

Introduction générale

LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS	1
1. APPLICATIONS MÉDICALES	1
2. PRINCIPE GÉNÉRAL	2
3. AVANTAGES DE LA TEP	4
4. LES SYSTEMES DE DÉTECTION	5
5. ANALYSE DES IMAGES	7
6. QUANTIFICATION DES PROCESSUS BIOLOGIQUES	8
6.1. Des données brutes à la concentration absolue en traceur	8
6.2. De la concentration en traceur au paramètre physiologique	8
7. LES RADIOISOTOPES	9
7.1. Production	9
7.2. Critères de sélection des radioéléments pour l'exploration <i>in vivo</i>	11
<i>Demi-vie physique</i>	11
<i>Radiotoxicité</i>	12
<i>Pureté</i>	12
<i>La radioactivité spécifique (RAS)</i>	13
<i>Disponibilité liée au coût de production</i>	14
8. ASPECT DE LA RADIOSYNTÈSE	14
9. PURIFICATION	16
10. RADIOPHARMACIE	16
11. DOSIMÉTRIE	17
12. MÉTHODES DE MARQUAGE À L'AIDE DU FLUOR-18 : APPLICATION À LA RADIOSYNTÈSE DE LA 6-[¹⁸F]FLUORO-L-DOPA 7C	17
<i>La méthode électrophile</i>	18
<i>Substitution électrophile directe</i>	21

<i>Fluorodémétallation</i>	22
<i>Conclusion</i>	23
La méthode nucléophile	23
13. COMPOSÉS AROMATIQUES MARQUÉS AU FLUOR-18 PAR SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE	24
14. INTRODUCTION DES SYNTHONS AROMATIQUES DANS LES PEPTIDES ET PROTÉINES	28
BUT DU TRAVAIL	32

Partie I

I.1. BIBLIOGRAPHIE	33
I.1.1. INTRODUCTION	34
I.1.2. INTÉRÊTS DE CES RADIOTRACEURS EN TEP	34
I.1.2.1. La synthèse protéique	35
La 4-^{[18]F}fluoro-L-phénylalanine 7A	37
La 2-^{[18]F}fluoro-L-tyrosine 7B	37
I.1.2.2. Le système dopaminergique	38
Lieux de production des catécholamines	38
Métabolisme des catécholamines	40
<i>Biosynthèse</i>	41
<i>Sécrétion et stockage</i>	42
<i>Rôle de la dopamine</i>	43
La maladie de Parkinson	44
Etudes réalisées avec la 6-^{[18]F}fluoro-L-dopa 7C	45

I.1.3. RADIOSYNTHÈSE DES TRACEURS	46
I.1.4. MÉTHODES D'HALOGÉNATION ET D'ALKYLATION EMPLOYÉES	48
I.1.4.1. Synthèse de l'intermédiaire iodure 9	49
<i>Iodation réductrice à l'aide de diiodosilane</i>	50
<i>Iodation à l'aide d'acide iodhydrique gazeux</i>	51
I.1.4.2. Synthèse de l'intermédiaire chlorure 10	53
I.1.4.3. Synthèse de l'intermédiaire bromure 4	53
<i>A l'aide d'acide bromhydrique anhydre</i>	53
<i>A l'aide de bromure de thionyle</i>	54
<i>A l'aide de dibromotriphénylphosphorane</i>	55
<i>Inconvénients de ces méthodes bromation</i>	55
<i>A l'aide d'acide bromhydrique gazeux sur support solide</i>	55
I.1.4.4. Réactions d'alkylation	57
I.1.4.5. Comparatif des méthodes d'halogénéation	59
I.1.5. HALOGÉNATION RÉDUCTRICE DES ALDÉHYDES ARYLIQUES ET HALOGÉNATION DES ALCOOLS ARYLIQUES EN PHASE HOMOGÈNE	61
I.1.5.1. Bromation réductrice des aldéhydes aromatiques à l'aide de brome et de triméthylamine borane	62
I.1.5.2. Bromation réductrice des aldéhydes aromatiques par les dibromures d'alkylborane	64
I.1.5.3. Bromation des alcools à l'aide d'un mélange d'HMDS et de perbromure de pyridinium	66
I.1.5.4. Halogénéation des alcools à l'aide d'un mélange PPh ₃ /2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ)	67
I.1.6. RÉACTIFS SUR SUPPORTS	69
I.1.6.1. Les supports solides	70
<i>Avantages des réactifs sur support solide</i>	70
<i>Inconvénients des réactifs sur support solide</i>	71

I.1.6.2. Les supports solubles	71
<i>Avantages par rapport aux supports solides</i>	72
<i>Inconvénients par rapport aux supports solides</i>	72
I.1.6.3. Réactifs d'halogénéation des alcools sur support solide	73
<i>Bromure de phosphore III</i>	73
<i>Dibromure de triphénylphosphine</i>	74
<i>Triphénylphosphine supportée et tétrabromure de carbone</i>	75
<i>Bromure de sodium supporté sur argile K-10</i>	77
<i>Triphénylphosphine supportée sur ROMP-gel</i>	78
<i>Halosilane</i>	79
<i>Silicaphosphine (Silphos)</i>	80
I.1.6.4. Réactifs d'halogénéation des alcools sur support soluble	81
<i>Triphénylphosphine supportée et tétrachlorure de carbone</i>	81
<i>Diphénylphosphine sur polyéthylène</i>	82
I.2. RÉSULTATS ET DISCUSSION	83
I.2.1. INTRODUCTION	83
I.2.2. RADIOSYNTÈSE DES ACIDES A-AMINES	85
I.2.2.1. Automatisation de la radiosynthèse	85
I.2.2.2. Production des fluorures [¹⁸F]F⁻	87
I.2.2.3. Récupération des fluorures [¹⁸F]F⁻	87
I.2.2.4. Isolation des fluorures [¹⁸F]F⁻	88
I.2.2.5. Marquage du précurseur	89
I.2.2.6. Construction du composé radiopharmaceutique à partir du précurseur marqué	90
<i>Synthèse des bromure de [¹⁸F]fluoroaryle 4</i>	90
<i>Réaction d'alkylation par CTP</i>	91
<i>Hydrolyse des groupements protecteurs</i>	91

Nouveaux groupements protecteurs	92
Remarque	92
I.2.2.7. CLHP de purification et contrôle de qualité	93
I.2.3. BROMATION DE L'ALCOOL 4-[¹⁸F]FLUOROBENZYLIQUE 4 A L'AIDE D'ACIDE BROMHYDRIQUE GAZEUX	93
I.2.4. RECHERCHE D'UNE AUTRE PHASE POUR LA SEQUENCE FIXATION-REDUCTION-ELUTION	95
I.2.4.1. Introduction	95
I.2.4.2. Méthode de travail	96
I.2.4.3. Cartouche Sep-Pak™	97
I.2.4.4. Cartouche SPEC®	98
I.2.4.5. Cartouche OASIS®	100
Essai manuel de fixation	101
Essai automatique de la séquence fixation-réduction-élution	102
Recherche du volume de dilution optimal	104
Mise au point de la séquence réduction-élution	106
<i>Mise au point du volume de la solution réductrice</i>	106
<i>Mise au point du volume de rinçage à l'eau</i>	106
<i>Mise au point du volume d'élution</i>	107
<i>Recherche d'un desséchant adapté aux alcools</i>	108
Résumé	108
Adaptation à d'autres cartouches OASIS®	109
Transposition de la séquence pour le 2-[¹⁸F]fluoro-4-méthoxybenzaldéhyde 2B et le 6-[¹⁸F]fluoro-3,4-diméthoxybenzaldéhyde 2C	110
Conclusion	111

I.2.5. RECHERCHE D'UN AGENT DE BROMATION EN PHASE HOMOGENE	112
I.2.5.1. Bromation réductrice des aldéhydes aromatiques à l'aide de brome et de triméthylamine borane	112
<i>Synthèse non radioactive</i>	112
I.2.5.2. Bromation réductrice des aldéhydes aromatiques par les dibromures d'alkylborane	114
<i>Synthèse du complexe de diméthylsulfure et de dibromure d'isopinocampylborane 11</i>	114
<i>Bromation réductrice du 4-fluorobenzaldéhyde</i>	115
<i>Bromation de l'alcool 4-fluorobenzyle</i>	117
<i>Purification du bromure de 4-fluorobenzyle</i>	117
<i>Essais de bromation réductrice en cartouche</i>	117
<i>Radiosynthèse</i>	118
<i>Réaction d'alkylation par CTP</i>	120
<i>Détermination des conditions de purification du bromure de 4-[¹⁸F]fluorobenzyle 4A</i>	121
<i>Conclusion</i>	122
I.2.6. RECHERCHE D'UN AGENT DE BROMATION SUR SUPPORT SOLIDE	123
I.2.6.1. Bromation à l'aide de bromure de phosphore III supporté sur polymère	123
<i>Synthèse du bromure de phosphore III supporté</i>	123
<i>Essai de bromation de l'alcool 4-fluorobenzyle</i>	123
I.2.6.2. Bromation à l'aide de bromure de N-pipéridinoammoniumméthylpolystyrène 12	124
<i>Introduction</i>	124
<i>Synthèse du réactif supporté 12</i>	125
<i>Mise au point de la substitution nucléophile des alcools</i>	126
<i>A partir de l'alcool 4-fluorobenzyle</i>	126
<i>A partir de l'alcool 2-fluoro-4-benzyloxybenzyle</i>	128
<i>Stabilité du du réactif supporté 12</i>	129

Recyclage de la résine	129
Mesure de la capacité de la résine	129
Bromation de l'alcool 4-[¹⁸F]fluorobenzyle 3A	131
<i>Résine-HBr 12 en suspension</i>	131
<i>Filtration de la résine-HBr 12</i>	133
<i>Alkylation par CTP</i>	135
<i>Résine-HBr 12 en cartouche</i>	136
Bromation de l'alcool 2-[¹⁸F]fluoro-4-méthoxybenzyle 3B	138
<i>Filtration de la résine-HBr</i>	139
<i>Alkylation par CTP</i>	139
<i>Synthèse de la 2-[¹⁸F]fluoro-L-tyrosine</i>	140
Bromation de l'alcool 2-[¹⁸F]fluoro-4-benzyloxybenzyle	141
Bromation de l'alcool 6-[¹⁸F]fluoro-3,4-diméthoxybenzyle 3C	141
Conclusion	142
I.2.7. RECHERCHE D'UN AGENT DE BROMATION SUR SUPPORT SOLUBLE	142
I.2.7.1. Introduction	142
<i>Remarque</i>	145
I.2.7.2. En passant par le dimésylate-PEG 14	145
I.2.7.3. En passant par le ditosylate-PEG 15	146
I.2.7.4. En passant par le dibromo-PEG 16	148
<i>Synthèse du dérivé dibromo-PEG 16</i>	149
<i>Synthèse du bromure d'ammonium quaternaire-PEG 21</i>	152
<i>Bromation de l'alcool 4-fluorobenzyle à l'aide du bromure d'ammonium quaternaire-PEG 21</i>	153
I.2.7.5. En passant par le diacétaldéhyde-PEG 18	155
<i>Synthèse du dérivé diacétaldéhydediéthylacétal-PEG 17</i>	155
<i>Synthèse du dérivé tétraalkyldiamino-PEG 22</i>	156
Conclusion	159

1.2.7.6. En passant par le phtalimido 19	160
<i>La réaction de Mitsunobu</i>	161
<i>La réaction de Gabriel</i>	163
<i>Quaternisation du dérivé amine 1°</i>	163
<i>Effet de l'acide bromhydrique gazeux sur les dérivés PEG</i>	166
<i>Alkylation de l'amine : la réaction d'Eschweiler-Clarke</i>	167
<i>Quaternisation du dérivé amine tertiaire 22</i>	169
<i>Bromation de l'alcool 4-fluorobenzyle à l'aide du réactif sur support soluble 23</i>	170
<i>Conclusions</i>	171
1.2.7.7. Bromation de l'alcool 4-¹⁸F]fluorobenzyle 3A	171
<i>Avec le dérivé bromure de tétraméthylammonium-PEG 23</i>	172
<i>PEG traité à l'HBr gazeux</i>	174
<i>Conclusions</i>	174
1.2.8. MODIFICATION DU GROUPEMENT PARTANT	175
1.2.8.1. Introduction	175
1.2.8.2. Synthèse du tosylate de 4-fluorobenzyle	176
<i>En présence de pyridine comme base et comme solvant</i>	176
<i>En présence de pyridine comme base et de chloroforme comme solvant</i>	177
<i>En présence d'hydroxyde de sodium comme base et d'eau comme solvant</i>	177
<i>En présence de Me₂N(CH₂)_nNMe₂ comme base</i>	178
<i>En présence de pyridine comme base et comme solvant à -10°C</i>	179
<i>Essai de l'alkylation par CTP à partir du tosylate</i>	180
<i>Conclusion</i>	180
1.2.8.3. Synthèse du mésylate de 4-fluorobenzyle	181
<i>En présence d'une base supportée</i>	181
<i>En présence de triéthylamine</i>	182
<i>Conclusion</i>	183

I.2.8.4. Conclusions	183
I.3. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	184
I.3.1. CONCLUSIONS	184
I.3.1.1. Première amélioration : l'étape fixation-réduction- élution sur cartouche	184
I.3.1.2. Deuxième amélioration : l'étape de bromation	186
<i>Pureté chimique</i>	189
<i>Température</i>	189
<i>Rendements de l'étape</i>	190
<i>Rendements de la synthèse</i>	190
<i>Automatisation</i>	191
<i>Alkylation</i>	191
<i>Temps de synthèse</i>	192
<i>Conclusions</i>	192
I.3.1.4. Essai de modification du groupement partant	193
I.3.2. PERSPECTIVES	193
I.4. MATERIEL ET METHODES	195
I.4.1. GENERALITES	195
I.4.2. METHODE DE RADIOSYNTHESE DES ACIDES A-AMINES	196
I.4.2.1. Initialisation	197
I.4.2.2. Récupération des fluorures [^{18}F] F^- et de l'eau $^{18}\text{O}^-$ enrichie (S1)	197
I.4.2.3. Isolation des fluorures [^{18}F] F^- (S1)	197
I.4.2.4. Préparation du complexe [K222] $^+ 18\text{F}^-$ (S1)	197

I.4.2.5. Réaction de marquage (S1)	198
I.4.2.6. Pré-purification (S2)	199
I.4.2.7. Réaction de réduction (S2)	199
I.4.2.8. Réaction de bromation (S2)	200
I.4.2.9. Réaction d'alkylation	201
I.4.2.10. Hydrolyse des groupements protecteurs	202
I.4.2.11. CLHP de purification	202
I.4.2.12. Réaction de bromation à l'aide d'HBr gazeux	203
I.4.3. BROMATION RÉDUCTRICE DES ALDÉHYDES EN PHASE HOMOGENE	203
I.4.3.1 Bromation réductrice du 4-fluorobenzaldéhyde à l'aide de brome et de triméthylamine borane	203
I.4.3.2. Bromation réductrice du 4-fluorobenzaldéhyde par le complexe de diméthylsulfure et de dibromure d'isopinocampylborane 11	204
<i>Synthèse du complexe de diméthylsulfure et de dibromure d'isopinocampylborane 11</i>	204
<i>Bromation réductrice du 4-fluorobenzaldéhyde</i>	205
<i>Bromation réductrice du 4-[¹⁸F]fluorobenzaldéhyde 2A</i>	205
I.4.4. BROMATION DES ALCOOLS ARYLIQUES A L'AIDE DE RÉACTIFS SUR SUPPORT SOLIDE	206
I.4.4.1. Bromation à l'aide bromure de phosphore III supporté sur polymère	206
<i>Synthèse du bromure de phosphore III supporté</i>	206
<i>Bromation de l'alcool 4-fluorobenzylique</i>	206
I.4.4.2. Bromation à l'aide de bromure de N-pipéridinoammoniumméthylpolystyrène 12	207
<i>Synthèse du bromure de N-pipéridinoammoniumméthylpolystyrène 12</i>	207
<i>Détermination de la capacité du bromure de N-pipéridinoammoniumméthylpolystyrène 12 par gravimétrie</i>	207

Recyclage du bromure de N-pipéridinoammoniumméthylpolystyrène 12	208
Bromation de l'alcool 4-fluorobenzyle et de l'alcool 2-fluoro-4-benzyloxybenzyle	208
Bromation de l'alcool 4-[¹⁸F]fluorobenzyle 3A, de l'alcool 2-[¹⁸F]fluoro-4-méthoxybenzyle 3B, de l'alcool 2-[¹⁸F]fluoro-4-benzyloxybenzyle et de l'alcool 6-[¹⁸F]fluoro-3,4-diméthoxybenzyle 2C	209
I.4.5. BROMATION DES ALCOOLS ARYLIQUES A L'AIDE DE RÉACTIFS SUR SUPPORT SOLUBLE	210
I.4.5.1. Synthèse du dimésylate-PEG 14	210
I.4.5.2. Synthèse du ditosylate-PEG 15	211
I.4.5.3. Synthèse du dibromo-PEG 16	212
I.4.5.4. En passant par le diacétaldéhyde-PEG 18	213
Synthèse du dérivé diacétaldéhydediéthylacétale-PEG 17	213
Déprotection du dérivé diacétaldéhydediéthylacétale-PEG 17	214
Synthèse du tétraméthyl-diamino-PEG 22 : amination réductrice	215
I.4.5.5. En passant par le phtalimido 19	216
Synthèse du diphtalimido-PEG 19 : la réaction de Mitsunobu	216
Synthèse du diamino-PEG 20 : la réaction de Gabriel	217
Synthèse du tétraméthyl-diamino-PEG 22 : la réaction d'Eschweiler-Clarke	218
Synthèse du bromure de tétraméthyl-diammonium-PEG 23	219
I.4.6. SYNTHÈSE DU TOSYLATE DE 4-FLUOROBENZYLE	219

Partie II

II.1. BIBLIOGRAPHIE	221
----------------------------	-----

II.1.1. LA « CLICK CHEMISTRY »	221
II.1.2. SYNTHÈSE DE L'AZOTURE	222
II.1.3. SYNTHÈSE DU TRIAZOLE : CYCLOADDITION	225
II.1.3.1. La réaction de Huisgen	225
II.1.3.2. Contrôle de la régiosélectivité	226
II.1.3.3. Méthodes de la littérature pour le couplage catalysé par le Cu(I)	230
II.1.3.4. Préparation de [¹⁸F]peptides par cycloaddition catalysée par le Cu(I)	233
II.2. BUT DE LA PARTIE II	235
II.3. RÉSULTATS ET DISCUSSION	237
II.3.1. SYNTHÈSE DE LA PEPA 25	237
II.3.2. SYNTHÈSE DE L'AZOTURE DE 4-FLUOROBENZYLE	238
II.3.2.1. Mise au point	238
II.3.2.2. Synthèse radioactive de l'azoture de 4-¹⁸Ffluorobenzyle 24	241
II.3.3. SYNTHÈSE DU TRIAZOLE	242
II.3.3.1. Mise au point à l'aide du phénylacétylène	242
II.3.3.2. Mise au point du couplage à l'aide de la pEPA protégée	244
II.3.3.3. Mise au point du couplage à l'aide de la pEPA	246
II.3.3.4. Couplage en synthèse radioactive à partir du phénylacétylène	246
II.3.3.5. Couplage en synthèse radioactive à partir de la pEPA protégée 26	247

II.4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	248
II.4.1. CONCLUSIONS	248
II.4.2. PERSPECTIVES	249
II.5. MATERIEL ET MÉTHODES	250
II.5.1. GÉNÉRALITES	250
II.5.2. SYNTHÈSE DES RÉFÉRENCES FROIDES	251
II.5.2.1. Synthèse de l'azoture de 4-fluorobenzyle	251
II.5.2.2. Synthèse du 1-(4-fluorobenzyle)-4-phényltriazone	252
II.5.2.3. Synthèse du 1-(4-fluorobenzyle)-4-(4-phénylalanine)triazone protégé	252
II.5.2.4. Synthèse du 1-(4-fluorobenzyle)-4-(4-phénylalanine)triazone	253
II.5.3. RADIOSYNTHÈSES	254
II.5.3.1. Synthèse de l'azoture de 4-[¹⁸F]fluorobenzyle 23	254
II.5.3.2. Synthèse du 1-(4-[¹⁸F]fluorobenzyle)-4-phényltriazone	255
II.5.3.3. Synthèse du 1-(4-[¹⁸F]fluorobenzyle)-4-(4-phénylalanine)triazone protégé 28	256
<i>Références bibliographiques</i>	257
<i>Summary</i>	273
