

# De la découverte de Henri Becquerel à la radiochimie. De la synthèse radiochimique à l'imagerie médicale nucléaire

**Yves Frangin\*** professeur, **Patrick Emond\*** chercheur, **Elisabeth Galinier\*** chercheur, **Denis Guilloteau\*** professeur

**Summary :** *From Henri Becquerel's discovery to radiochemistry. From radiochemical synthesis to nuclear medical imaging*

*The Henri Becquerel's discovery of natural radioactivity was the starting point of nuclear medicine applications. In this medicinal area, over the last years, nuclear medical imaging received a greater interest with the synthesis of new radio-iodinated compounds available for SPECT diagnosis. In this paper we show some radiopharmaceutical drugs developed in our chemical research team for scintigraphic exploration of tumoral and neuronal diseases.*

**Mots clés :** *Synthèse de molécules radioiodées, imagerie SPECT, visualisation de tumeurs, exploration du système nerveux central.*

**Key-words :** *Synthesis of radioiodinated molecules, SPECT imaging, tumours visualization, nervous central system exploration.*

**N**ous devons à H. Becquerel la découverte de la radioactivité naturelle, il y a cent ans, qui lui valut le prix Nobel en 1903 partagé avec P. et M. Curie qui venaient de découvrir le polonium et le radium. Ces travaux reçurent leurs premières applications médicales notamment avec la curiethérapie qui est le traitement de maladies, comme certains cancers, par les rayonnements ionisants émis par les radionucléides.

## La découverte de la radioactivité par H. Becquerel et les applications en médecine nucléaire

La découverte de H. Becquerel mais surtout l'isolement de fortes quantités de polonium ont servi de creuset aux travaux de I. et F. Joliot-Curie sur la radioactivité artificielle (1934). A partir de ces résultats, les travaux de J. et E. Laurence ont ouvert la voie dès 1939 aux applications biomédicales des radiotraceurs, en montrant l'intérêt d'utiliser des radioisotopes dans certains domaines du diagnostic et de la thérapie.

Il faut mettre en parallèle ces applications médicales avec l'utilisation des rayons X, découverts par W. K. Roentgen en 1895, qui ont permis de réaliser la première technique d'imagerie médicale non invasive appelée radiographie.

En fait, l'imagerie médicale dans toutes ses composantes ne connaît un développement extraordinaire que depuis vingt ans. Cette révolution technologique dans la sphère du diagnostic médical est liée à l'utilisation de matériels de plus en plus sophistiqués, à l'application de l'informatique, au traitement des images permettant de développer de nouvelles techniques d'imagerie médicale non invasive plus performantes et plus rapides que les anciennes méthodes. Certains avancent le coût parfois élevé de ces techniques pour les contingerer et les limiter. Cet argument n'est pas recevable lorsqu'on regarde les statistiques qui prouvent que l'imagerie médicale performante réduit les dépenses dans les autres secteurs de la santé, en particulier en diminuant la

\* Inserm U316, Laboratoire de biophysique médicale et pharmaceutique, Faculté des sciences pharmaceutiques, Université F. Rabelais, 31 av. Monge, 37200 Tours. Tél. : 02.47.36.72.40. Fax : 02.47.36.72.24. E-mail : guilloteau@balzac.univ.tours.fr

durée du diagnostic et le temps d'hospitalisation. Par ailleurs, les traitements sont mis en œuvre plus rapidement, ce qui a pour effet d'accroître les chances de guérison du malade.

## Synthèse des molécules radiomarquées

L'imagerie médicale nucléaire est une composante de la médecine nucléaire qui, d'une manière générale, utilise des substances radiomarquées appelées médicaments radiopharmaceutiques. Ces composés donnent accès à deux types d'applications :

- le diagnostic médical qui permet l'étude fonctionnelle d'un organe de façon à détecter les anomalies ou les dysfonctionnements,
- la bêta-thérapie qui assure la destruction des cellules tumorales par des émetteurs  $\beta^-$  fixés à proximité. Cette technique permet de cibler la zone à traiter sans trop endommager les cellules saines.

Les premières utilisations biomédicales des radiopharmaceutiques ont porté sur l'exploration de la thyroïde avec l'iode 131 ( $t_{1/2} = 8$  j), puis ont été étendues à l'exploration fonctionnelle des autres organes du corps humain. Les radiopharmaceutiques sont souvent préparés par radiomarquage de médicaments dont l'action sur l'organe cible est bien connue. Parmi les radiopharmaceutiques on distingue :

- les *radiotraceurs* proprement dits qui proviennent de la molécule de référence par remplacement de l'un ou de plusieurs de ses atomes constitutifs par des radioisotopes des mêmes atomes, à l'exclusion de toute addition d'atomes supplémentaires,
- les *analogues radioactifs* de la substance considérée qui résultent de l'adjonction à la molécule d'un ou de plusieurs radioisotopes ou de groupes chimiques supplémentaires porteurs du ou des radionucléides.

Dans la quasi-totalité des cas, l'analogue radioactif ne présente pas exactement les mêmes propriétés que la substance mère non radioactive. Il est alors nécessaire d'effectuer une étude du comportement biologique de cette nouvelle substance.

D'une manière générale, l'introduction de radioisotopes dépend :

- de la substance mère,
- de la radioactivité spécifique que l'on doit utiliser,
- du type de phénomène que l'on veut étudier.

Ces radiopharmaceutiques sont assimilés à des sondes radiochimiques qui envoient des informations sur la fonction explorée grâce aux rayonnements qui émanent à travers les tissus de l'organe étudié. Ces sondes chimiques sont conçues à partir de la connaissance que nous avons de composés actifs répertoriés ou à partir de la structure d'un agent chimique auquel on attribue un effet que l'on pense impliqué dans l'étiologie de la maladie étudiée. La recherche de nouveaux radiopharmaceutiques est devenue de manière croissante beaucoup plus complexe ; ainsi, toute stratégie rationnelle qui accroît la probabilité de trouver un nouveau médicament radiopharmaceutique est d'un intérêt considérable pour ceux qui sont impliqués dans la recherche de ces nouvelles molécules.

## Utilisation des radiopharmaceutiques en imagerie médicale nucléaire

Pour l'utilisation des molécules radiomarquées en imagerie médicale, il est nécessaire que la radioactivité puisse être détectée hors du corps. Le radioisotope est donc choisi pour émettre un rayonnement pouvant être détecté *in vivo* par les détecteurs appelés caméras actuellement en usage, sans que son activité soit trop forte pour ne pas irradier le patient et les personnes qui pratiquent le diagnostic médical. Par exemple, on estime qu'un radioisotope émetteur  $\gamma$  pur est idéal pour cet usage si l'énergie de son rayonnement est comprise dans l'intervalle 150-200 keV. Cette plage correspond à la gamme d'énergie optimale que détectent les gamma-caméras actuelles. Ces conditions éliminent des radioisotopes qui sont couramment utilisés dans les tests *in vitro* tels que le carbone 14, le tritium et l'iode 125. En revanche, des radionucléides émetteurs  $\gamma$  tels que l'iode 123 ( $t_{1/2} = 13,3$  h) et le technétium 99m ( $t_{1/2} = 6,2$  h) se sont imposés comme radiomarqueurs de choix en tomographie d'émission monophotonique (SPECT : single photon emitting computer tomography). Des émetteurs  $\beta^+$  tels que le carbone 11 ( $t_{1/2} = 20,3$  min), l'azote 13 ( $t_{1/2} = 10$  min) et le fluor 18 ( $t_{1/2} = 109,7$  min) sont également d'un usage croissant en tomographie d'émission de positons (PET : positron emitting tomography), mais leur période extrêmement courte implique qu'ils ne puissent être utilisés que dans des lieux situés à proximité d'un cyclotron destiné à produire ces radionucléides. Cette contrainte rend particulièrement onéreux le développement de la scintigraphie PET, bien que celle-ci s'avère très performante pour réaliser des images bien résolues se prêtant à la quantification. Un autre avantage du PET est de pouvoir utiliser des traceurs marqués au carbone 11 par exemple qui seront très proches des molécules endogènes intervenant dans les mécanismes à explorer (voir l'article sur les isotopes à courte durée de vie, p. 13). Les améliorations apportées dans la dernière période aux gamma-caméras rendent possibles l'obtention d'images en scintigraphie SPECT d'aussi bonne qualité que celles qui sont réalisées en imagerie PET. Ces progrès technologiques et le moindre coût de l'imagerie SPECT permettent de développer cette technique dans tous les centres médicaux qui ne disposent pas de cyclotrons.

En scintigraphie SPECT le patient reçoit, en injection intraveineuse, une très faible quantité du médicament radiopharmaceutique choisi pour le diagnostic médical. Après un délai de plusieurs minutes à quelques heures suivant la pharmacocinétique du radioligand, le médecin isotopiste procède à l'analyse. L'appareil utilisé pour l'examen se compose d'un détecteur à scintillation (gamma-caméra) qui reçoit des informations sous forme de rayonnement  $\gamma$  émis à travers les tissus. Ces informations sont transmises à un ordinateur équipé pour le traitement informatique des images réalisées en coupes tomographiques (figure 1).

Dans son principe, la gamma-caméra est constituée d'un cristal scintillateur à iodure de sodium qui envoie des photons à un photomultiplicateur après excitation par le rayonnement  $\gamma$ . Un collimateur multicanaux permet de sélectionner les rayons  $\gamma$  à l'entrée du détecteur (figure 2).

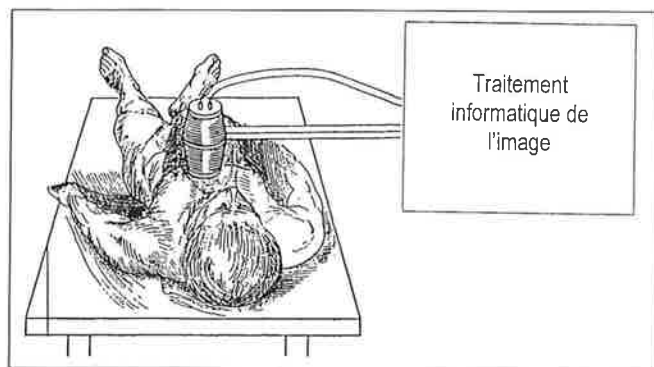


Figure 1 - Description de l'imageur SPECT. L'appareil se compose d'un détecteur à scintillation sensible aux rayonnements gamma (gamma-caméra) et d'un ordinateur conçu pour le traitement informatique de l'image réalisée en coupes tomographiques.

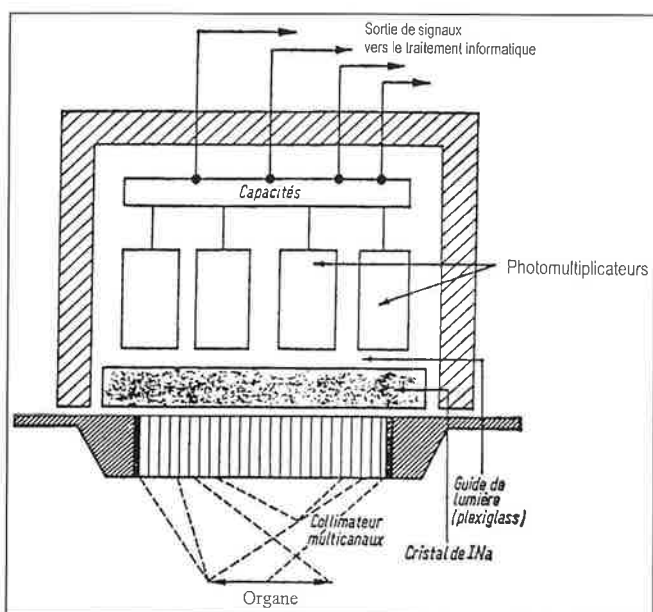


Figure 2 - Principe d'un détecteur à scintillation (gamma-caméra) pour la visualisation en SPECT d'un organe ayant fixé un médicament radiopharmaceutique émetteur de rayonnements gamma.

La figure 3 représente un imageur tomomatiq SPECT, dédié au cerveau, dans laquelle on voit la gamma-caméra et le système de traitement informatique des images.



Figure 3 - Appareillage d'un tomomatiq SPECT dédié cerveau qui comprend une gamma-caméra et un système informatique pour le traitement des images réalisées en coupes tomographiques.

## La synthèse des molécules radiomarquées dans l'unité Inserm U316 de Tours

L'équipe de chimistes qui mène cette recherche fait partie d'un groupe pluridisciplinaire dans lequel interviennent également des biologistes et des médecins isotopistes. Plus précisément, l'activité des chimistes porte sur :

- la conception collective des molécules bioactives en recourant aux techniques de la modélisation moléculaire assistée par ordinateur,

- l'élaboration de stratégies de synthèse organique, organométallique et de radiomarquage,

- la synthèse de précurseurs chimiques destinés à la préparation des ligands iodés,

- la synthèse des ligands non radioactifs et radioactifs,

et, en fonction des résultats biologiques obtenus avec les nouveaux ligands, leur structure est modulée par les techniques de relations structure-activité afin d'améliorer les propriétés biologiques des nouveaux radiopharmaceutiques.

Ces dernières années, cette méthodologie a permis de développer des radiopharmaceutiques marqués à l'iode radioactif particulièrement intéressants pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de maladies tumorales ou neuronales. Parmi les travaux réalisés dans notre équipe, nous avons sélectionné des radioligands qui sont arrivés au stade clinique ou qui s'avèrent prometteurs pour les applications en imagerie médicale. La radioactivité des molécules radioiodées est exprimée en mégabecquerels (MBq). L'équivalence est  $1 \text{ MBq} = 10^6$  désintégrations nucléaires par seconde.

### Visualisation des tumeurs malignes

#### **Méta-iodobenzylguanidine (mIBG), marqueur de la fonction de recapture des monoamines**

La mIBG apparaît comme un marqueur de la fonction de recapture des monoamines (en particulier la noradrénaline) [2] notamment par les tissus issus des crêtes neurales. L'utilisation de ce traceur en scintigraphie SPECT conduit à l'exploration fonctionnelle du système nerveux sympathique, des médullo-surrénales et de certaines tumeurs du système APUD (amines precursors uptake and decarboxylase).

La mIBG **1a** est obtenue selon la méthode de Wieland *et al.* [1] par condensation de la cyanamide calcique avec le chlorhydrate de la méta-iodobenzylamine (schéma 1). Pour isoler la mIBG, son bicarbonate est transformé en sulfate insoluble dans l'eau. Le radiomarquage de la mIBG est réalisé par échange isotopique avec de l'iodure de sodium [ $^{123}\text{I}$ ]NaI (ligand **1b**) ou [ $^{131}\text{I}$ ]NaI (ligand **1c**) en chauffant à sec le mélange réactionnel en présence de sulfate d'ammonium. Le rendement de radiomarquage peut dépasser les 90 %.

La mIBG radiomarquée est purifiée sur résine échangeuse d'anions (Cellex D, Biorad) pour éliminer les iodures. Cependant, il n'est pas possible de séparer le précurseur **1a** qui sert d'entraîneur de la mIBG **1b** ou **1c** pour l'utilisation scintigraphique ou thérapeutique. Pour le diagnostic médical, les doses cliniques sont de l'ordre de 150 MBq avec

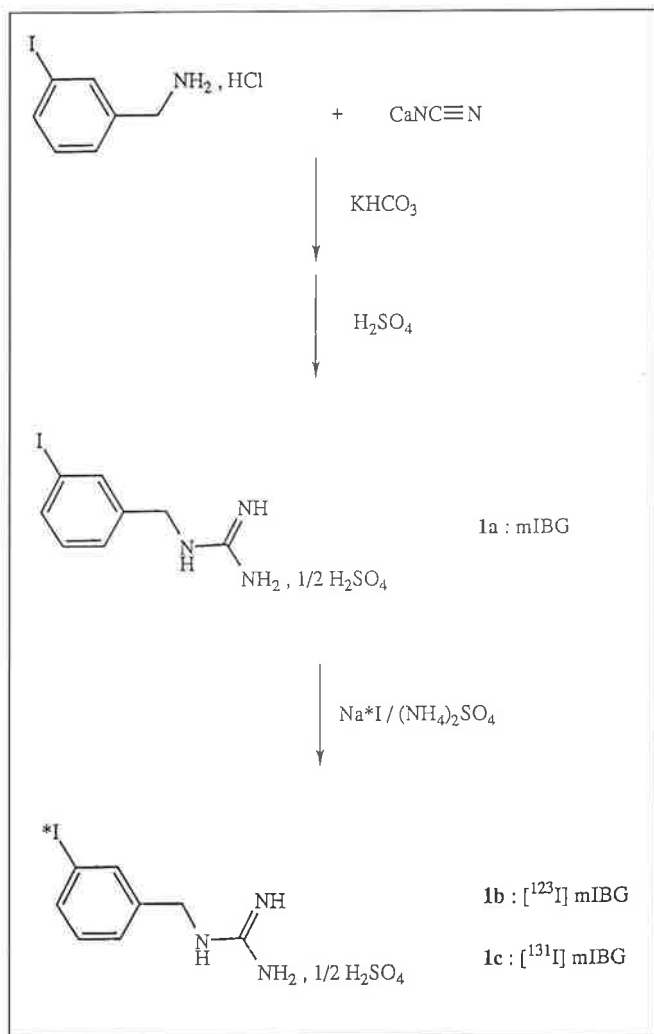


Schéma 1 - Synthèse de la méta-iodobenzyl guanidine **1a**, de ses dérivés radioiodés [<sup>123</sup>I]mIBG **1b** et [<sup>131</sup>I]mIBG **1c**.

l'iode 123 et de 70 MBq avec l'iode 131. Les doses employées en thérapie vont de 1 700 à 9 000 MBq avec l'iode-131 qui est à la fois émetteur  $\gamma$  et  $\beta^-$ .

Parmi les applications cliniques, nous citerons l'emploi de la mIBG en imagerie pour la localisation des phéochromocytomes [3-5] ; marquée à l'iode 131, elle constitue le premier exemple de radiomarqueur permettant la visualisation de ce type de tumeurs et leur thérapie [6, 7]. Marquée à l'iode 123, elle est utilisée pour la scintigraphie des neuroblastomes qui sont des tumeurs hautement malignes du jeune enfant [8]. La mIBG permet aussi l'exploration scintigraphique de l'innervation adrénergique du myocarde au niveau du système nerveux périphérique. Ce type d'investigation offre la possibilité de prévoir la capacité de récupération après un infarctus [9].

### (20E)-17 $\alpha$ -Iodovinyl-11 $\beta$ -méthoxyœstradiol (MIVE<sub>2</sub>), marqueur des récepteurs œstrogéniques

Le traitement des cancers du sein dépend de la présence de récepteurs aux œstrogènes. La présence de ces récepteurs développés par les cellules malignes a été utilisée en radio-imagerie médicale pour visualiser ce type de tumeurs. La conception d'un ligand à structure œstrogénique susceptible de se lier spécifiquement aux récepteurs a orienté notre

recherche vers le MIVE<sub>2</sub> qui s'est avéré un très bon candidat pour le marquage des cancers du sein hormonodépendants.

La synthèse du [<sup>123</sup>I]MIVE<sub>2</sub> **4** est réalisée par iodostannylation du dérivé stannique **3** (schéma 2). La réaction a lieu avec rétention de la configuration *trans* du produit de départ **3**. Le cation iodonium radioactif qui se substitue au groupe tributylétain est obtenu par oxydation de l'iodure radioactif [<sup>123</sup>I]NaI par le N-chlorosuccinimide (NCS). Le précurseur stannique **3** est préparé par addition de l'hydrure de tributylétain sur la triple liaison 17 $\alpha$ -éthynyle du moxestrol, dans le toluène, en présence d'azoisobutyronitrile (AIBN) comme catalyseur. Le composé stannique **3** est séparé de son isomère *cis* minoritaire par flash chromatographie. Le radioligand **4** est purifié par chromatographie liquide haute performance (CLHP) en phase inverse [10].

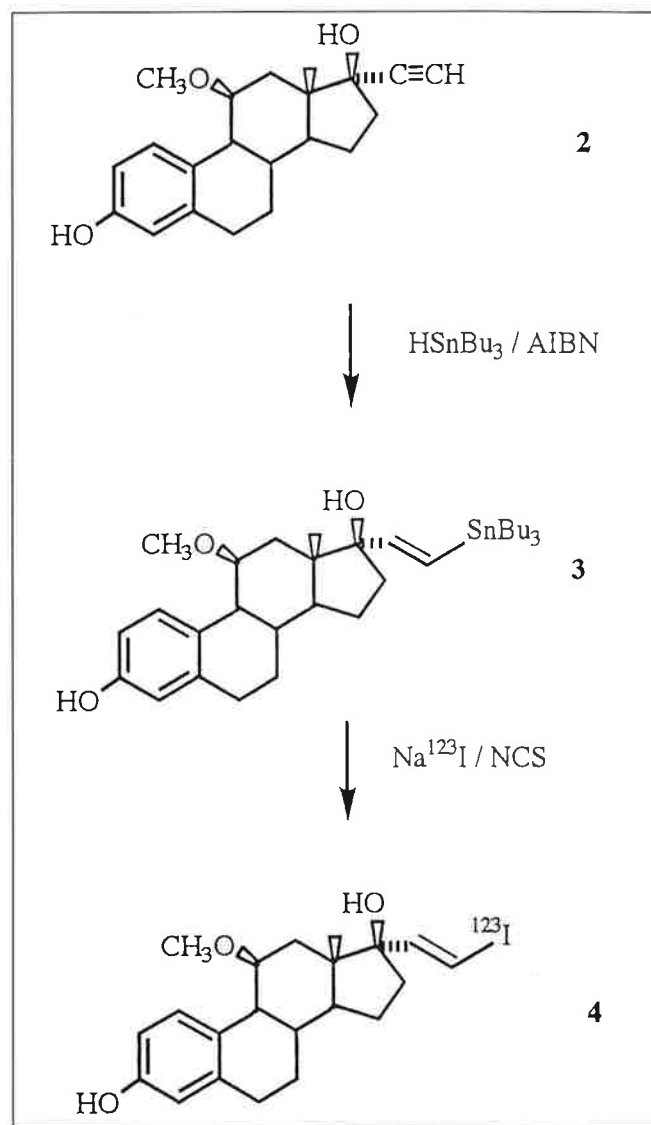


Schéma 2 - Synthèse du (20E)-17 $\alpha$ -[<sup>123</sup>I]iodovinyl-11 $\beta$ -méthoxyœstradiol ou [<sup>123</sup>I]MIVE<sub>2</sub> **4** à partir du moxestrol **2**.

La scintigraphie SPECT effectuée avec le [<sup>123</sup>I]MIVE<sub>2</sub> s'est avérée une méthode originale, spécifique et non invasive de visualisation des cancers du sein riches en récepteurs œstrogéniques. Cette technique a donné des résultats positifs avec des patientes atteintes de tumeurs mammaires primaires ou métastatiques [11].

## L'exploration scintigraphique du système nerveux central (cerveau)

Dans le système nerveux, l'information est transmise, au niveau de la synapse, par l'intermédiaire de substances chimiques appelées neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline, etc.) libérés par le neurone présynaptique pour atteindre le neurone post-synaptique.

Les dysfonctionnements de la transmission de ces informations (neurotransmission) sont à l'origine de maladies invalidantes neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer) et psychiatriques (schizophrénie, autisme infantile).

Depuis quelques années, il est possible, grâce à la synthèse de nouveaux radiopharmaceutiques de mieux diagnostiquer ces maladies et de mieux les soigner.

La synthèse chimique et radiochimique s'avère un maillon indispensable à cette recherche sur les radiopharmaceutiques. Nous présentons dans cet article quelques molécules radioiodées intéressantes pour leurs applications scintigraphiques dans le système nerveux central et qui ont fait l'objet de travaux de recherche dans notre équipe.

### 2-Iodopargyline, marqueur des monoamines-oxydases MAO B

Les monoamines-oxydases sont des enzymes qui jouent un rôle important dans la régulation de la transmission monoaminergique par oxydation en aldéhyde de la fonction amine du neurotransmetteur. Un accroissement de monoamine-oxydase B (MAO B) a été observé dans des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, chorée de Huntington, sclérose latérale amyotrophique). Par conséquent, la possibilité de quantifier l'activité cérébrale en MAO B par scintigraphie SPECT devrait aider au diagnostic et au suivi thérapeutique de ces maladies. C'est dans ce but que notre équipe a synthétisé un dérivé radioiodé de la pargyline qui est un inhibiteur des MAO B. Le précurseur bromé **5** de ce ligand est obtenu par réaction de la N-méthylprop-2-nylamine avec le bromure de 2-bromobenzyle (*schéma 3*). Le marquage de la 2-bromopargyline **5**, en présence de sels cuivreux, par substitution nucléophile du brome par l'iode radioactif de  $[^{125}\text{I}]\text{NaI}$  donne la  $[^{125}\text{I}]$ -2-iodopargyline **6** avec une haute activité spécifique, après purification par CLHP en phase inverse.

Les études *in vivo* et *ex vivo* réalisées sur des cerveaux de rats montrent que ce composé présente un haut niveau de liaison avec les sites des MAO B dans la glande pinéale et dans le thalamus [12]. Ce résultat indique que ce nouveau ligand, marqué à l'iode 123, pourrait être un bon outil d'exploration en SPECT des MAO B dans le cerveau humain.

### (E)-N-(3-Iodoprop-2-ényl)-2β-carbométhoxy-3β-(4'-méthylphényl)nortropane et (E)-N-(3-iodoprop-2-ényl)-2β-carbométhoxy-3β-(3',4'-dichlorophényl)nortropane, marqueurs des transporteurs dopaminergiques

Ces ligands ont été réalisés pour visualiser, par scintigraphie SPECT, les transporteurs de la dopamine (situés sur le

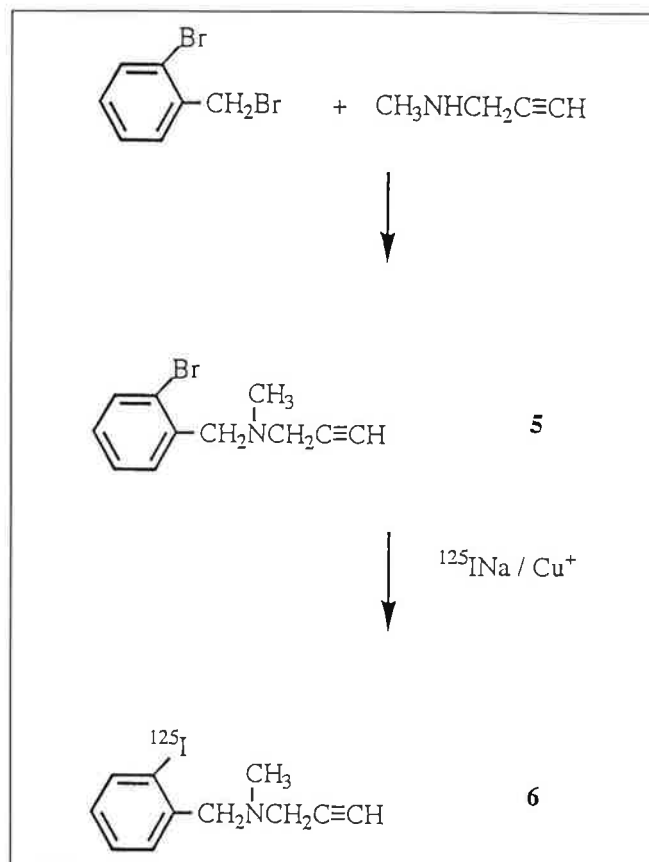


Schéma 3 - Synthèse de la  $[^{125}\text{I}]$ -2-iodopargyline **6**.

versant présynaptique) et quantifier leur nombre dont la diminution ou l'augmentation est impliquée dans la maladie.

Ces molécules sont synthétisées à partir de la cocaïne naturelle **7** (connue pour inhiber le transporteur de la dopamine) dont elles conservent la configuration absolue (*schéma 4*). La première étape de la synthèse consiste à transformer la cocaïne en ester méthylique de l'ecgonidine **8** qui se prête ensuite à une addition de Michael, à basse température, avec le bromure de 4-méthylphénylmagnésium (composé **9a**) ou de 3,4-dichlorophénylmagnésium (composé **9b**). L'adduit **9a** ou **9b** est purifié par flash chromatographie avant d'être N-déméthylé. Le composé **10a** ou **10b** résultant réagit avec le (E)-3-chloro-1-tributylstannylprop-1-ène pour donner le dérivé stannique **11a** ou **11b** qui sert de précurseur au ligand radioiodé **12a** ou **12b** correspondant [13-16].

Marqué à l'iode 123 les analogues radioactifs **12a** et **12b** s'avèrent de bons outils pour l'exploration en SPECT de la fonction de recapture présynaptique de la dopamine dans le système nerveux central. Comparés à des dérivés connus de la cocaïne tel que le β-CIT [17, 18], qui est aussi un analogue iodé, les radiotraceurs **12a** et **12b** présentent une plus grande spécificité pour le transporteur de la dopamine et une cinétique *in vivo* plus rapide puisque des images de bonne qualité sont obtenues 1 h après injection à des primates non humains.

### Iodoéthylspipérone (IES), marqueur des récepteurs dopaminergiques D2

L'étude fonctionnelle des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> du versant post-synaptique est d'un grand intérêt pour le dia-

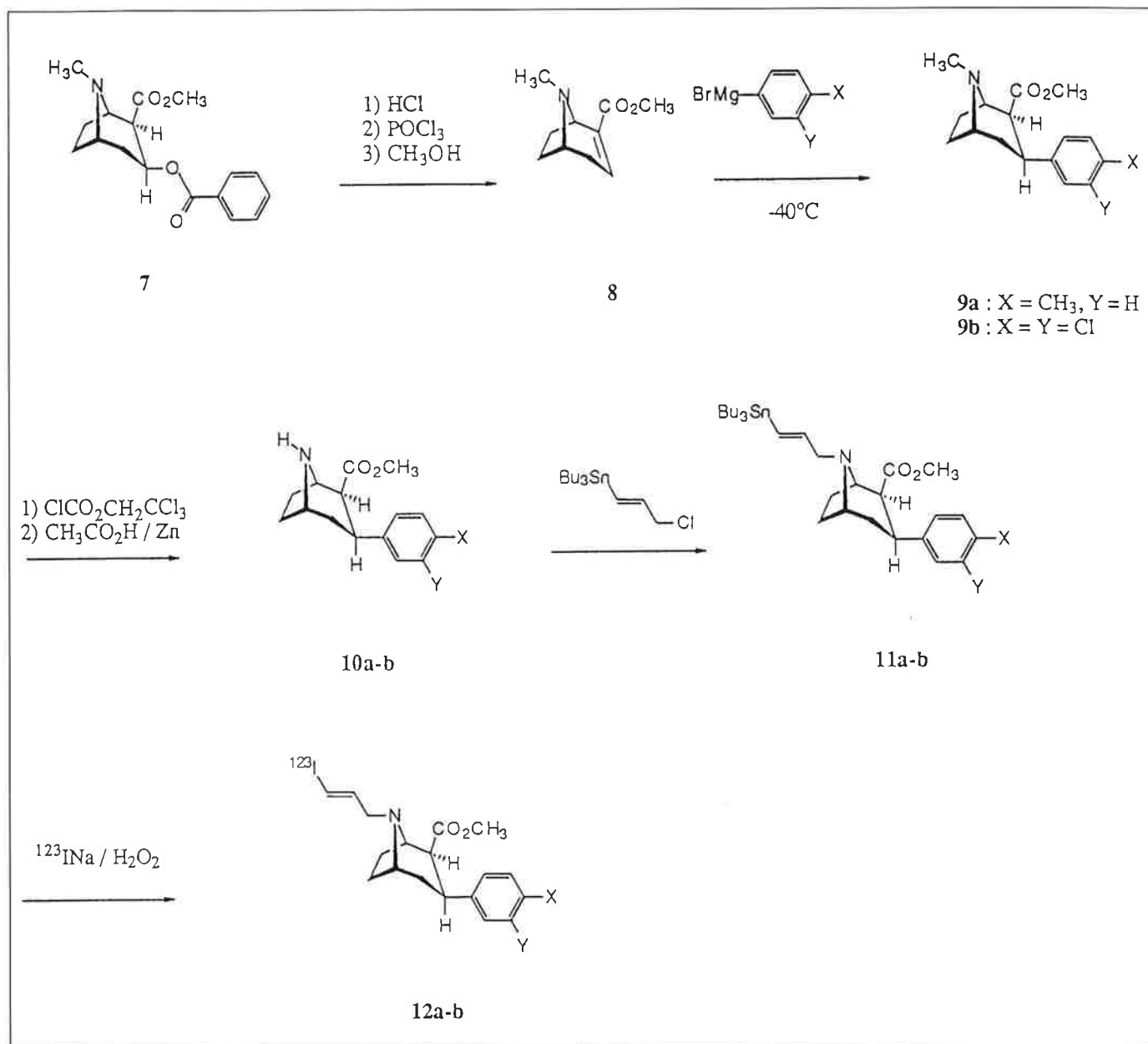


Schéma 4 - Synthèse du (E)-N-(3-[<sup>123</sup>I]-iodoprop-2-ényl)-2β-carbométhoxy-3β-(4'-méthylphényl)nortropane **12a** et du (E)-N-(3-[<sup>123</sup>I]-iodoprop-2-ényl)-2β-carbométhoxy-3β-(3', 4'-dichlorophényl)nortropane **12b** à partir de la cocaïne **7**.

gnostic et l'évaluation des traitements au cours de certaines pathologies neurologiques ou psychiatriques. Il s'agit de maladies caractérisées par des dysfonctionnements des systèmes dopaminergiques centraux. Par exemple, la maladie de Parkinson se traduit par une diminution du nombre de récepteurs D<sub>2</sub> dans les noyaux gris centraux. Le développement de ligands iodés qui se lient à ces récepteurs permet de réaliser ce type d'investigation en SPECT.

C'est dans ce but que notre équipe a synthétisé l'iodoéthylspipénone **15**. Marquée à l'iode 125 l'iodoéthylspipénone est obtenue à partir de la tosyléthylspipénone **14** qui est le produit de la réaction du sel de potassium de la spipénone **13** avec le ditosylate de l'éthylène glycol (schéma 5).

Les tests *in vitro* et *ex vivo* montrent que l'affinité et la spécificité de ce ligand pour les récepteurs D<sub>2</sub> permettent de considérer l'IES comme un traceur potentiel pour l'imagerie SPECT [19-22]. L'étude autoradiographique de la biodistri-

bution cérébrale de la [<sup>125</sup>I]IES chez le rat fait apparaître une accumulation préférentielle de ce radioligand dans le striatum, le noyau accumbens, les ponts cellulaires et le tubercule olfactif qui sont des régions du cerveau riches en récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (figure 4).

#### S(-)-Iodobenzamide (IBZM), marqueur des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>

L'iodobenzamide radioiodé [<sup>123</sup>I]IBZM ou [<sup>125</sup>I]IBZM a été préparé en adaptant les méthodes de synthèse des benzamides analogues décrites par de Paulis [23, 24] et Kung [25]. La première étape consiste à faire réagir le chlorure de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque **16** avec la S(-)-N-éthyl-2-aminométhylpyrrolidine (schéma 6). Le benzamide résultant est ensuite déméthylé sur un seul des groupements méthoxy par action du tribromure de bore pour libérer le dérivé phé-

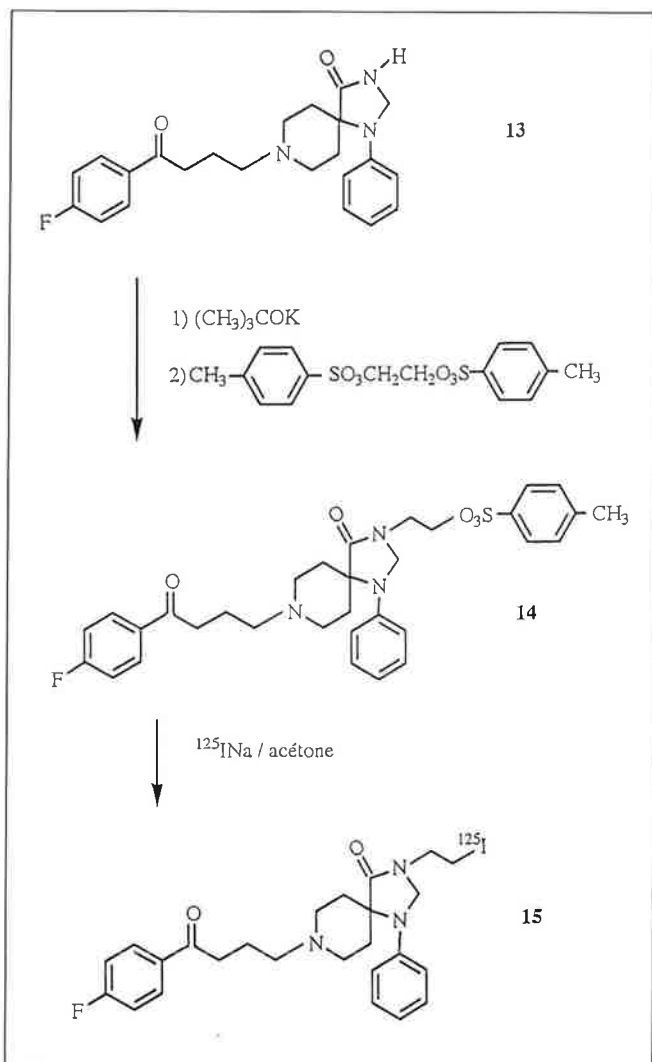


Schéma 5 - Synthèse de la  $^{125}\text{I}$ iodoéthylspipérone 15 à partir de la spipérone 13.

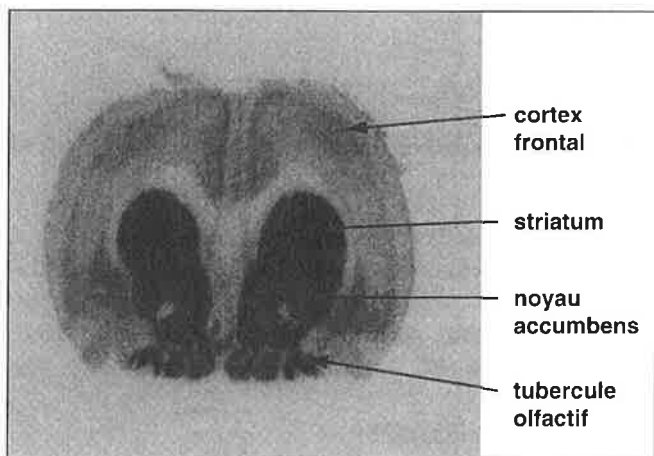


Figure 4 - Autoradiographie réalisée avec l'iodoéthylspipérone radioactive 15. Coupe transversale d'un cerveau de rat obtenue 4 h après injection de 2,96 MBq de  $^{125}\text{I}$ IES 15. On observe l'accumulation préférentielle du radioligand 15 dans les régions cérébrales riches en récepteurs dopaminergiques  $\text{D}_2$ : striatum, noyau accumbens, ponts cellulaires et tubercule olfactif.

nologique 17. Ce dernier produit est utilisé comme précurseur de l'IBZM radioiodé par substitution électrophile avec le cation iodonium en ortho du groupement hydroxyle. Le cation  $^{123}\text{I}^+$  ou  $^{125}\text{I}^+$  est préparé au moment du marquage par

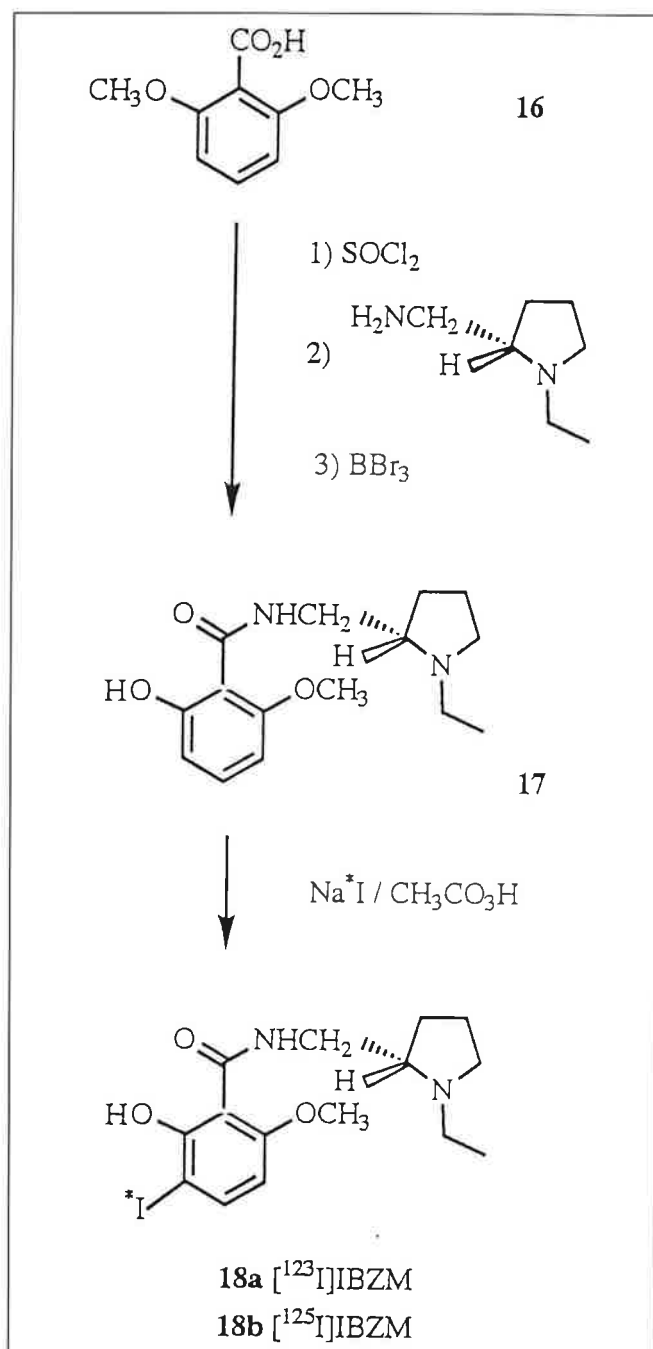


Schéma 6 - Synthèse des dérivés radioiodés de l'iodobenzamide  $^{123}\text{I}$ IBZM 18a et  $^{125}\text{I}$ IBZM 18b à partir de l'acide 2,6-diméthoxybenzoïque 16 et de la *S*(-)-*N*-éthyl-2-(aminométhyl)pyrrolidine.

oxydation d'un iodure radioactif  $^{123}\text{I}^-\text{NaI}$  ou  $^{125}\text{I}^-\text{NaI}$  par l'acide peracétique.

Les dérivés radioiodés de l'iodobenzamide sont purifiés par CLHP en phase inverse [21, 22, 26-29]. Marqué à l'iode 123, ce radiopharmaceutique est arrivé au stade des essais cliniques chez le nouveau-né dans le cadre des recherches menées dans l'unité Inserm 316 sur l'hypoxo-ischémie périnatale (figure 5).

### Perspectives et conclusion

La découverte de la radioactivité naturelle par H. Becquerel a été le point de départ d'une multitude d'applica-

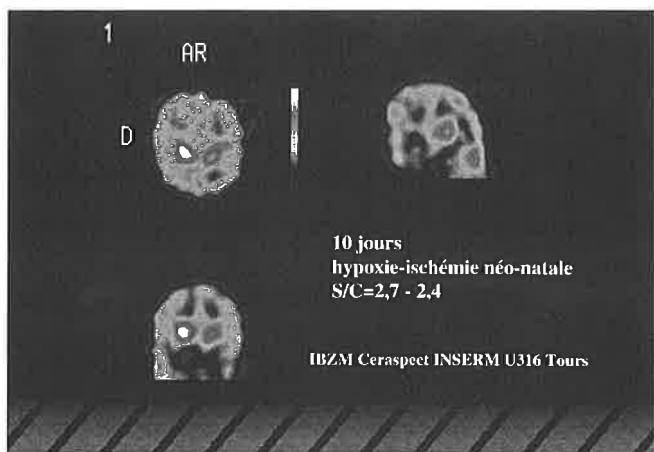


Figure 5 - Tomoscintigraphies SPECT, réalisées avec le  $[^{123}\text{I}]\text{IBZM}$ , du cerveau d'un enfant de 10 jours qui a souffert d'une hypoxie-ischémie néo-natale.

tions médicales qui se sont progressivement amplifiées et diversifiées. La découverte de la radioactivité artificielle devait stimuler le phénomène grâce à la production de radioisotopes artificiels qui ont trouvé un débouché intéressant dans la synthèse de radioligands destinés à l'imagerie médicale PET ou SPECT. Ces dernières années, la scintigraphie SPECT a suscité la production d'une grande variété de radiopharmaceutiques, marqués par des radioisotopes artificiels de l'iode, hautement spécifiques des fonctions physiologiques étudiées. Plusieurs composés ont déjà trouvé leur place dans le diagnostic médical, et parfois pour la thérapie de certaines maladies. Les succès remportés par cette recherche et l'ampleur du champ médical à explorer par cette technique d'imagerie induisent une expansion continue de la chimie de synthèse des radiopharmaceutiques iodés. En revanche, il s'avère que le coût relativement élevé du diagnostic médical, réalisé par l'imagerie SPECT avec des ligands radioiodés, favorise de plus en plus le développement d'agents radiotechnétiques qui sont beaucoup moins onéreux en raison de la facilité d'accès au technétium 99m.

La littérature propose une grande variété de méthodes de marquage à l'iode radioactif. Par exemple, si le composé de départ contient un cycle aromatique activé (phénol, aniline ou imidazole), il est possible de prévoir le site de la substitution électrophile par un atome d'iode radioactif positif. Si le composé de départ est marqué par une réaction de substitution nucléophile avec de l'iodure de sodium radioactif, l'iode apparaît à la place du groupe nucléofuge. Avec des précurseurs qui possèdent des groupes se prêtant à des réactions d'échange iode-brome, d'iododéazotation, d'iododémétallation ou d'autres groupes appropriés, l'iode radioactif apparaît à la place du groupe partant. Suivant la nature du groupe partant, la réaction de marquage a lieu directement avec l'iodure de sodium radioactif ou en présence d'un oxydant pour disposer de l'iode positif. Pour confirmer les structures attribuées aux ligands radioiodés, il est généralement nécessaire d'effectuer les mêmes réactions ou des réactions alternatives avec de l'iode non radioactif (iode 127). Le ligand iodé non radioactif convient pour la caractérisation structurale par des techniques spectrographiques (RMN, IR, UV, masse, etc.). Il est également utilisé pour réaliser des tests biologiques *in vitro* qui permettent d'évaluer l'affi-

nité et la spécificité de ce ligand pour le site exploré par compétition avec d'autres ligands judicieusement choisis marqués au tritium ou au carbone 14 par exemple. La seule propriété physique directement mesurable pour un composé radioiodé à haute activité spécifique (sans entraîner) est la détection du signal radioactif au cours de l'analyse ou de la purification chromatographique. Dans ce cas, l'intérêt du ligand iodé non radioactif réside dans son comportement en chromatographie (son signal est souvent révélé par détection UV). Il est alors possible de procéder à la comparaison des profils chromatographiques du ligand non radioactif et des dérivés radioactifs marqués à l'iode 123, 125 ou 131 en opérant par coinjection. Quand un groupe partant, autre que l'iode 127, est utilisé dans la réaction de marquage à l'iode radioactif, la séparation du produit radioiodé et du précurseur non marqué est réalisée préférentiellement par chromatographie liquide haute performance.

Les molécules marquées utilisées en radioimagerie ont été classées en agents non spécifiques du substrat (le composé ne participe pas à une réaction chimique spécifique) ou en agents spécifiques du substrat (le substrat peut participer à une réaction chimique spécifique ou prendre part à une interaction ligand-substrat spécifique). Beaucoup d'agents non spécifiques du substrat ont été développés par le passé. La recherche continue pour mettre au point de nouveaux agents de ce type. Cependant, l'effort des chimistes impliqués dans cette recherche se porte de plus en plus vers la classe des agents spécifiques du substrat comme nous l'avons montré avec les radiopharmaceutiques donnés en exemples.

L'intérêt de pouvoir synthétiser et d'utiliser sur place de nouveaux radioligands, comme nous le faisons à Tours, permet de s'affranchir des limites qui sont imposées à l'usage clinique par la disponibilité commerciale des radiopharmaceutiques. Bien entendu, l'utilisation en diagnostic médical de ces nouveaux agents radiomarqués nécessite qu'ils soient validés par des études biologiques et cliniques appropriées.

Ainsi, à l'occasion du centenaire de la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel, nous avons voulu montrer, à travers nos travaux de recherche, la place de la chimie de synthèse dans le développement actuel et futur de la radioimagerie médicale d'émission monophotonique SPECT.

## Références

- [1] Wieland D.M., Brown L., Tobes W., Rogers W., Mangner T.J., Swanson D., Beierwaltes H., *J. Nucl. Med.*, **1981**, 22, p. 358-364.
- [2] Baulieu J.-L., Hugué F., Chalon S., Gérard P., Frangin Y., Besnard J.-C., Pourcelot L., Guilloteau D., *Nucl. Med. Biol.*, **1990**, 17(5), p. 511-514.
- [3] Guilloteau D., Baulieu J.-L., Viel C., Valat C., Baulieu F., Chambon-Deschamps C., Pourcelot L., Itti R., Besnard J.-C., *J. Biophys. Méd. Nucl.*, **1983**, 7, p. 117-122.
- [4] Guilloteau D., Baulieu J.-L., Hugué F., Chambon C., Valat C., Baulieu F., Itti R., Pourcelot L., Narcisse G., Besnard J.-C., *Eur. J. Nucl. Med.*, **1984**, 9, p. 278-281.
- [5] Baulieu J.-L., Guilloteau D., Viel C., Valat C., Baulieu F., Chambon-Deschamps C., Itti R., Besnard J.-C., Pourcelot L., *J. Biophys. Méd. Nucl.*, **1984**, 8, p. 27-33.
- [6] Sisson J.C., Shapiro B., Beierwaltes W.H., Glowinski J.V., Nakajo M., Mangner T.J., Carey J.E., Swanson D.P., Copp J.E., Satterlee W.G., Wieland D.M., *J. Nucl. Med.*, **1984**, 24, p. 197-206.



- [7] Baulieu J.-L., Guilloteau D., Baulieu F., Le Floch O., Chambon C., Pourcelot L., Besnard J.-C., *J. Nucl. Med.*, **1988**, *29*, p. 2008-2013.
- [8] Buck J., Bruchelt G., Girget R., Treuner J., Niethammer O., *Cancer Res.*, **1985**, *45*, p. 6366-6370.
- [9] Huguet F., Fagret D., Caillet M., Piriou A., Besnard J.-C., Guilloteau D., *Eur. J. Nucl. Med.*, **1996**, *23*, p. 546-549.
- [10] Foulon C., Guilloteau D., Baulieu J.-L., Ribeiro-Barras M.J., Desplanches G., Frangin Y., Besnard J.-C., *Nucl. Med. Biol.*, **1992**, *19*(3), p. 257-261.
- [11] Ribeiro-Barras M.J., Foulon C., Baulieu J.-L., Guilloteau D., Bougnoux P., Lansac J., Besnard J.-C., *Nucl. Med. Biol.*, **1992**, *19*(3), p. 263-267.
- [12] Lena I., Ombetta J.-E., Chalon S., Dognon A.-M., Baulieu J.-L., Frangin Y., Garreau L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *Nucl. Med. Biol.*, **1995**, *22*(6), p. 727-736.
- [13] Emond P., Chalon S., Garreau L., Dognon A.-M., Bodard S., Frangin Y., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *Synapse*, **1997**, *26*, p. 72-80.
- [14] Emond P., Garreau L., Chalon S., Boazi M., Caillet M., Bricard J., Frangin Y., Mauclair L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1366-1372.
- [15] Garreau L., Emond P., Belzung C., Guilloteau D., Frangin Y., Besnard J.-C., Chalon S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1997**, *282* (1), p. 467-474.
- [16] Emond P., Boazi M., Duchêne A., Chalon S., Besnard J.-C., Guilloteau D., Frangin Y., *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **1997**, *xxxix* (9), p. 757-772.
- [17] Neumeyer J.L., Wang S., Milius R.A., Baldwin R.M., Zea-Ponce Y., Hoffer P.B., Sybirskia E., Al-Tikriti M., Charney D.S., Malison R.T., Laruelle M., Innis R.B., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, p. 3144-3146.
- [18] Brücke T., Kornhuber J., Angelberger P., Asenbaum S., Frassine A., Podreka I., *J. Neural Transm.*, **1993**, *94*, p. 137-146.
- [19] Chalon S., Frangin Y., Guilloteau D., Caillet M., Guimbal C., Schmitt M.-H., Desplanches G., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., *Nucl. Med. Biol.*, **1990**, *17*(4), p. 389-395.
- [20] Frangin Y., Caillet M., Chalon S., Huguet F., Foulon C., Desplanches G., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **1990**, *xxviii*(12), p. 1363-1373.
- [21] Guilloteau D., Chalon S., Frangin Y., Pellevoisin C., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., *Circ. Métab. Cerv.*, **1991**, *8*, p. 259-269.
- [22] Pellevoisin C., Chalon S., Zouakia A., Dognon A.-M., Frangin Y., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., Guilloteau D., *Life Sci.*, **1993**, *52*(23), p. 1851-1860.
- [23] De Paulis T., Kumar Y., Johansson L., Råmsby S., Florvall L., Hall H., Angeby-Möller K., Ogren S., *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, p. 1263-1269.
- [24] De Paulis T., Kumar Y., Johansson L., Råmsby S., Hall H., Sällemark M., Angeby-Möller K., Ogren S., *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, p. 61-69.
- [25] Kung H.F., Kasliwal R., Pan S., Kung M.-P., Mach R.H., Guo Y.-Z., *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, p. 1039-1043.
- [26] Chalon S., Guimbal C., Guilloteau D., Mayo W., Huguet F., Schmitt M.-H., Desplanches G., Baulieu J.-L., Besnard J.-C., *Life Sci.*, **1990**, *47*(8), p. 729-734.
- [27] Baulieu J.-L., Guilloteau D., Chalon S., Markabi S., Gaymard B., Ribeiro-Barras M.J., Autret A., Besnard J.-C., *J. Méd. Nucl. Biophys.*, **1992**, *16*(1), p. 52-57.
- [28] Pellevoisin C., Guilloteau D., Baulieu J.-L., Loc'h C., Dognon A.-M., Mauclair L., Saccavini J.-C., Besnard J.-C., Chalon S., *Synapse*, **1996**, *24*, p. 79-86.
- [29] Tranquart F., Prunier-Levillion C., Guilloteau D., De Toffol B., Autret A., Besnard J.-C., Baulieu J.-L., *Méd. Nucl., Imag. Fonct. Métab.*, **1996**, *20*, p. 419-424.

## Compte rendu du 36e Congrès IUPAC

**Genève, 17 au 22 août 1997**

**C**e congrès de l'Union Internationale de Chimie pure et appliquée, organisé par la Nouvelle Société Chimique Suisse fut très intéressant.

Parmi les conférences, on signalera particulièrement :

- La métathèse des alcanes sur thallium attaché à une surface de silice, groupe Basset à Lyon (ISL-1).
- L'application remarquablement nouvelle de chimie combinatoire par Huc et Lehn à Strasbourg (BSL-6), où des inhibiteurs d'enzymes sont spontanément formés en proposant à un enzyme de fabriquer à partir d'un mélange de divers aldéhydes et diverses amines la base de Schiff la plus douée pour inhiber.
- L'analyse à l'échelle nanométrique par microscopie optique à champ proche (AIL-3), présentée par le groupe Zenobi de Zürich.
- La catalyse par le rhodium de la coupure de liaison C-C

en alpha d'un groupe carbonyle (OIL-4), par M. Murakami de Kyoto.

- Les transferts d'électron effectué par l'ADN à distance, très importants à la fois pour le dommage à l'ADN et la réparation de photodommage, présentés par Jacqueline Barton (BKL-3).
- Le mécanisme de l'oxydation biologique du méthane en méthanol par la méthane monooxygénase avec structure X (BKL-1), présenté par S.J. Lippard de Cambridge (États-Unis).
- La biologie chimique des réparations d'ADN (BKL-7), présentée par G.L. Verdine de Harvard, pour comprendre comment les enzymes de réparation sont capables de localiser une base aberrante dans 100 millions de congénères.
- L'orientation et la domestication du potentiel catalytique de la formation de produits naturels selon des biosynthèses modifiées (BKL-6), par C. Khosla, de Stanford (Californie).
- Ou encore un exposé passionnant sur l'auto-assemblage et la micro-fabrication, par G. M. Whitesides de Harvard (OKL-3).

Les participants à ce congrès sont à envier pour le traitement de faveur qu'ils ont reçu. On ne peut pas mentionner toutes les autres excellentes conférences et contributions qui étaient présentées.

**Marc Julia**