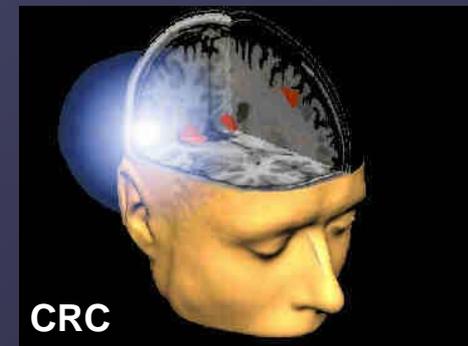
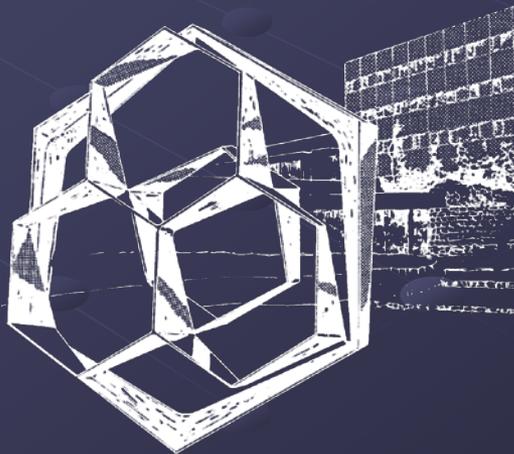


UNIVERSITE DE LIEGE
Faculté des Sciences

Centre de Recherches du Cyclotron
Professeur A. LUXEN

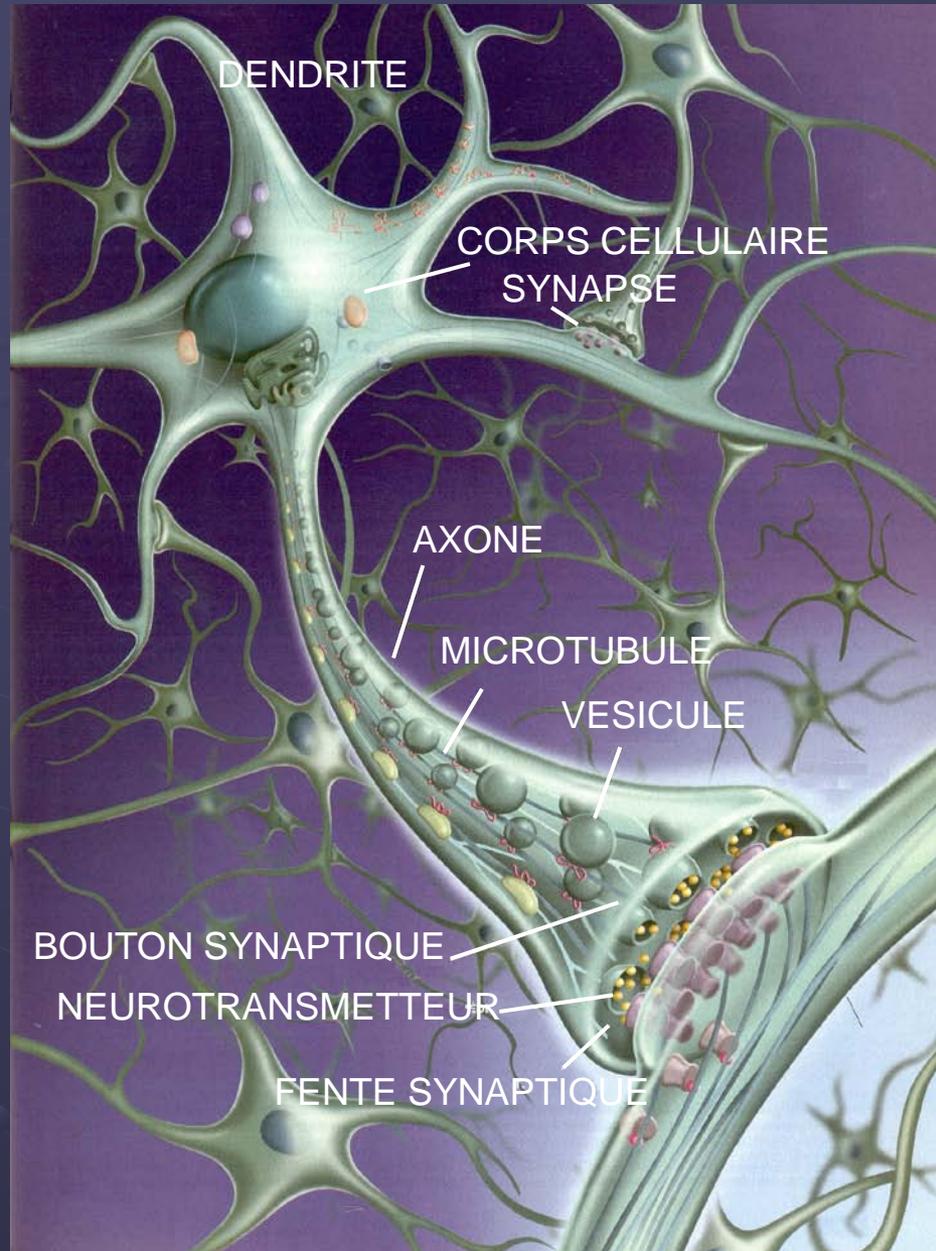


DEVELOPPEMENT D'INHIBITEURS SELECTIFS DE LA TRYPTOPHANE HYDROXYLASE

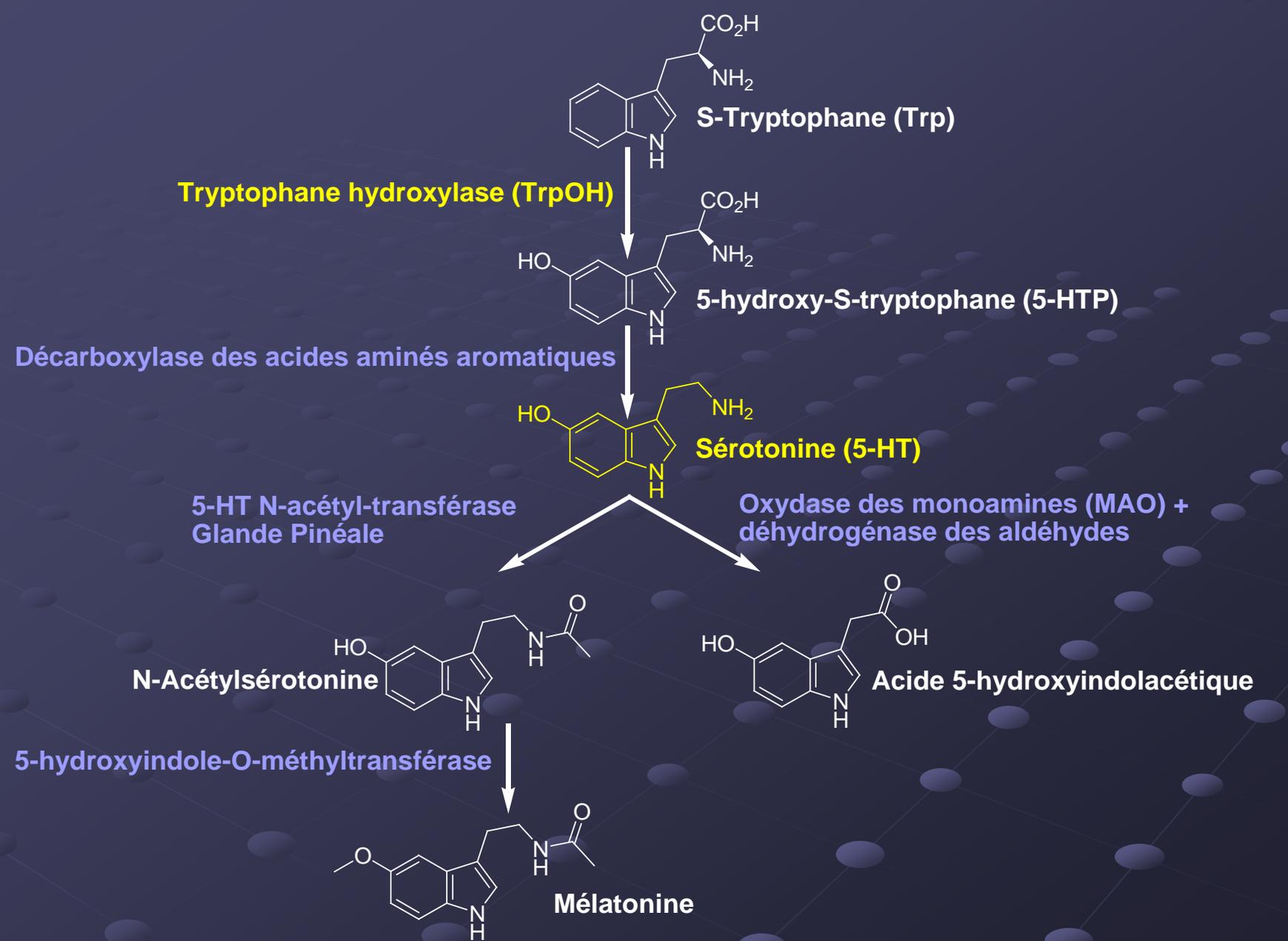


présenté par Fabrice GIACOMELLI

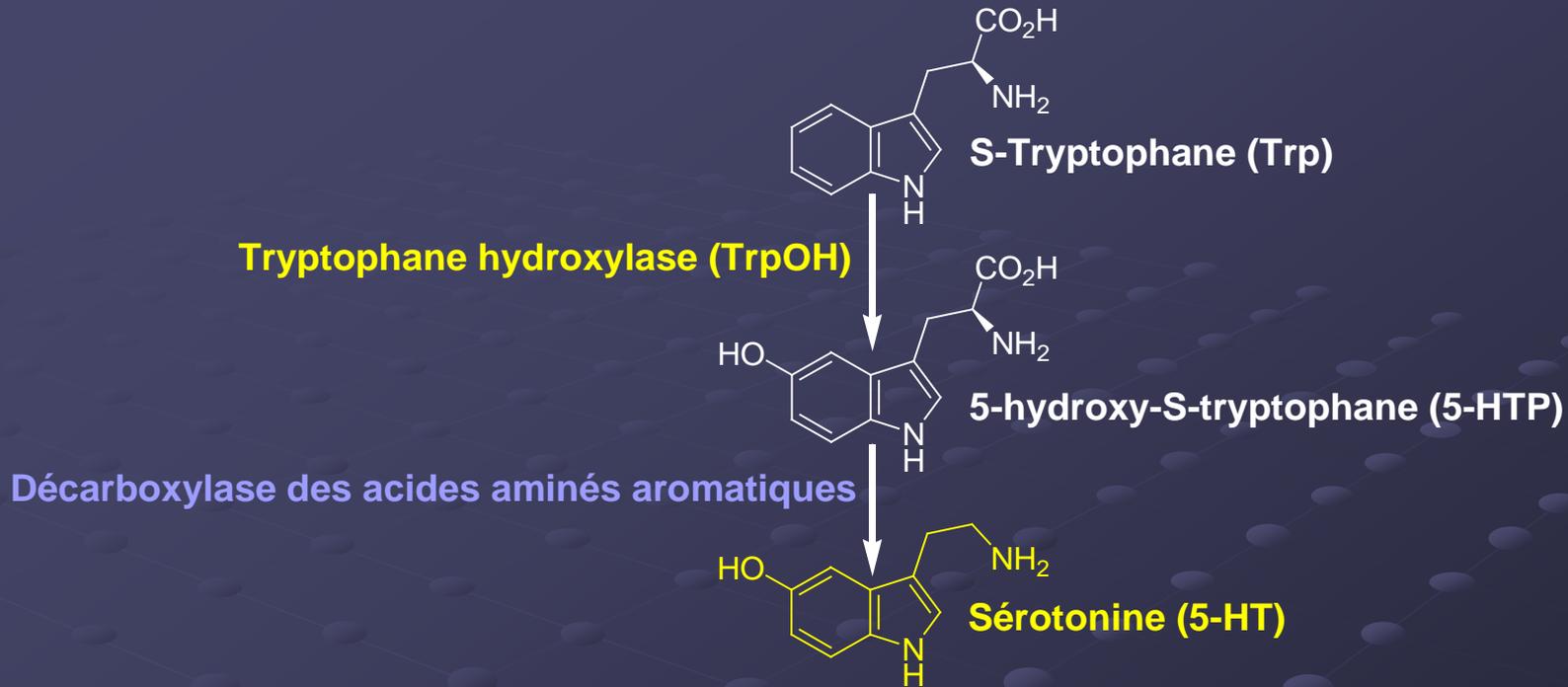
INTRODUCTION : LES NEUROTRANSMETTEURS



INTRODUCTION : LE SYSTEME SEROTONINERGIQUE

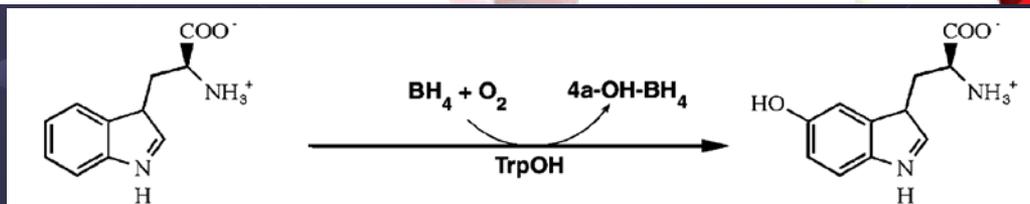
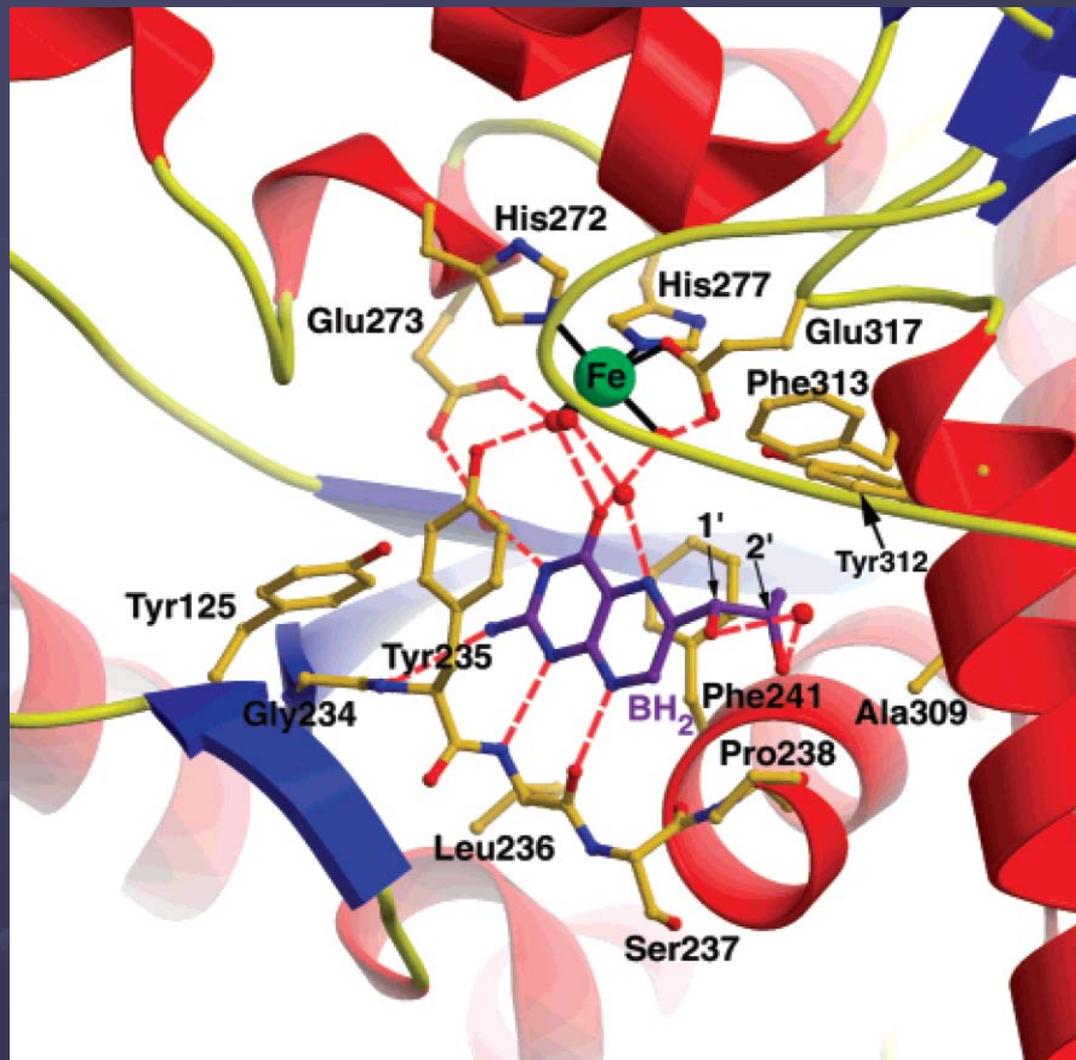


INTRODUCTION : IMAGERIE DE LA 5-HT

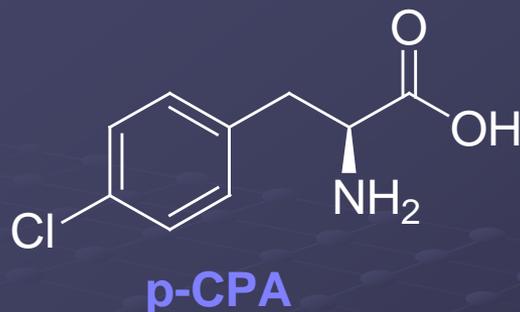


- Utilisation d'un traceur capable de suivre la métabolisation du Trp en 5-HT
- Utilisation d'un inhibiteur de la TrpOH

INTRODUCTION : LA TrpOH

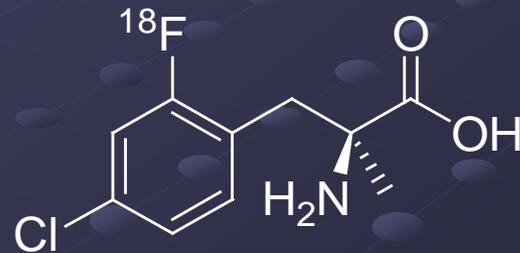
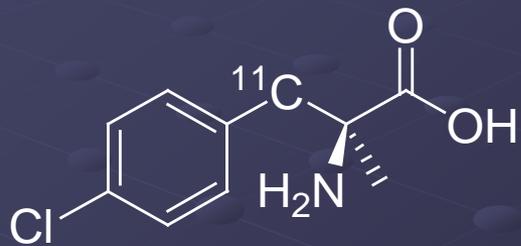
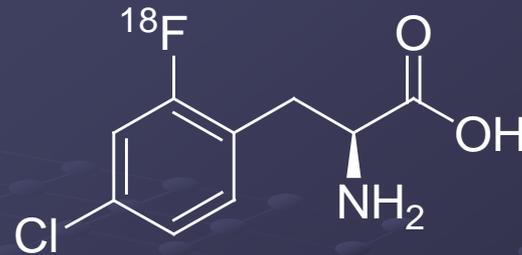
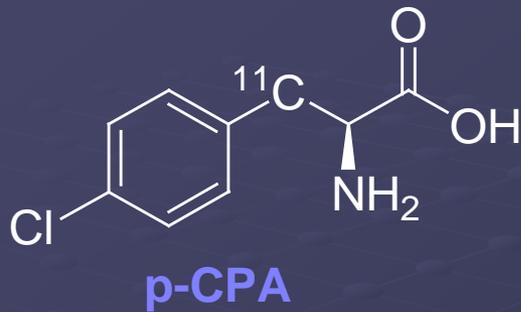


Introduction



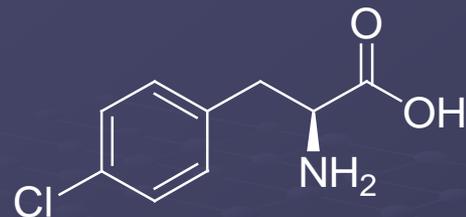
- Inhibiteur « relativement » sélectif à faible dose
- Inhibiteur irréversible *in vivo* et *in vitro*
- Perte de sélectivité à forte dose
- Injection 24 à 48H avant l'étude
- Mécanisme non déterminé

Introduction

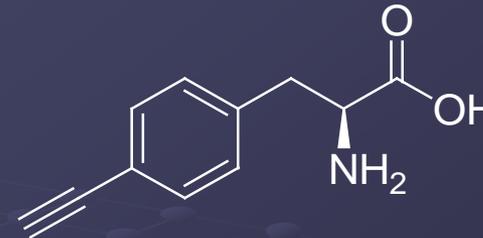


➤ **MANQUE DE SPECIFICITE POUR IMAGERIE TEP**

Introduction



p-CPA



p-EPA

➤ ϵ^-

3.04

3.29

➤ σ (Hammett)

0.227

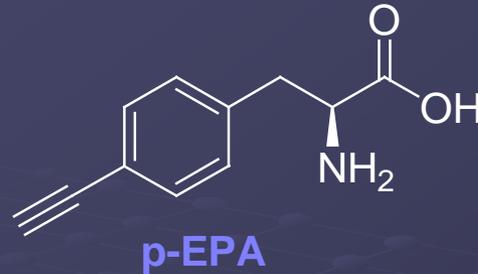
0.233

Mais...

➤ **Encombrement stérique**

➤ **Van der Waals, hydrophobicité et liaisons H**

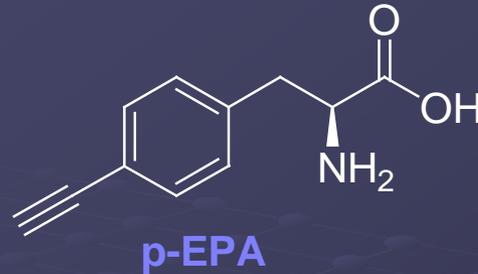
Introduction



Résultats *in vitro*

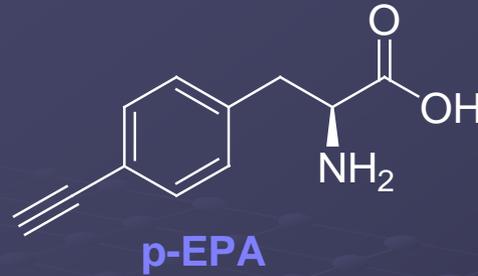
- **Faible inhibition de la TyrOH**
- **Aucune inhibition de la Tyrosinase et de la PheOH**
- **Faible affinité avec les récepteurs 5-HT**
- **Pas d'influence sur le transport de la 5-HT**
- **Effet réversible (72H)**
- **Diminution de l'activité de la TrpOH de 95% avec une injection à 30 mg/Kg**

Introduction



- **Inhibiteur de la TrpOH puissant, sélectif et réversible**
- **Outil intéressant pour étudier le rôle de la 5-HT (physiologique et comportemental)**

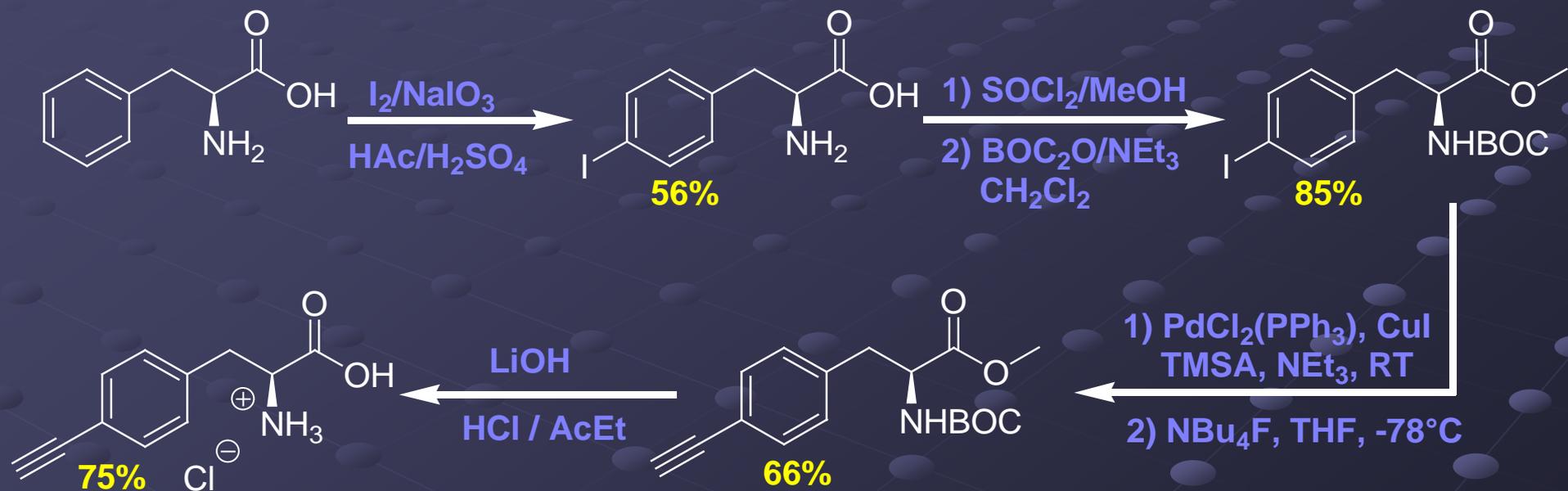
But du travail



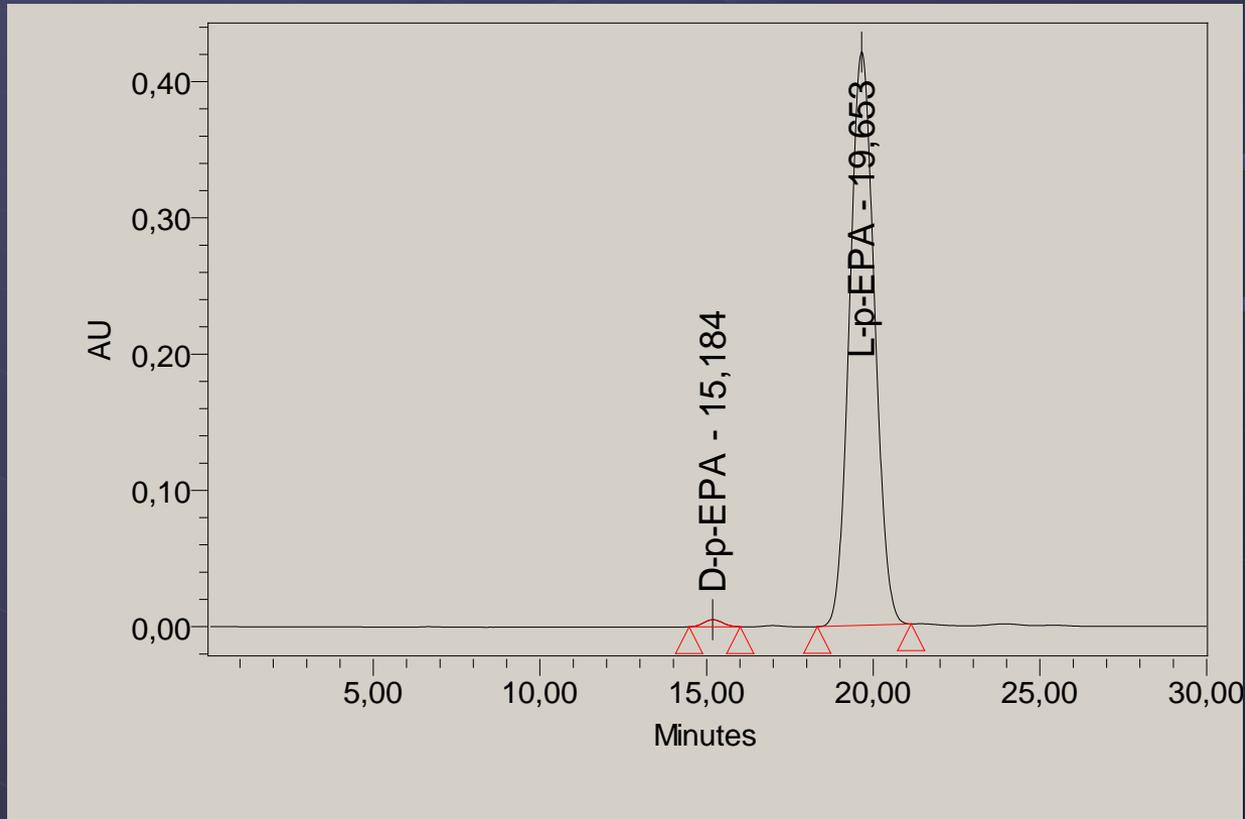
- Synthétiser la p-EPA afin d'évaluer ses propriétés *in vivo*
- Réaliser une « pharmacomodulation » de la p-EPA

Résultats et discussion : synthèse de la p-EPA

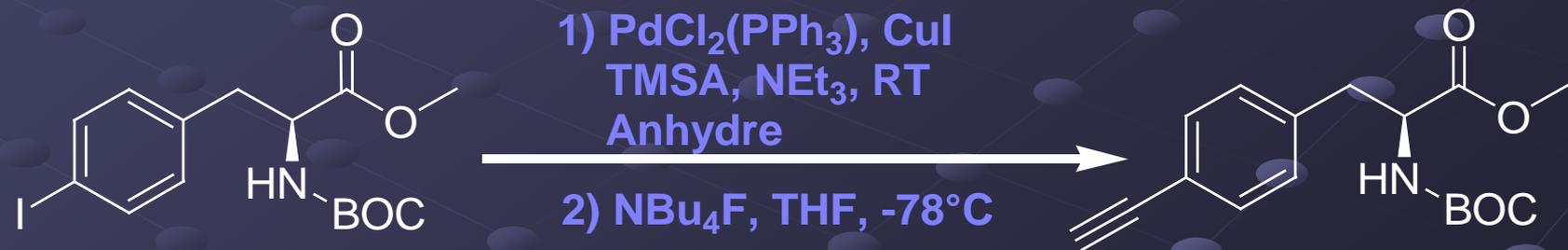
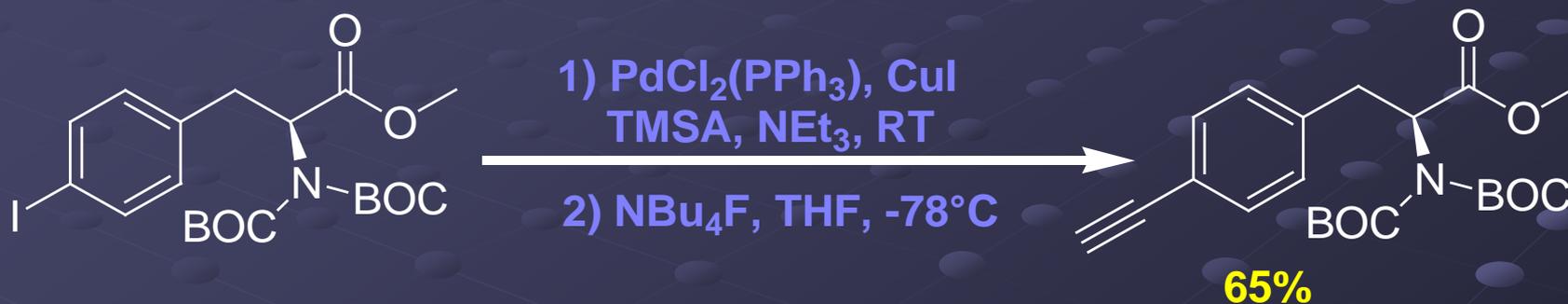
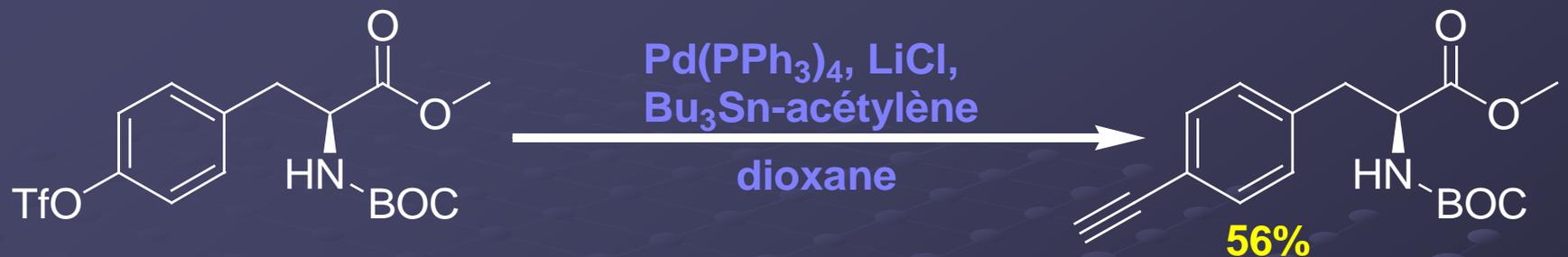
Synthèse décrite par Kayser

**PROBLEMES DE RACEMISATIONS**

Résultats et discussion : synthèse de la p-EPA

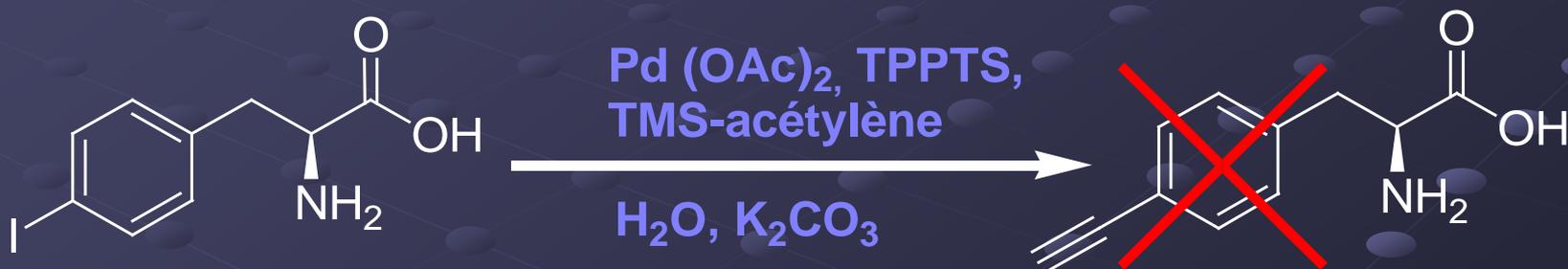
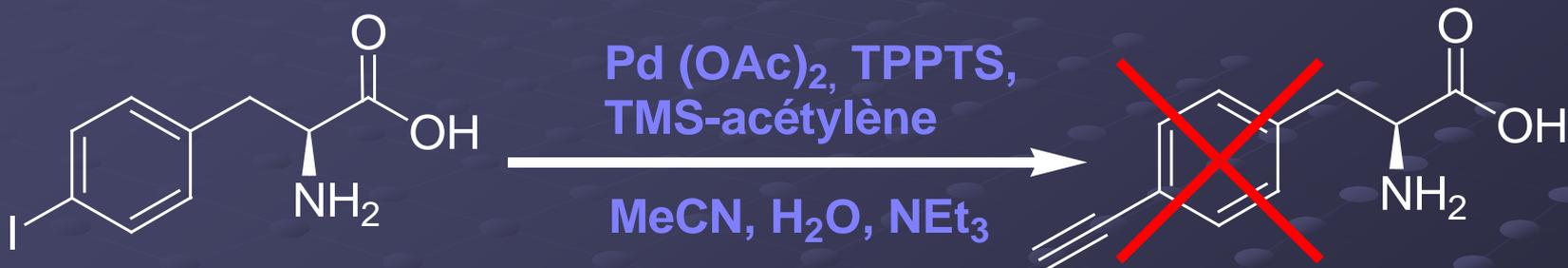


Résultats et discussion : synthèse de la p-EPA

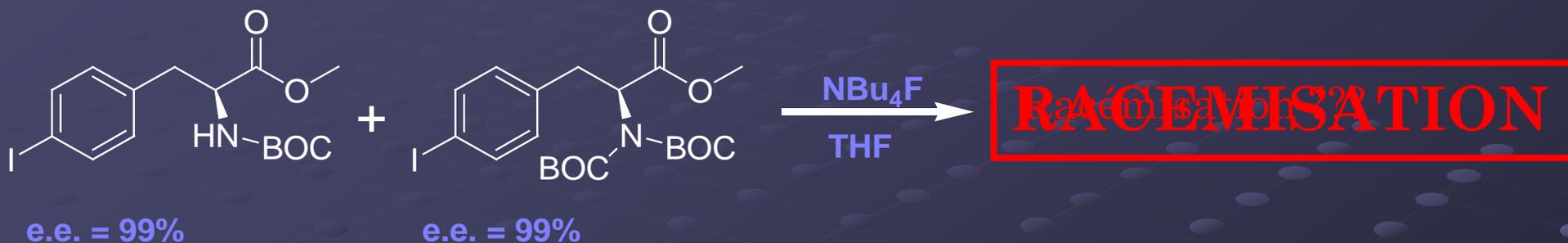


PROBLEMES DE RACEMISATIONS

Résultats et discussion : synthèse de la p-EPA



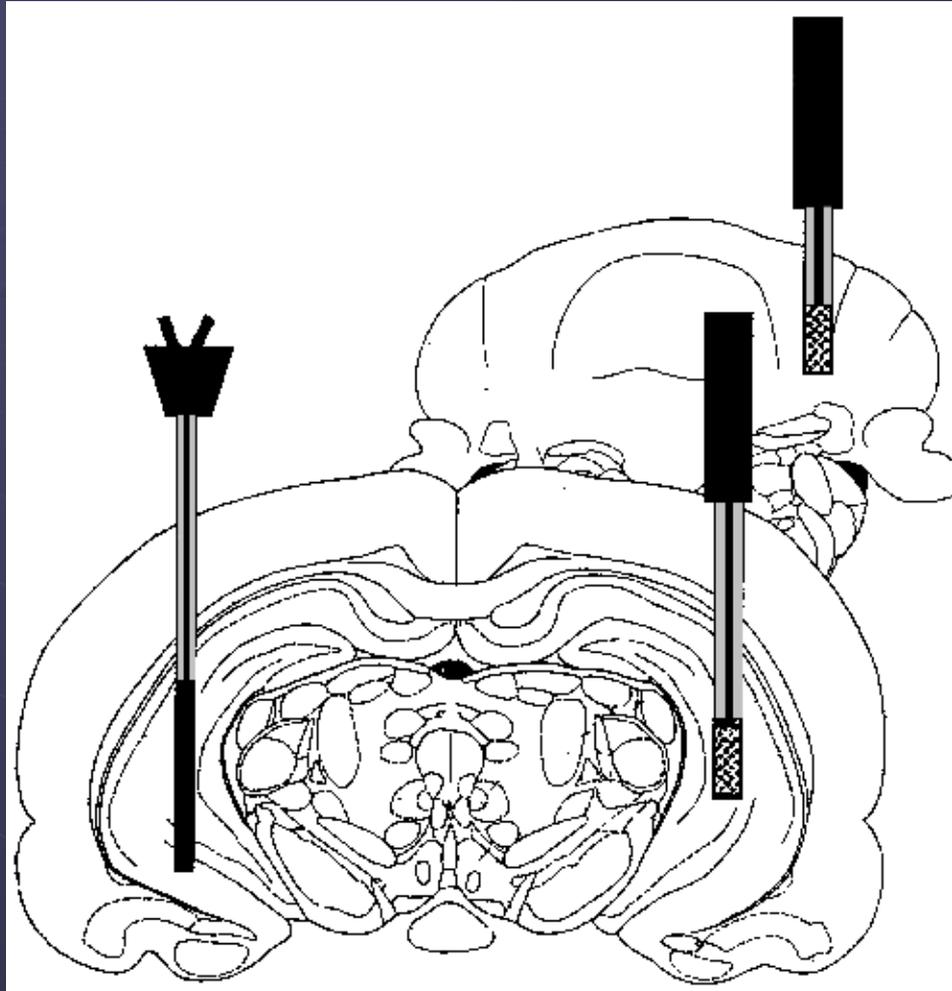
Résultats et discussion : synthèse de la p-EPA



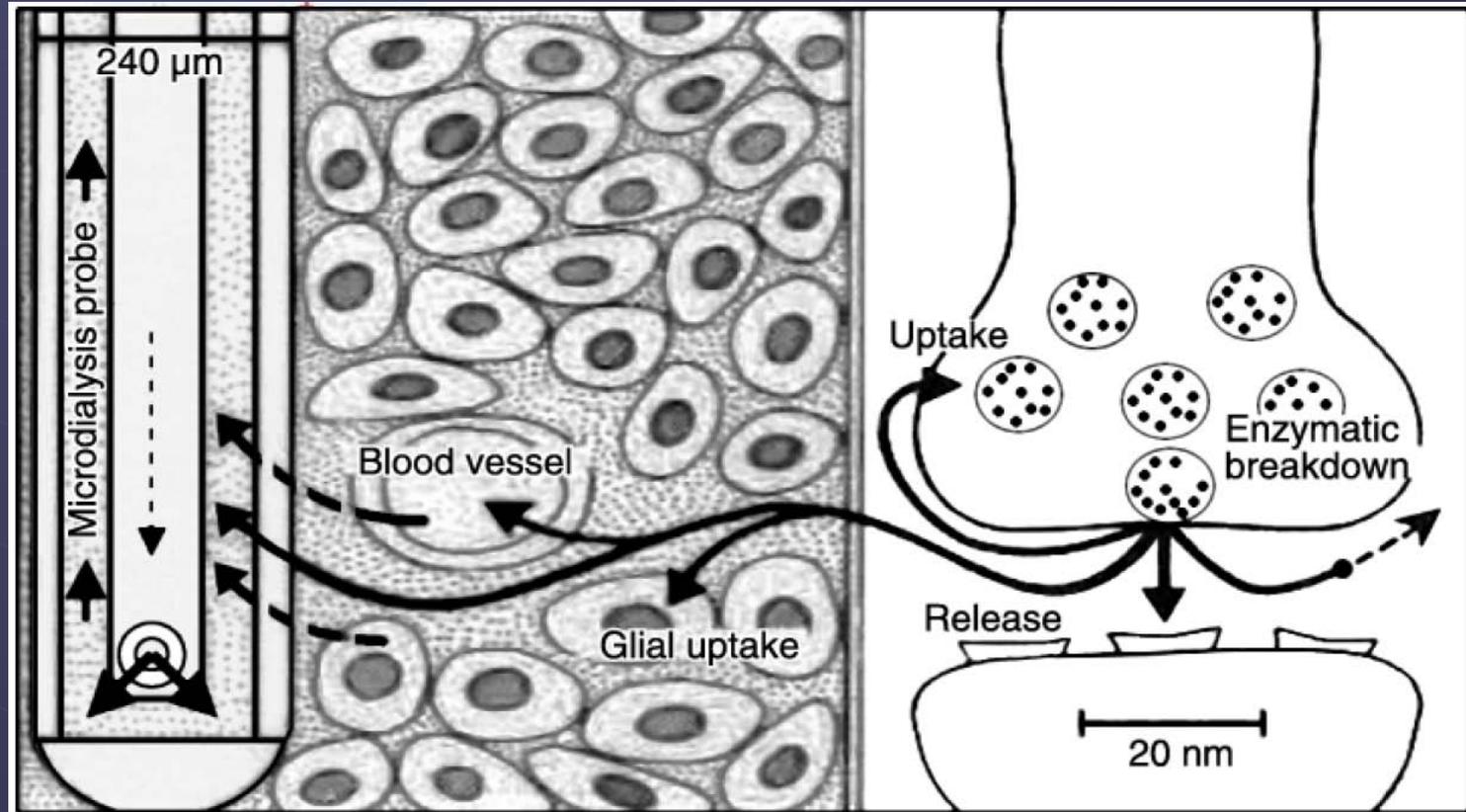
➤ Dans les conditions de Kayser (50 mmol) : RACEMISATION

➤ A une concentration de 5 mmol : e.e. > 98%

Résultats et discussion : études *in vivo*

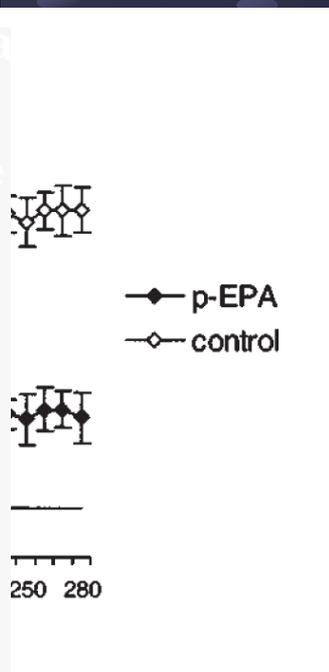
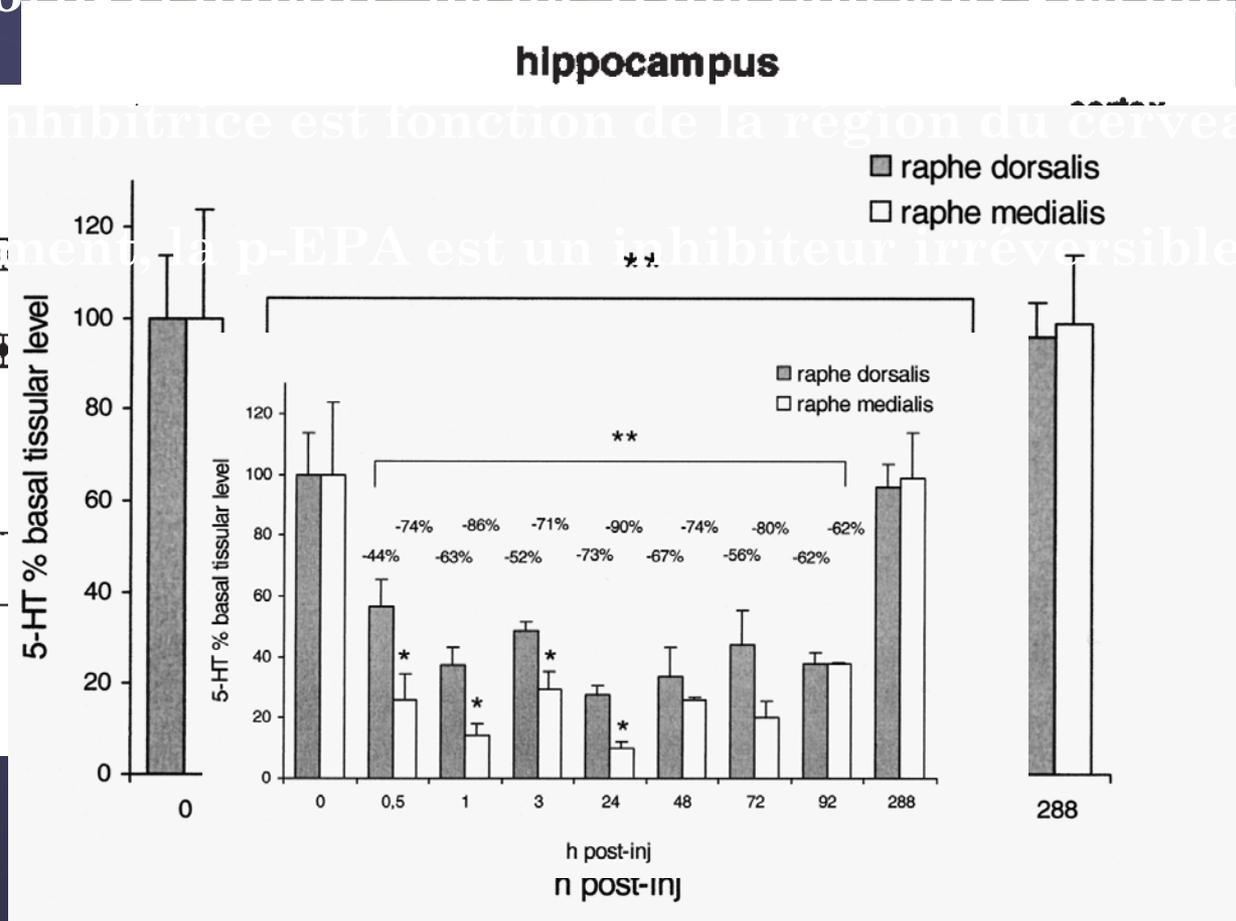
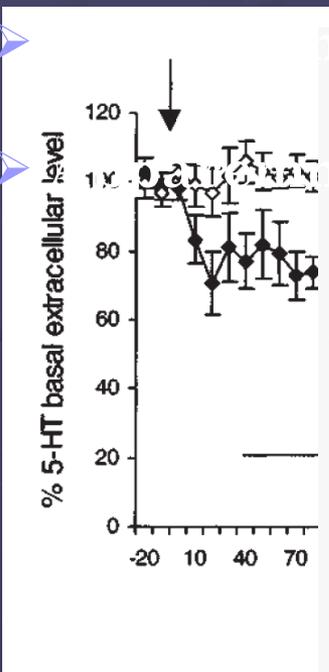


Résultats et discussion : études *in vivo*



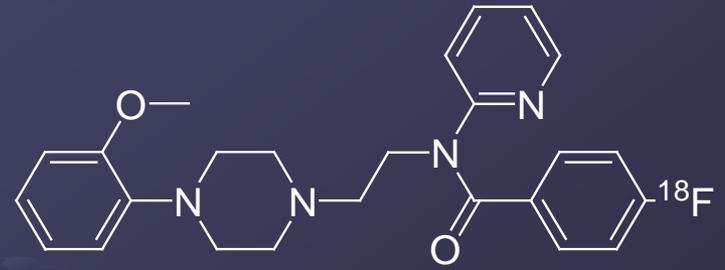
Résultats et discussion : études *in vivo*

- Dans les terminaisons neuronales, réduction de 5-HT de plus 80% après 24 heures avec une injection de 5 mg/Kg ip.
- Dans le corps cellulaire même réduction après 30 min.

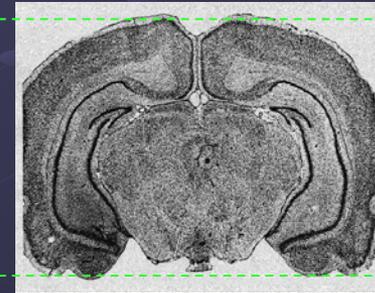


Résultats et discussion : études *in vivo*

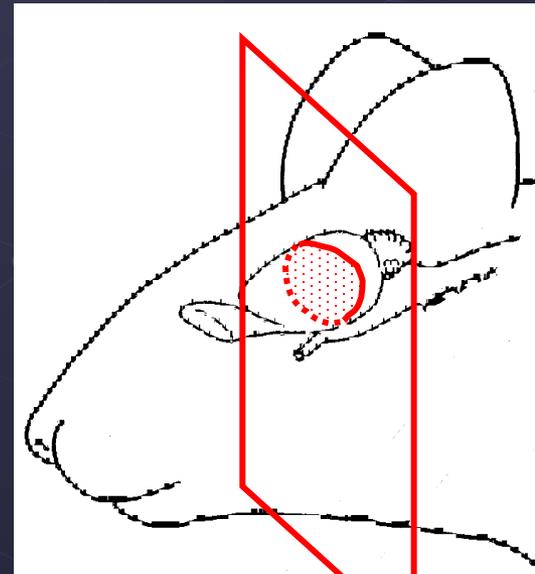
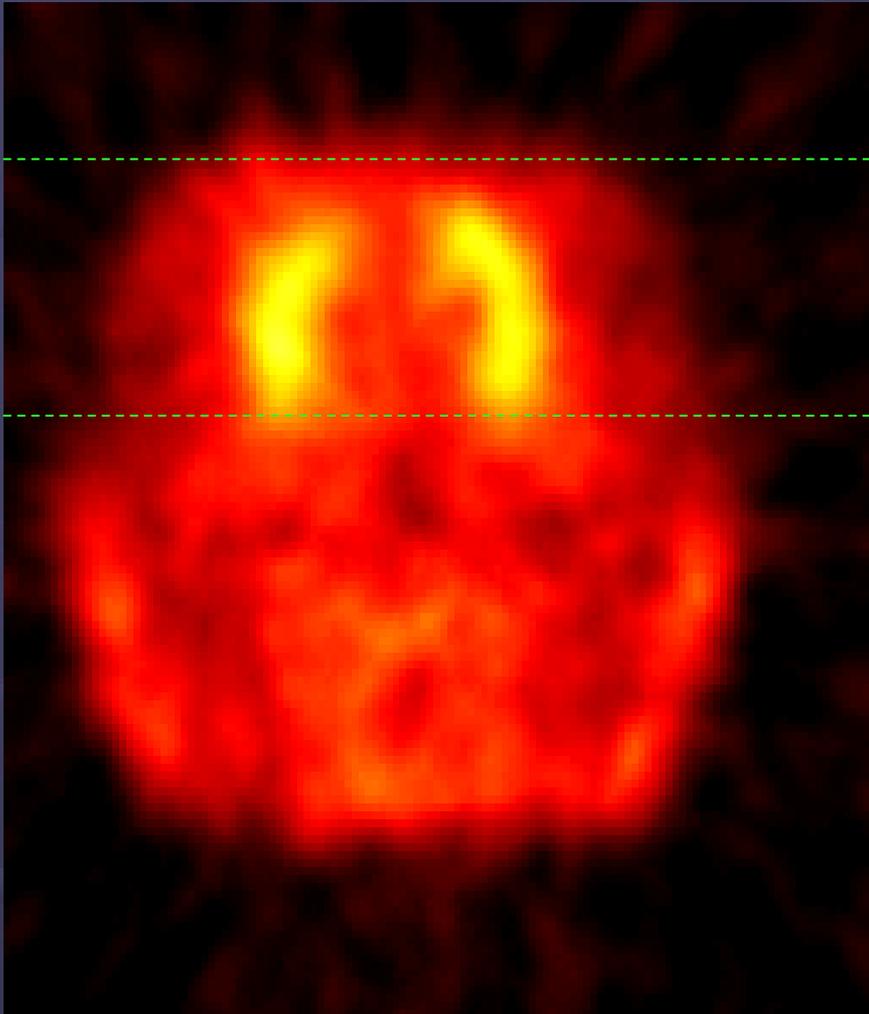
^{18}F -MPPF



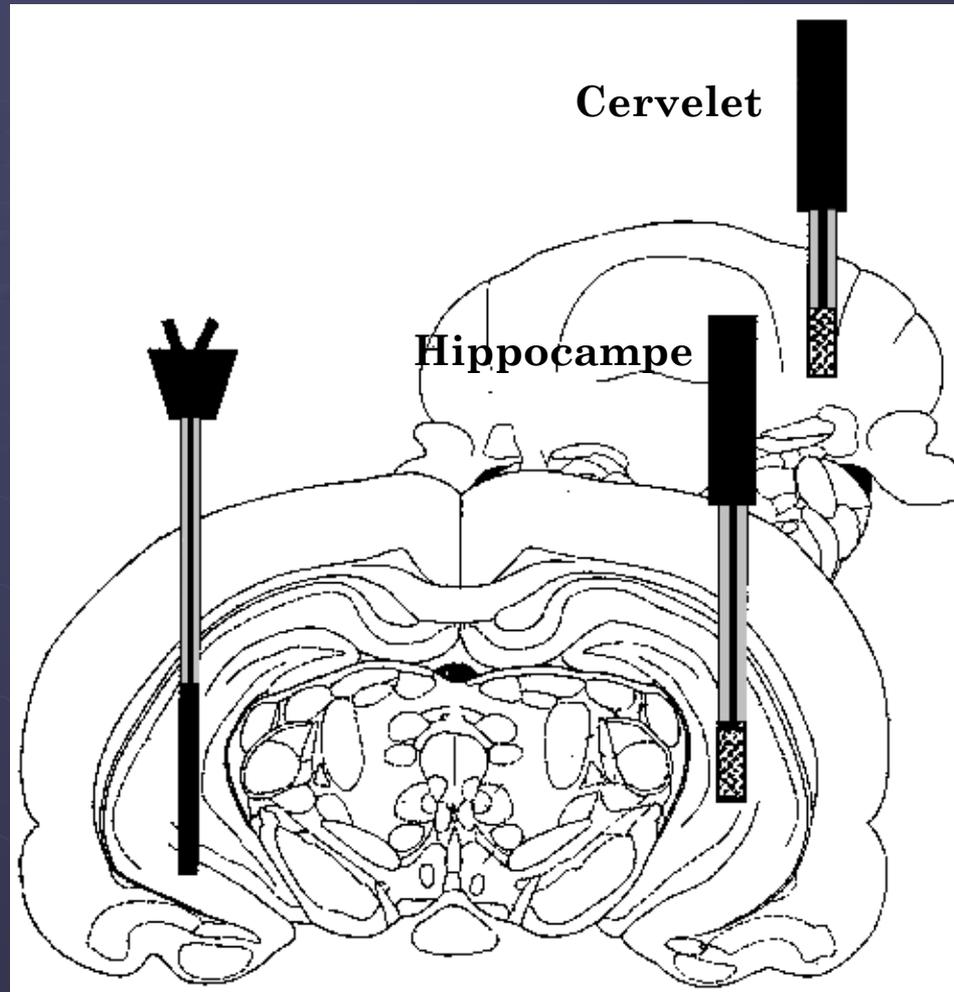
15 mm



10 mm

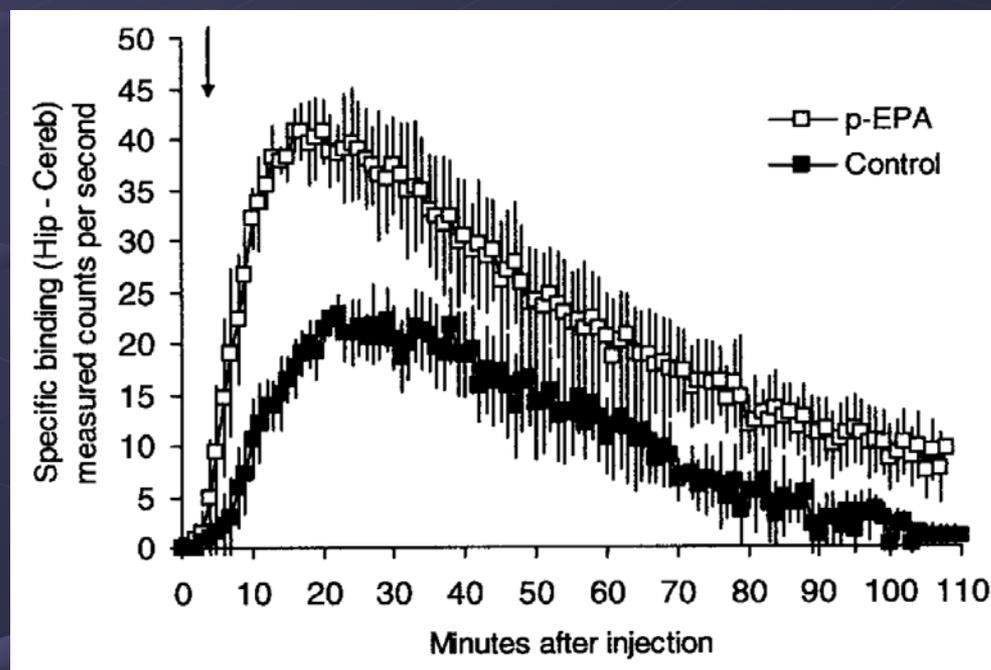


Résultats et discussion : études *in vivo*



Résultats et discussion : études *in vivo*

- On observe une augmentation de la liaison spécifique du ^{18}F -MPPF après une injection de p-EPA
- Le ^{18}F -MPPF est un outil intéressant pour « monitorer » une augmentation ou une diminution de la 5-HT



Résultats et discussion : études *in vivo*

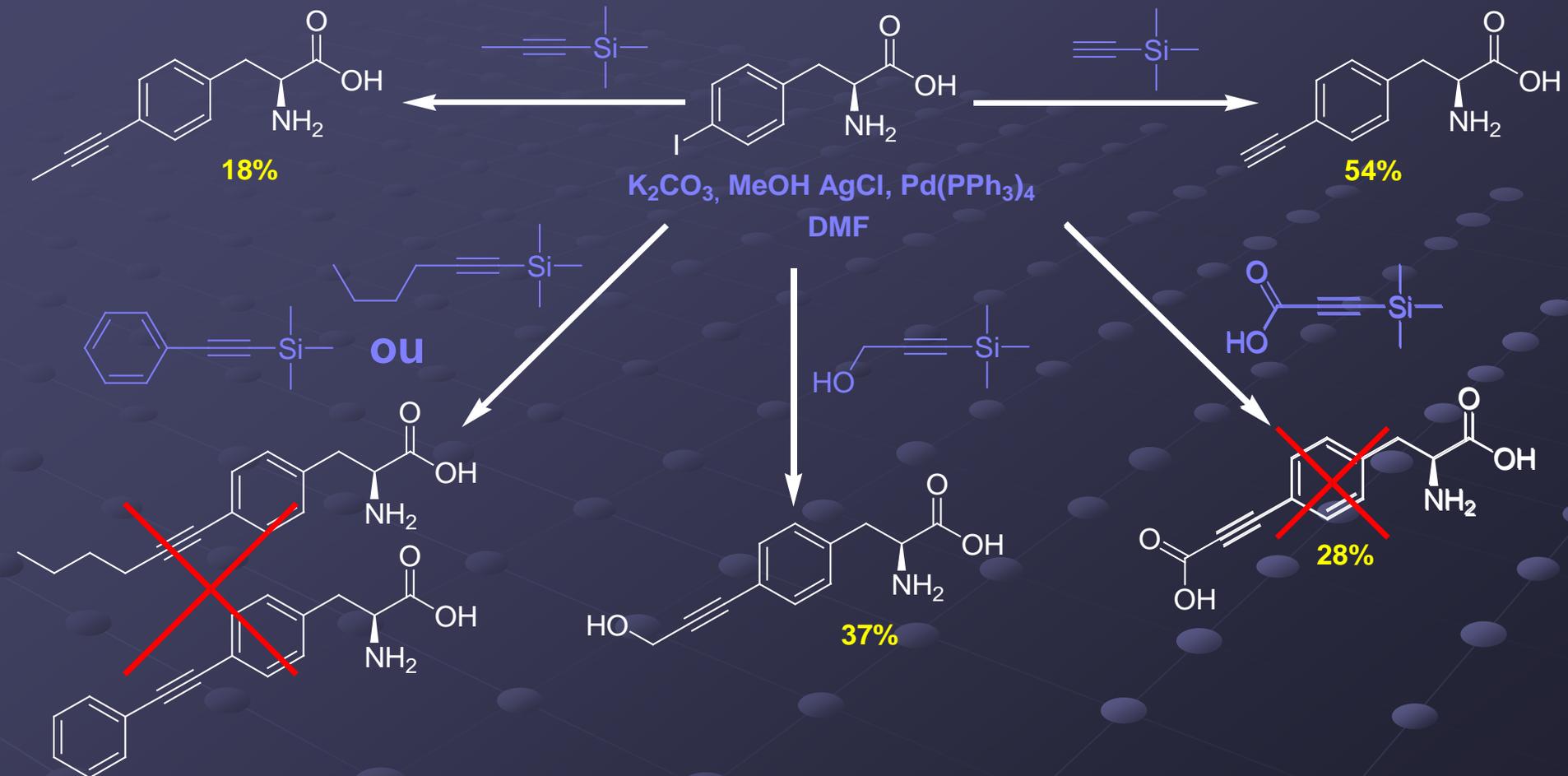
- La p-EPA est un outil pharmacologique puissant pour l'étude du système sérotoninergique
- Mode d'action non déterminé
- **Pharmacomodulation**

Résultats et discussion : synthèse originale de la p-EPA

Conditions catalytiques décrites par Pale



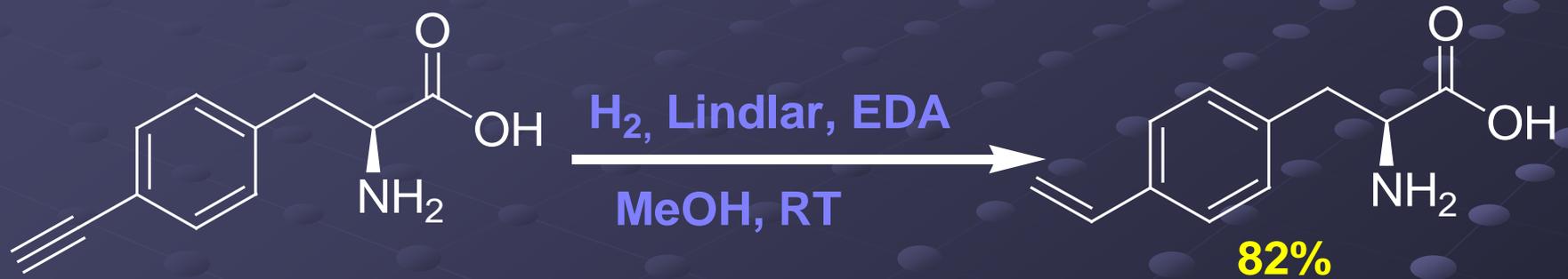
Résultats et discussion : « pharmacomodulation »



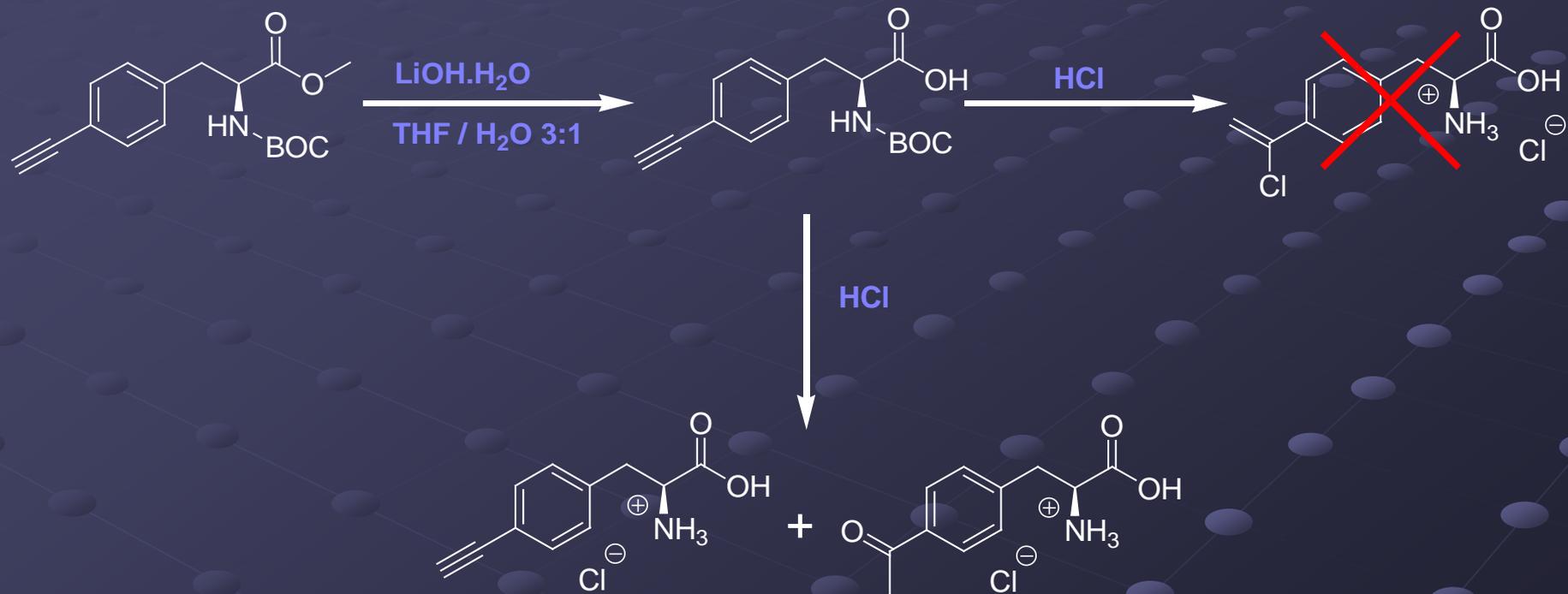
Résultats et discussion : « pharmacomodulation »



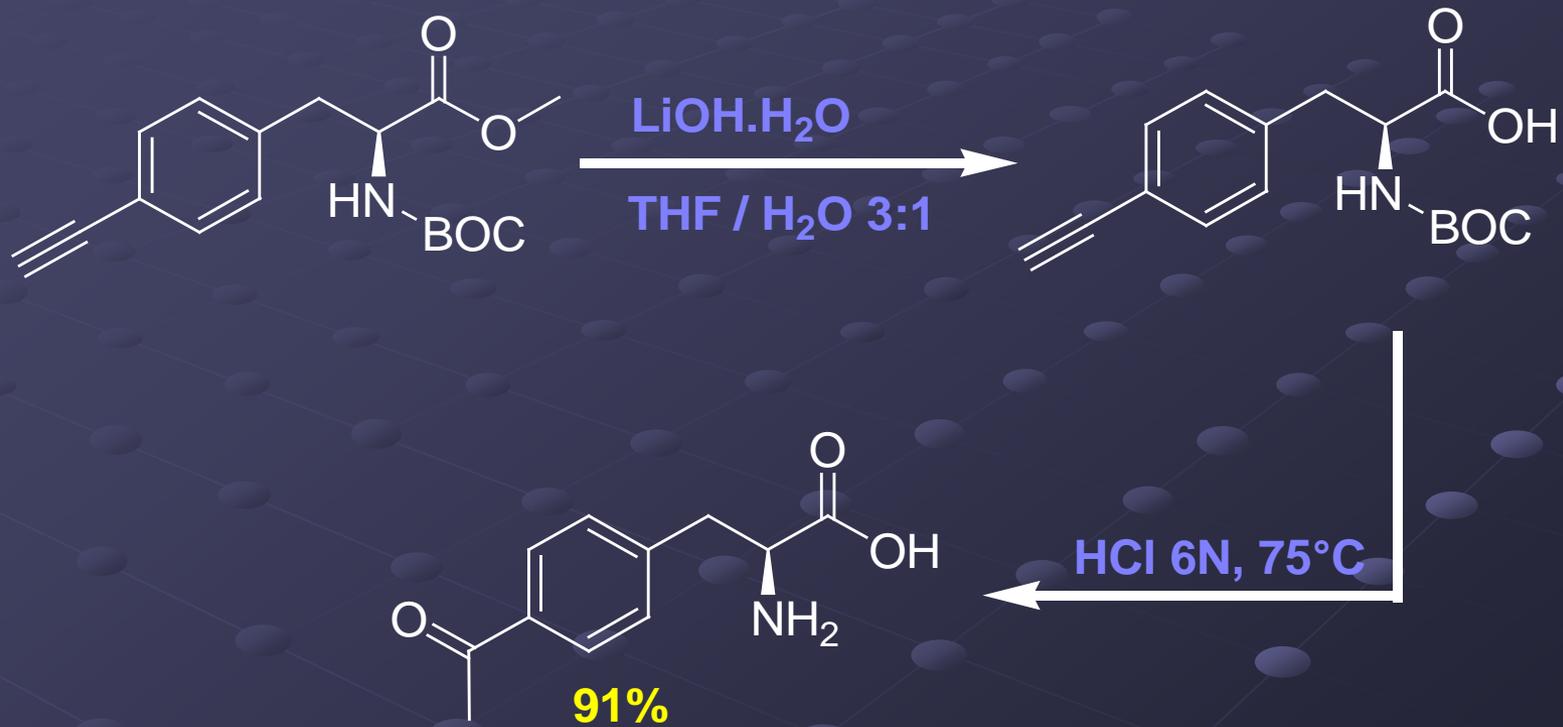
Résultats et discussion : « pharmacomodulation »



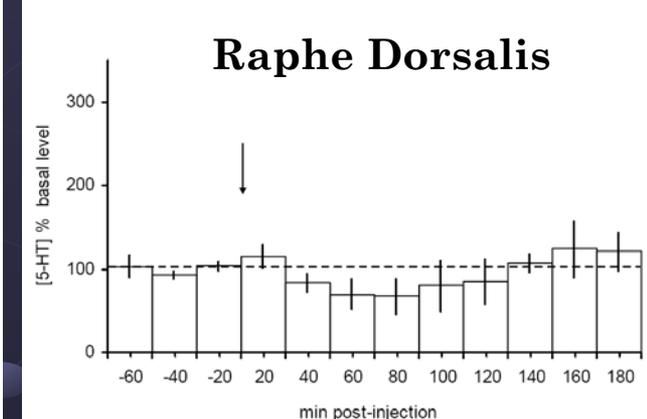
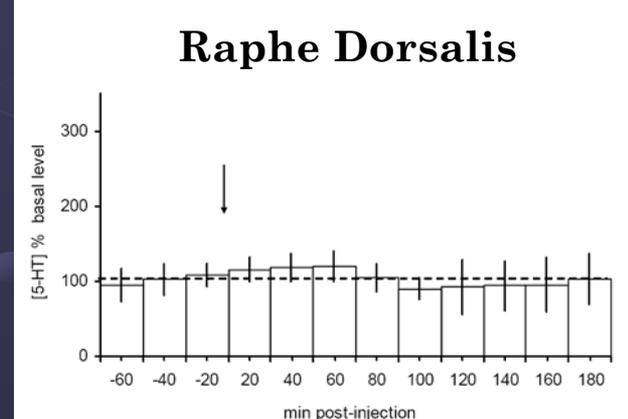
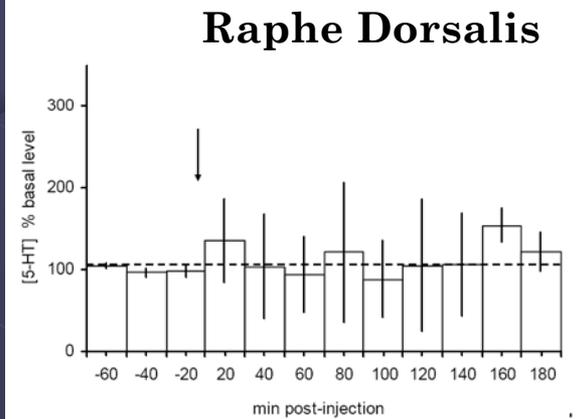
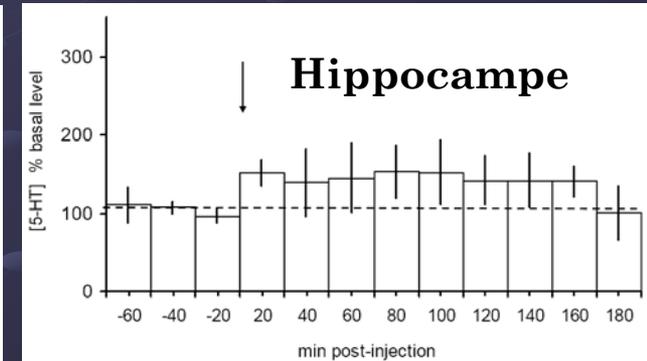
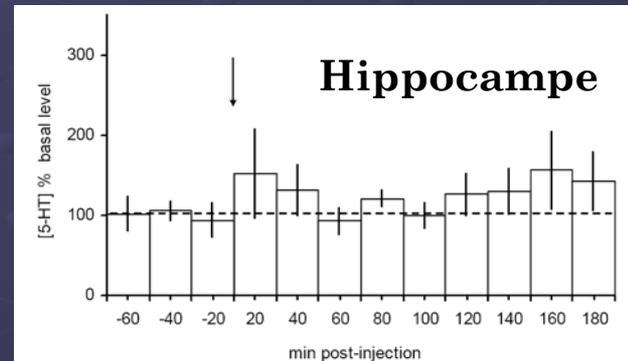
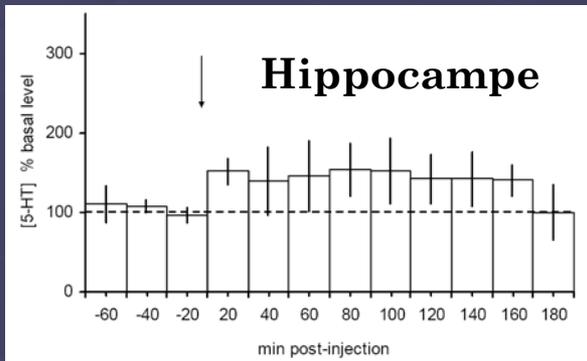
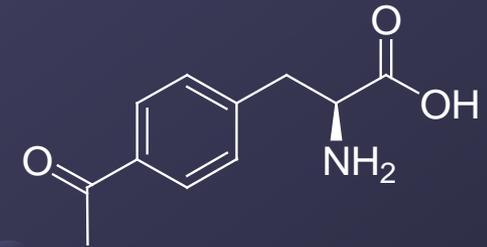
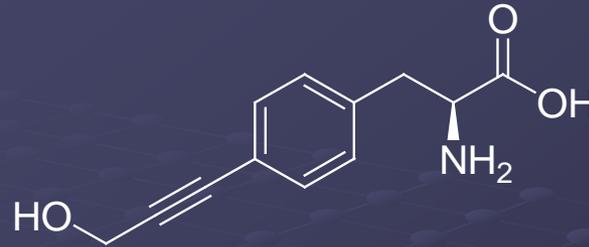
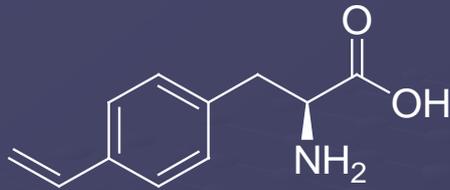
Résultats et discussion : « pharmacomodulation »



Résultats et discussion : « pharmacomodulation »



Résultats et discussion : résultats *in vivo*



Conclusions et perspectives

- La synthèse de la p-EPA a été effectuée suivant le schéma proposé par Kayser mais l'e.e. n'a pas été conservé lors de chaque synthèse
- L'origine de la racémisation provient de l'étape de déprotection du groupement TMS au moyen de TBAF.
- La p-EPA présente des propriétés plus intéressantes que la p-CPA
- Une synthèse originale de la p-EPA, en deux étapes, a été réalisée et ce sans aucune perte de pureté énantiomérique
- Suivant un schéma identique, deux nouveaux composés ont été préparés et la synthèse de deux autres dérivés de la phénylalanine est nettement améliorée
- Terminer la synthèse des dérivés halogénés
- Après les études *in vivo*, choix du « meilleur » inhibiteur pour la synthèse du radiotracteur