome P450 3A4. *Biochemistry.* 1997,(36),370–381.
- [22] B.N.Ames, et al. *PNAS.* 1972,(69), 3128.
- [23] C. Lipinski, F. Lombardo, B. Dominy, P. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews.* 64, Supplement, 2012, 4.
- [24] S. Schultes, C. Graaf Haaksma, E. Iwan, O. J. Kramer *Drug Discovery Today : Technologies,* 7, 2010, 157.

Conclusion

Le travail présenté dans ce mémoire concerne l'étude théorique des propriétés physico-chimiques de huit composés ayant le même squelette de base et différent par la nature du substituant.

Les propriétés moléculaires de ces molécules sont calculées au moyen de la chaîne de programmes Gaussian. Pour déterminer les propriétés pharmacocinétiques nous avons utilisé les deux serveurs PreADMET et SwissADME.

Nos résultats donnent le composé C2 le plus polaire de la série tandis que le composé C7 est le moins polaire.

Le calcul des énergies des orbitales moléculaires frontières a montré que le composé C2 possède le plus grand pouvoir antioxydant.

Nous avons également simulé les surfaces du potentiel électrostatique moléculaire au moyen du logiciel GaussView. Nous avons conclu que le site nucléophile pour ces composés est la fonction pyrone et la région électrophile se trouve sur le cycle pyrazole et le cycle benzène.

Notre analyse basée sur les paramètres pharmacocinétiques nous a permis de préciser les propriétés physiologiques permettant de définir le profil ADMET de chaque molécule.

Ces composés sont révélés capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et sont donc capables d'atteindre le système nerveux central (SNC).

Nos résultats indiquent une excellente absorption intestinale pour tous les composés sur l'administration par voie orale.

Nous avons noté que les composés C2, C3 et C4 sont des substrats de l'enzyme CYP3A4, ils sont donc bien métabolisés par cette enzyme. L'élimination de ces composés par l'organisme est donc facile. Les composés C1, C5, C6, C7 et C8 sont des mauvais substrats pour cette enzyme et sont donc moyennement métabolisés.

Les composés étudiés présentent un test Ames positif, ce qui signifie que ces molécules possèdent un effet mutagène, d'autres paramètres sont donc nécessaires pour confirmer et définir l'origine de cette toxicité.

En se basant sur l'analyse Drug-likeness, nous concluons que tous les composés étudiés satisfont les règles de Lipinski, théoriquement ils n'ont pas des problèmes avec la disponibilité biologique orale.

Résumé

Les hétérocycles azotés attirent l'attention des chimistes depuis longtemps. Cette classe de produits hétérocycliques possède beaucoup d'intérêt biologique. Ils sont bien connus et utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

Les composés hétérocycliques que nous avons étudiés comportent trois actifs: la pyrazoline, la pyrone et le thiazole ; ils jouent un rôle intéressant comme squelette de base pour la synthèse de beaucoup d'autres produits pharmacologiquement et biologiquement actifs comme: antioxydant, antifongiques, antibactériens, antiviraux, anticancéreux, antihistaminique, antidiabétique.

Dans ce travail nous nous sommes proposé d'étudier théoriquement les propriétés moléculaires et pharmacocinétiques de huit composés bioactifs possédant le même squelette de base et différent par la nature du substituant. Pour le calcul des propriétés moléculaires nous avons utilisé la chaîne de programmes Gaussian 09 et pour les propriétés pharmacocinétiques les deux serveurs : PreADMET et SwissADME.

Nous avons étudié l'influence du substituant sur l'énergie électronique, le moment dipolaire et l'activité antioxydante de ces composés.

Ensuite nous avons étudié les paramètres pharmacocinétiques de ces composés afin de définir le profil ADMET des molécules étudiées. Nous avons aussi vérifié la biodisponibilité de ces composés en effectuant une analyse Drug-likeness.

Abstract

Nitrogenous heterocycles have attracted the attention of chemists for a long time. This class of heterocyclic products is of great biological interest. They are well known and used in the pharmaceutical industry.

The heterocyclic compounds that we have studied have three active ingredients: pyrazoline, pyrone and thiazole. ; they play an interesting role as the basic backbone for the synthesis of many other pharmacologically and biologically active products such as: antioxidant, antifungal, antibacterial, antiviral, anticancer, antihistamine, antidiabetic.

In this work we set out to theoretically study the molecular and pharmacokinetic properties of eight bioactive compounds having the same basic backbone and different by the nature of the substituent. For the calculation of the molecular properties we used the Gaussian 09 program chain and for the pharmacokinetic properties the two servers: PreADMET and SwissADME.

We have studied the influence of the substituent on the electron energy, dipole moment and antioxidant activity of these compounds.

We then looked at the pharmacokinetic parameters of these compounds in order to define the ADMET profile of the molecules studied. We also verified the bioavailability of these compounds by performing a Drug-likeness analysis.