





## Résumé

L'industrie pharmaceutique fait face actuellement à de profonds changements liés à différents facteurs socio-économique. De nouvelles approches telles que la modélisation moléculaire, qui allie rapidité, faibles coûts et performances, est massivement adoptée. Les méthodes de modélisation fournissent également des outils efficaces d'aide à la conception et à la sélection de nouvelles structures par la simulation de leurs interactions et par des prévisions quantitatives d'activité. Notre travail de thèse a été consacré à la modélisation de la relation quantitative structure activité pour le développement de modèles QSAR fiables, robustes, stables et précis, capables de prédire efficacement l'activité anticancéreuse de quelques composés variés. Dans ce projet, notre rôle consiste à étudier des modèles QSAR-3D par le biais des méthodes COMSIA et COMFA implémentées dans le logiciel SYBYL; ces méthodes ont été utilisées pour développer des modèles fiables afin d'identifier de nouvelles touches et l'obtention d'une information suffisamment complète sur les structures de certaines familles de molécules organiques et la prédiction de leurs activités inhibitrices. Dans un deuxième temps, le docking moléculaire a été utilisé pour simuler le mode de liaison de ces composés afin de concevoir et proposer finalement pour chaque domaine kinase étudié de nouveaux inhibiteurs présentant une activité inhibitrice plus puissante et des propriétés ADME et toxicité des composés conçus meilleures que celles des molécules étudiées par l'application de la règle 5 de Lipinski, et ceci en respectant le domaine d'applicabilité des modèles QSAR-3D développés. Dans la thématique « interaction ligand-protéine » un docking moléculaire a été utilisé pour simuler le mode de liaison des composés afin de concevoir et proposer de nouveaux leads présentant une activité inhibitrice plus forte et des propriétés ADME et toxicité des composés conçus meilleures que celles des molécules étudiées par l'application de la règle 5 de Lipinski, et ceci en respectant le domaine d'applicabilité des modèles QSAR-3D développés. Les résultats issus de QSAR-3D et docking moléculaire nous ont permis de proposer plusieurs leads comme inhibiteurs potentiels de cancer. Il sera idéale dans le prolongement de cette étude de tester in vitro et/ou in vivo l'activité biologique de ces composés nouvellement proposés en vue de valider les résultats théoriques.

**Mots-clés :** Méthodes théoriques ; QSAR ; DFT ; QSAR-3D; Conception de médicaments; Docking moléculaire ; ADMET.



## Abstract

If the prevention and screening of cancer are the main axes of the fight against cancerous disease. The current trend focuses on the development and improvement of new drugs against cancer. The pharmaceutical industry is subject to strong regulatory constraints, so drug discovery is a difficult process that faces many obstacles, and the development of a new drug remains an unfolding process large-scale, tedious and expensive. Therefore, it is crucial to use theoretical methods that allow researchers to screen millions of compounds and thereby determine more potent and effective drugs. Computer-aided drug design methods have been widely and effectively applied approaches, taking advantage of the dramatic improvement in computer speed and the ability to calculate molecular properties, which can be easily obtained from software. Several computational approaches have been combined and employed with quantitative / qualitative structure-activity relationship (QSAR) methods to predict and discover potential candidate targets, which can reduce the drug development cycle and cost.

The 2D-QSAR approach is used to link the molecular descriptors of a group of compounds and their biological activities, but this approach does not take into account the 3D representation of the compounds. While 3D-QSAR allowed to better understand and correlate the three-dimensional structural relationships with the biological activity of these molecules. Subsequently using in silico virtual screening approaches based on the structure called Molecular Docking to study binding sites.

RQSA based on artificial intelligence, and Molecular Docking serve not only has offered reliable models for the virtual screening of biologically active molecules and for the in-silico prediction of inhibitory activity, but also helps provide researchers with an in-depthview flagship molecules to be used in further studies to discover new drugs.

**Keywords :** Méthodes théoriques, QSAR ; 2D-QSAR ; 3D-QSAR ; Docking