

Développement des radiopharmaceutiques : implication des complexes métalliques oxo et nitruro technetium-99 et rhénium à l'échelle pondérale

H. Belhadj-Tahar^{1,4}, M.H. Darbieu²,
G. Campistron³, Y. Coulais⁴

¹ Groupe Santé Recherche - 35, rue Bernard de Ventadour - Toulouse

² Laboratoire de Chimie de Coordination CNRS UP 8241
205, route de Narbonne - Toulouse

³ Service de Physiologie - hématologie - Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers - Toulouse

⁴ Laboratoire de Biophysique (Unité EA3033) - Faculté de Médecine
Toulouse Purpan - Université Paul Sabatier - Toulouse

Reçu le 12 décembre 2003 ; Accepté le 2 février 2004

Résumé

L'élaboration rationnelle de nouveaux radiopharmaceutiques avec les complexes du technétium-99m (pour le diagnostic) et du rhénium-186 et 188 (pour la thérapie) à l'échelle de traces nécessite la maîtrise de la chimie de coordination de l'isotope technétium-99 (⁹⁹Tc) à vie longue et à l'échelle pondérale ainsi que du rhénium froid (Re). Les complexes modèles oxo et nitruro métalliques (⁹⁹Tc et Re) au degré d'oxydation +V dérivent de précurseurs (Oxo-métal = $M^V OCl_3(PPh_3)_2$, $M^V O(PMe_2Ph)_2Cl_3$, $M^V OCl_4$) et Nitruro-métal = $M^V NCl_2(PPh_3)_2$, $M^V N(PMe_2Ph)_2Cl_2$, $M^V NCl_4$) possédant des propriétés physico-chimiques et structurales déterminant leur stabilité et leur réactivité particulières. Les études physico-chimiques et structurales effectuées sur ces complexes ont permis d'améliorer les performances des radiopharmaceutiques en contribuant à la stabilité de leur sphère interne de coordination et en créant un environnement électronique influençant leur affinité et leur spécificité pour différents organes cibles.

chimie de coordination, radiopharmaceutiques, technétium-99, rhénium, complexe métallique

Correspondance et tirés à part : Hafid Belhadj-Tahar

Groupe Santé Recherche - 35, rue Bernard de Ventadour - 31300 Toulouse.

Tél. : 05 61 49 20 30 - Fax : 05 61 49 20 40 - e-mail : belhadj.h@oreka.com

INTRODUCTION

Les progrès récents de la chimie de coordination de métaux de transition avec des ligands appropriés ont permis l'obtention de complexes dont les propriétés biomimétiques et thérapeutiques sont modulables en fonction de la nature chimique et de la réactivité de leurs sphères internes et externes de coordination [1].

Les complexes ainsi obtenus avec de nombreux métaux (tel que le platine, le palladium, le vanadium, le rhénium etc.) peuvent être vectorisés in vivo pour interagir spécifiquement avec des cibles bien déterminées en déjouant les mécanismes de résistance de certaines cellules tumorales ou d'agents pathogènes microbiens et parasitaires [2, 3, 4, 5]. Dans ce contexte, le technétium et le rhénium, deux métaux de transition du groupe VIIB, sont particulièrement intéressants en raison de leurs propriétés diagnostiques et thérapeutiques complémentaires dues :

- aux propriétés physico-chimiques semblables de leurs complexes homologues qui se traduisent par la similitude de leur comportement et leur devenir in vivo ;
- aux caractéristiques physiques de leurs isotopes respectifs. Le rhénium-186 et 188, β^- -émetteurs, sont employés en radiothérapie interne alors que le rhénium-185 et 187 froids peuvent être proposés comme des agents de chimiothérapie [6].

En effet, des travaux récents ont montré que des matrices d'hydroxyapatite appropriées associées au rhénium avaient une cinétique de relargage modulable, et de ce fait, peuvent être proposées comme des systèmes de délivrance in situ placés dans des excavations osseuses [7].

Par ailleurs, le technétium-99m, photoémetteur (γ 140 KeV et de demi-vie de 6 heures), est le radioisotope le plus communément utilisé en médecine nucléaire dans le cadre du diagnostic et de l'établissement des

bilans préthérapeutiques [8]. Dans ce cadre, l'examen scintigraphique consiste à injecter un radiopharmaceutique sous la forme d'un complexe du technétium-99m avec un ligand vecteur approprié et de suivre son devenir dans l'organisme par télé-détection du photon émis avec une gamma-caméra à cristaux d'iodure de sodium [9].

La scintigraphie fournit ainsi des informations morphologiques anatomiques (imagerie des organes étudiés) fonctionnelles et dynamiques non invasives. Elle est aussi utilisée dans les études télé-biométriques de la cinétique du radiotracer en relation avec sa diffusion, sa métabolisation et sa clairance. Elle permet, par exemple, d'évaluer les débits sanguins locaux et régionaux qui reflètent la vitalité du pool cellulaire étudié permettant ainsi le dépistage de nombreuses affections dégénératives et prolifératives [10, 11, 12].

Cependant, les opérations de marquage du ligand-vecteur avec l'isotope technétium-99m dans les conditions de préparation de trousse radiopharmaceutiques conduisent à des complexes en solutions très diluées (à l'état d'ultratraces $\approx 10^{-10}$ M) ne pouvant être caractérisés que par des techniques radiochimiques et notamment la radiochromatographie puisque les méthodes d'analyses physico-chimiques et structurales classiques (IR, UV, RMN) sont peu sensibles à ce niveau de dilution extrême. Il est donc important de pouvoir disposer de complexes homologues du technétium-99, à l'échelle pondérale, sur lesquels peuvent être réalisées toutes les études structurales nécessaires à la conception rationnelle de nouveaux radiopharmaceutiques [13].

Dès lors, la stratégie du développement de nouveaux radiopharmaceutiques est facilitée par la possibilité de pouvoir disposer d'un isotope à période longue, le technétium-99 ($Z = 43$) avec lequel on peut effectuer des études chimiques à l'échelle macroscopique [14].

Très souvent, les études des propriétés des complexes du technétium-99 sont complétées par celles des complexes

homologues du rhénium qui sont utilisés comme agents thérapeutiques. Notons que la chimie du rhénium a été beaucoup plus développée que celle du technétium pour des raisons techniques car le rhénium 185 et 187 sont des isotopes froids, contrairement à ceux du technétium qui sont tous radioactifs. Par ailleurs, le technétium-99 est un élément artificiel et de ce fait a été découvert plus tard que le rhénium (rhénium 1928, technétium 1937) et son abondance à l'origine était très inférieure à celle du rhénium. Ce n'est plus le cas de nos jours car le technetium-99 est un sous produit des réactions de fission récupéré en grande quantité dans les réacteurs nucléaires [15].

Enfin, bien que le technétium-99 soit un émetteur bêta mou et que les risques d'irradiation externe soient négligeables, (son parcours dans la matière étant de quelques μ m), du fait de sa longue période, les manipulations sont réglementées.

La chimie de coordination du technétium et du rhénium a été d'ores et déjà appliquée à l'élaboration de radiopharmaceutiques à partir de complexes du technétium-99m stabilisés sous différents degrés d'oxydation avec des ligands appropriés (figure 1).

Le cœur métallique oxo et nitruro-technétium au degré d'oxydation +V stabilisé par les ligands aminothiols est sans nul doute le plus intéressant pour ses applications en biologie car sa sphère interne de coordination est très stable en milieu physiologique aérobie et en présence d'acides aminés soufrés [16-17].

Les complexes oxo ou nitruro-technétium (Tc^V) et rhénium (Re^V) sont d'autant plus intéressants qu'ils sont diamagnétiques et qu'ils se prêtent de ce fait à l'analyse par RMN.

Nous décrivons dans cet article les méthodes d'obtention des complexes précurseurs oxo et nitruro métalliques de degré d'oxydation +V ainsi que leurs propriétés physico-chimiques et structurales impliquées dans leur réactivité et leur stabilité.

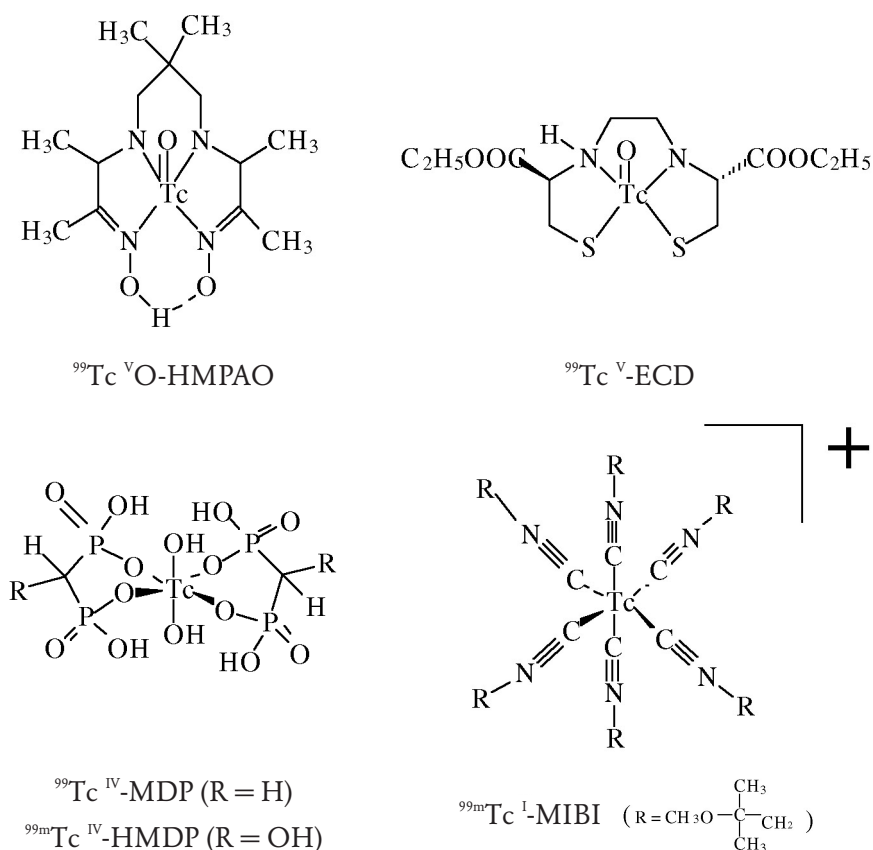


Figure 1. Les radiopharmaceutiques technétiés : il existe actuellement diverses trousseaux radiopharmaceutiques avec le technétium à différents degrés d'oxydation. Parmi lesquelles : $^{99m}\text{Tc}^{\text{+V}}\text{-HMPAO}$ (^{99m}Tc -hexaméthylpropylène-amine-oxime) et $^{99m}\text{Tc}^{\text{+V}}\text{-ECD}$ (^{99m}Tc -éthylènediyl bis-L-cystéine-diéthyl-ester) pour le cerveau, $^{99m}\text{Tc}^{\text{+IV}}\text{-MDP}$ (^{99m}Tc -méthylène diphosphonate) et $^{99m}\text{Tc}^{\text{+IV}}\text{-HMDP}$ (^{99m}Tc -hydroxyméthylène diphosphonate) pour le squelette et le $^{99m}\text{Tc}^{\text{+III}}\text{-MIBI}$ (^{99m}Tc -hexakis méthoxy isobutyl isonitrile) pour le cœur.

MODE D'OBTENTION DES COMPLEXES OXO ET NITRURO MÉTALLIQUES AU DEGRÉ D'OXYDATION (+V)

Pour des raisons pratiques, la chimie de coordination du technétium et du rhénium à l'échelle pondérale fait toujours appel à des précurseurs parfaitement caractérisés. En effet, il est important de souligner que l'étape de réduction doit permettre d'accéder à des espèces au degré d'oxydation bien défini, stables à l'air qui peuvent être purifiées et caractérisées. Cette situation est bien plus favorable que celle rencontrée lors des opérations de marquage avec l'isotope technétium- 99m à l'échelle de traces où précisé-

ment il n'est pas possible d'isoler et surtout d'identifier les espèces intermédiaires. Dans le cadre de la chimie de coordination à l'échelle pondérale, l'utilisation de réducteur métallique tel que l'étain est fortement déconseillée car ce métal entre en compétition avec le technétium et il aboutit à la formation de complexes hétérométalliques composés d'un mélange de complexes du technétium et de l'étain difficilement séparables [18].

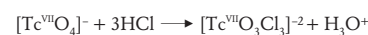
Les oxydes du technétium (pertechnétate ou TcO_4^-) ou du rhénium (perrhéate ou ReO_4^-) à l'échelle pondérale sont réduits au degré d'oxydation +V puis complexés avec des ligands donneurs établissant avec le cœur métallique des liaisons peu stables et donc facilement substituées lors des réactions d'échange de ligand ultérieures.

Complexes Précurseurs oxo-métalliques

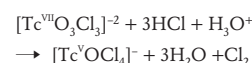
avec le technétium-99

Le produit de départ est le pertechnétate d'ammonium NH_4^+ , $\text{Tc}^{\text{VII}}\text{O}_4^-$ sous forme de poudre. L'obtention des complexes se fait en deux étapes [19] :

a) la réduction de l'ion pertechnétate $[\text{TcO}_4]^-$ est réalisée en milieu chlorhydrique concentré à froid. Elle passe par une espèce intermédiaire jaune le trichloro-trioxo-pertechnétate $[\text{Tc}^{\text{VII}}\text{O}_3\text{Cl}_3]^{-2}$, très instable en milieu aqueux,



b) le $[\text{Tc}^{\text{VII}}\text{O}_3\text{Cl}_3]^{-2}$ est très rapidement transformé en tétrachloro-oxotechnétate $[\text{Tc}^{\text{V}}\text{OCl}_4]^-$ de couleur verte et de degré d'oxydation +V :



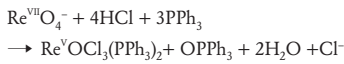
L'ion $[\text{TcOCl}_4]^-$ est alors précipité par les macrocations tels que la tétrabutylammonium $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]^+$ ou le tétraphénylarsonium $[\text{As}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^+$.

avec le rhénium

En milieu chlorhydrique concentré, le perrhéate de potassium (KReO_4) sous forme de poudre subit les mêmes réactions que celles décrites plus haut avec le pertechnétate. Nous obtenons ainsi après réduction du perrhéate, le tétrachlororhénium qui est précipité avec le cation tétrabutylammonium en sel ($[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]^+ \text{ReOCl}_4^-$) qui doit être conservé à l'abri de l'humidité.

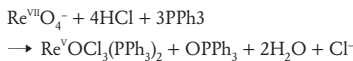
D'autre part, ce cœur oxorhénium peut être stabilisé par la triphénylphosphine sous la forme de complexe de trichloro-di-(triphénylphosphine)-oxorhéate ($\text{Re}^{\text{V}}\text{OCl}_3(\text{PPh}_3)_2$) qui est un produit de départ important dans la chimie du rhénium au même titre que le dérivé tétrachloro-oxorhéate de tétrabutylammonium $[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]^+ \text{ReOCl}_4^-$.

Par ailleurs, le $\text{Re}^{\text{V}}\text{OCl}_3(\text{PPh}_3)_2$ peut être obtenu en une seule étape par l'action conjuguée de la triphénylphosphine en milieu chlorhydrique:



Remarque :

Compte tenu du fait que les ions TcO_4^- sont plus faciles à réduire que les ions ReO_4^- comme l'indique les valeurs des potentiels des couples $E_{1/2}(\text{Tc}^{\text{VII}}/\text{Tc}^{\text{VI}})$ et $E_{1/2}(\text{Re}^{\text{VII}}/\text{Re}^{\text{VI}})$, respectivement -1,74V et -2,30V dans l'acétonitrile [19], les deux réactions, et en particulier la première, sont favorisées dans le cas du technétium. Ainsi, en ce qui concerne la première étape si on opère en présence de PPh_3 , avec le rhénium on a la réaction :



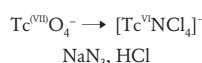
Concernant le technétium, cette réduction conduit aux espèces de degré d'oxydation inférieures $\text{Tc}^{\text{IV}}\text{Cl}_4(\text{PPh}_3)_2$ et $\text{Tc}^{\text{III}}\text{Cl}_3(\text{PPh}_3)_2$.

Complexes précurseurs nitruro-métalliques

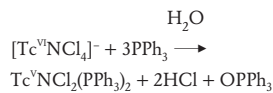
avec le technétium-99

Cette méthode a été mise au point par Baldas [20]. Elle fait appel à deux étapes successives aboutissant (figure 2).

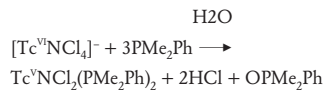
a. dans un premier temps au tétrachloronitrurotechnétate $[\text{Tc}^{\text{VI}}\text{NCl}_4]^-$ au degré d'oxydation +VI après réaction de l'azote de sodium (NaN_3) avec le métal :



b. Dans un deuxième temps, le $[\text{Tc}^{\text{VI}}\text{NCl}_4]^-$ est réduit et stabilisé par substitution de deux atomes de chlore par un nombre égal de phosphine comme la triphénylphosphine (PPh_3), la diméthylphénylphosphine (PMe_2Ph) :

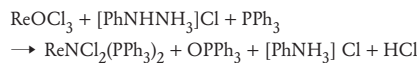


ou



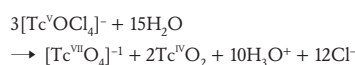
avec le rhénium

La méthode de synthèse du composé de départ $\text{Re}^{\text{V}}\text{NCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ a été décrite par Sullivan [21]. Comme l'indique le schéma réactionnel ci-dessous, le donneur d'azote est le chlorhydrate de phénylhydrazine $[\text{PhNHNH}_3]\text{Cl}$.



RÉACTIVITÉ CHIMIQUE DES PRÉCURSEURS DE CŒURS OXO ET NITRURO-MÉTALLIQUES

Les sels de TcOCl_4^- ne sont stables qu'en l'absence de traces d'humidité. En effet, en présence d'eau, le TcOCl_4^- s'hydrolyse rapidement et se dismute en $\text{Tc}^{\text{VII}}\text{O}_4^-$ et $+\text{Tc}^{\text{IV}}\text{O}_2$ suivant la réaction :

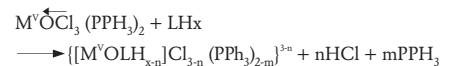


Par contre, les complexes précurseurs obtenus par la substitution de deux

atomes de chlore par la phosphine sont plus stables vis-à-vis de l'humidité et de l'oxygène atmosphérique. Ils peuvent de ce fait être conservés sans précautions particulières [15].

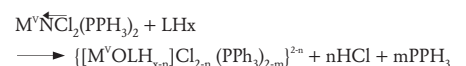
Par ailleurs, lors de la dissolution de ces complexes en présence d'autres ligands mis en compétition dans des solvants polaires. Ils subissent des réactions de transchélation de leurs cœurs oxo et nitrurométalliques par échange de ligands chlore et phosphine par d'autres ligands appropriés. Cette transchélation passe par la dissociation du précurseur et la formation d'un nouveau complexe avec des ligands ayant une grande affinité pour le cœur métallique : ces réactions seront réalisées dans des conditions particulières de pH et de température et sont généralement plus favorables pour les ligands vecteurs polydentés, en particulier avec les aminothiols qui donnent des complexes thermodynamiquement stables à haute dilution et en présence d'oxygène.

Ces réactions de substitution peuvent être formulées comme suit :



Avec $\text{M} = \text{Re}$ et $n \leq 3$ et $m \leq 2$

Pour le ligand monoanionique $x = 1$; dianionique $x = 2$; trianionique $x = 3$...



Avec $\text{M} = \text{Tc}$ ou Re et $n \leq 2$ et $m \leq 2$

Pour le ligand monoanionique $x = 1$; dianionique $x = 2$; trianionique $x = 3$...

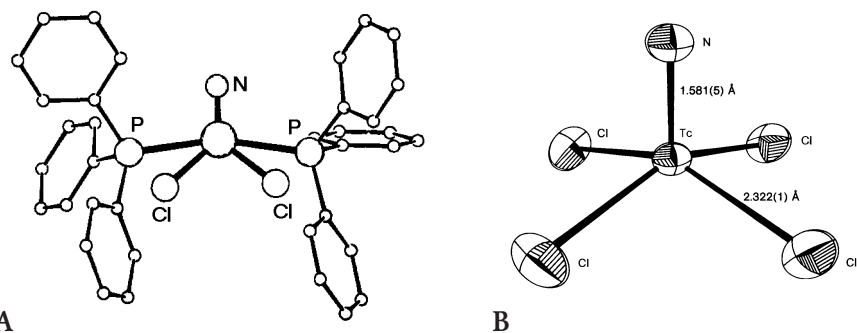


Figure 2. Structures cristallographiques des complexes nitrurotechnétium précurseurs: A- dichloro-di-(triphénylphosphine)-nitrurotechnétate et B- tétrachloro nitrurotechnétate.

Notons que la charge globale de la sphère interne des complexes obtenus dépendra de la nature du cœur métallique oxo $[M^V O]^{+3}$ ou nitrure $[M^V N]^{+2}$ ainsi que du nombre de déprotonation des ligands lors de sa complexation. Ainsi à titre d'exemple, un ligand dianionique (obtenu par double déprotonation) peut donner soit un complexe neutre en s'associant avec le cœur nitrure, soit un complexe cationique avec le cœur oxo. Cette charge globale est très importante dans le devenir et le comportement in vivo des complexes obtenus, car elle conditionne leur lipophilie si ces complexes sont neutres ou au contraire leur caractère anionique acide ou cationique basique s'ils sont chargés.

En pratique, les réactions de substitution avec les ligands sont parfois délicates et doivent être optimisées en fonction de chaque type de ligand-vecteur pour garantir d'une part un rendement de marquage important et d'autre part pour éviter l'oxydation du métal et sa précipitation sous la forme dioxotechnétium et dioxorhénium. Par ailleurs, il est bien connu que les réactions de substitution sur le centre Re^V sont plus difficiles à réaliser que celles sur les centres Tc^V ; ceci a été attribué à la présence d'un champ de ligands plus fort dans le cas des complexes du rhénium par rapport à leurs homologues au technétium, ce qui requiert des conditions opératoires plus drastiques [22]. Compte tenu de la valeur des couples redox $E_{1/2} (M^{VII}/M^V)$ mentionnée précédemment, on peut considérer que les centres Re^V sont plus réducteurs que leurs homologues technétiés. Dans le cas particulier de $ReNCl_2(PPh_3)_2$, on peut penser que l'excès de charge apporté par le motif nitrure reconnu comme fort donneur est compensé par l'effet électro-attracteur de l'atome de chlore. Dans ces conditions, la substitution de ces atomes de chlore par les sites donneurs (anioniques) des ligands n'est pas favorisée dans les conditions physiologiques de température et de pH.

Les paragraphes suivants résument les réactions de complexation obtenues par échange avec les ligands di, tri et tétradentés en excès :

Complexes obtenus avec des ligands bidentés

En excès de ligand, les résultats des analyses cristallographiques indiquent souvent un rapport [ligand]/[métal] = 2, les mesures en infrarouge confirment la présence de liaisons $Re = O$, $Tc = O$ et $Tc \equiv N$ par l'observation de bandes d'élongation correspondantes, respectivement à 980, 960 et 1060 cm^{-1} alors que la déprotonation est suivie en RMN 1H . [23]. Ces ligands bidentés s'apparient par deux autour du centre métallique offrant ainsi les mêmes conditions que celles observées avec les ligands tétradentés pour donner des complexes stables.

Les études cinétiques des réactions d'échange réalisées avec les ligands dithiocarbamates bidentés monoanioniques de type SS^- montrent que les chlores sont substitués initialement par les atomes donneurs de soufre. Le départ des phosphines qui ont un caractère réducteur confère une liaison avec le métal plus stable et moins polaire en comparaison avec celle du

chlore [24]. En effet, comme le montre la *figure 3*, en présence de dithiocarbamate en proportion équimolaire (1/1) par rapport au précurseur, cette réaction d'échange aboutit à l'obtention de $TcNL(PMe_2Ph)_2$ cationique avec en position trans un chlore qui contribue à la neutralité globale du complexe obtenu. A froid, ce complexe évolue en présence d'un excès de ligand vers l'espèce $TcNL_2(PMe_2Ph)$ neutre ayant une structure géométrique octogonale dont la base est formée par 3 atomes de soufre et un atome de phosphore et la position trans est occupée par un soufre établissant une liaison faible (distance $Tc-S = 2,83\text{ \AA}$).

A reflux, on obtient après le départ de la dernière phosphine la formation d'un complexe neutre de structure pyramidale avec la coordination de deux ligands bidentés autour du cœur métallique.

Notons, qu'un comportement similaire a été observé avec les ligands bidentés mono et dianioniques de types aminothiols [16].

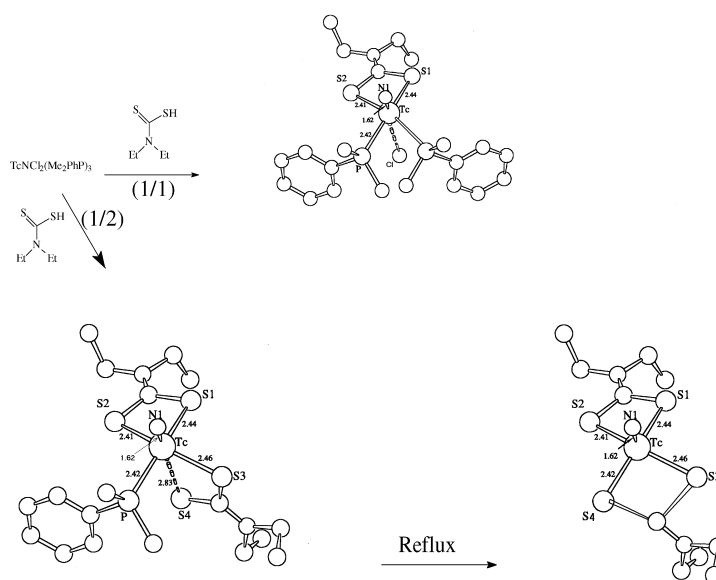


Figure 3. Réaction de substitution avec les ligands bidentés : en présence du diéthylthiocarbamate en proportion équimolaire avec le complexe nitrurotechnétium précurseur, il y a un déplacement des chlores au profit des ligands bidentés monoanioniques : le complexe obtenu est cationique associé avec un chlore en position trans qui lui confère la neutralité globale de charge. En excès de ligand et à froid, il se produit un échange d'une phosphine et deux chlores avec deux ligands diéthylthiocarbamate : le complexe obtenu est octogonal dont un atome de soufre est placé en position trans établissant ainsi avec le métal une liaison faible en comparaison avec celle des trois autres atomes de soufre qui forment le plan équatorial. A reflux, le soufre vient occuper la quatrième position du plan équatorial en déplaçant la dernière phosphine.

Complexes obtenus avec les ligands tridentés

En présence de ligands tridentés avec $M^V OCl_3(PPh_3)_2$ et $M^V NCl_2(PPh_3)_2$, la réaction d'échange passe par le déplacement des chlores en premier, suivi du départ d'une molécule de phosphine, ce qui conduit à des complexes stables [16, 25], la quatrième position de la sphère de coordination occupée par la phosphine peut alors réagir avec d'autres atomes donneurs (figure 4).

Cette propriété a été avantageusement exploitée pour la vectorisation des complexes avec les biomolécules (figure 5).

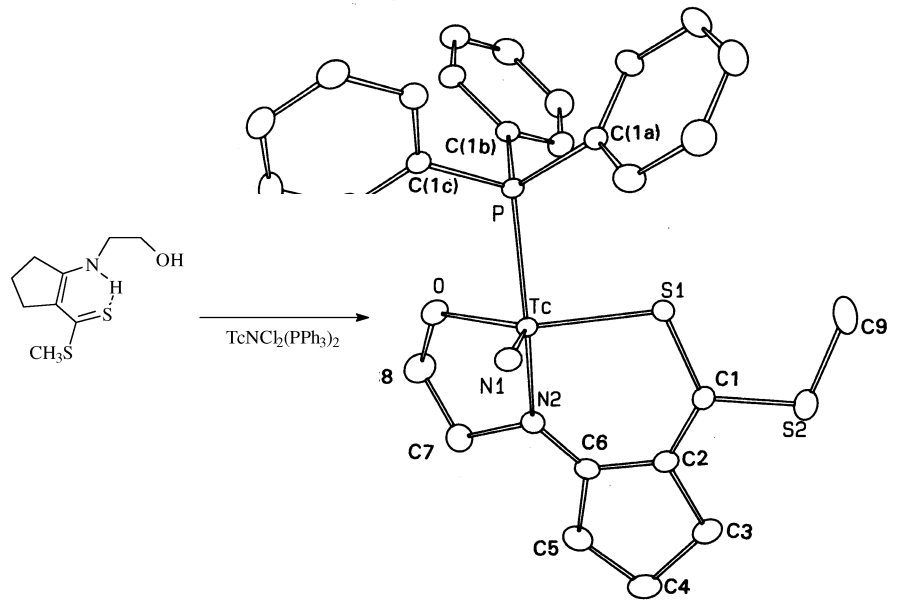


Figure 4. Réaction de substitution avec un ligand tridenté : en présence de ligand tridenté de type dianionique (le Méthyl 2-[β-aminoéthyl-amino]cyclopent-1-énedithiocarboxylate) avec le complexe nitrurotechnétium précurseur, il y a un déplacement des chlores et d'une phosphine: le complexe obtenu est neutre et de structure géométrique pyramidale à base carrée. Le complexe possède une grande affinité pour le myocarde [16].

Complexes obtenus avec les ligands tridentés

Les particularités géométriques de ces complexes ont été confirmées par les études de la structure par diffraction RX de plusieurs complexes nitruro et oxo du technétium et du rhénium avec en particulier les ligands aminothiol [26]. Ces complexes présentent une structure de type pyramidal à base carrée, les quatre sites donneurs du ligand définissent la base et l'atome d'azote et l'oxygène se situant en position apicale (figure 6).

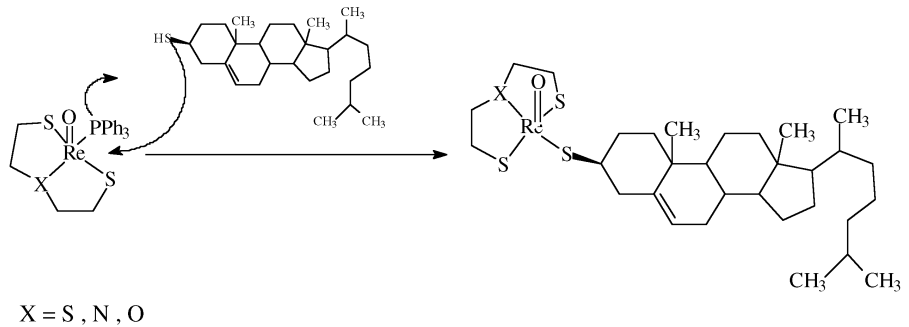


Figure 5. Vectorisation biomoléculaire du rhénium : exemple de vectorisation du rhénium avec un dérivé stérol obtenu par échange de ligand entre la fonction thiol de cette biomolécule et la phosphine qui occupait le plan équatorial du complexe oxorhénium-aminothiol. L'affinité de la biomolécule marquée subit l'influence électronique (négative ou positive) du complexe oxométallique suivant la nature chimique de la cage métallique [14].

STABILITÉ DES COMPLEXES

La stabilité d'un complexe obtenu dépend de l'inertie de sa sphère interne de coordination du métal vis à vis de l'oxygène ou des acides aminés soufrés présents dans le milieu physiologique. Cette attaque de la sphère interne de coordination se fait le plus souvent par effet trans qui affaiblit la liaison d'un ligand donneur situé en position trans (figure 7).

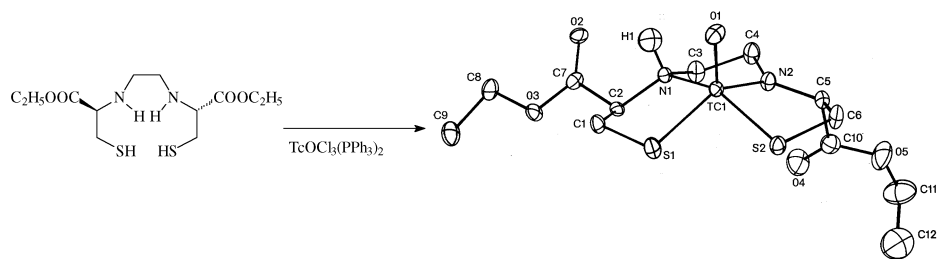


Figure 6. Réaction de substitution avec un ligand tétradenté : en présence d'un ligand tétradenté de type aminothiol dianionique (éthylenediyl bis-L-cystéine-diéthyl-ester) et du complexe oxotechnétium précurseur, il y a un déplacement des chlores et des phosphines et formation d'un complexe neutre de structure géométrique pyramidale. Le complexe ainsi obtenu possède une grande affinité pour l'encéphale [13].

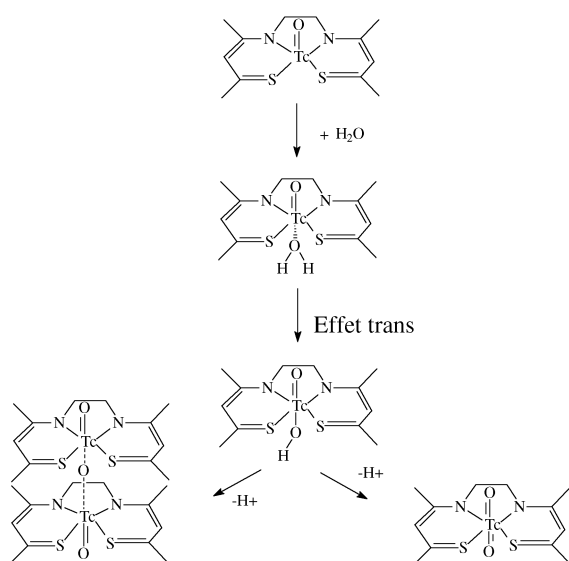


Figure 7. Réactivité d'un complexe oxotechnétium en présence d'humidité : En présence de trace d'humidité, une molécule d'eau attaque le centre métallique oxotechnétium en position trans faisant évoluer ainsi le complexe vers les formes mono-oxo cationiques, dioxo ou μ -oxo associant deux complexes de technétium.

Les réactions de substitution sont alors particulièrement favorisées au niveau de ce site ainsi que l'oxydation du cœur métallique et par conséquent sa précipitation en dioxyde dans le flux plasmatique.

L'étude des complexes aminothioloxy et nitrurotechnétium stables en milieu physiologique a révélé les faits suivants (figure 4 et 6).

Leur géométrie est le plus souvent pyramidale. Le sommet est occupé par un oxygène ou un azote rendant la sphère interne stable en raison de la présence de liaisons π qui va défavoriser la liaison en trans vis à vis de cette position apicale. De plus, l'effet stérique des ligands aminothioloxy situés dans le plan équatorial est un facteur contribuant à l'affaiblissement de l'effet trans. En effet, la combinaison oxo et nitruro-métallique établit une liaison très forte qui repousse les quatre ligands normalement situés en position équatoriale, ce qui conduit à une déformation de la géométrie de la base du complexe (géométrie pyramidale). L'atome central sera légèrement déplacé au-dessus du plan équatorial, masquant la charge de l'atome cen-

tral, affaiblissant ainsi la liaison en trans du sixième ligand.

DIFFÉRENCES DE STABILITÉ ENTRE LES COMPLEXES NITRURU ET OXO-MÉTALLIQUES

Les complexes nitruro présentent une stabilité tout à fait remarquable qui est supérieure à celle de leurs homologues oxo dans le milieu physiologique à haute dilution et sont d'excellentes sondes radioactives in vivo.

Cette différence de stabilité des cœurs oxo et nitruro-métalliques est due aux raisons suivantes :

– l'azote sous forme de nitrure (N^3) après le carbonyle est considéré comme un ligand π donneur très puissant donnant des complexes très stables avec les métaux de hauts degrés d'oxydation. Ceci a été confirmé par la cristallographie des complexes du technétium et du rhé-

nium. En effet, la distance atomique entre l'azote apical et le métal (1,62 Å) est caractéristique de la triple liaison faite de deux liaisons de type π et d'une liaison de type σ .

– l'azote présente une électronégativité relative plus faible que celle de l'oxygène. Il offre, de ce fait, un optimum d'homogénéité de distribution de la densité de charge au niveau de l'ensemble du cœur (nitruro-métallique). De ce fait, l'azote établit donc une liaison à caractère plus covalente et moins ionique que l'oxygène.

– la configuration électronique des orbitales de valence de l'azote est à l'origine de son affinité électronique et de sa forte liaison avec le métal à haut degré d'oxydation.

– les métaux de transition de hauts degrés d'oxydation, fournissent des orbitales d vacantes.

En ce qui concerne les espèces oxo, une étude menée sur ces complexes avec un ligand aminothioloxy [23], a permis de montrer qu'en présence de traces d'eau il y avait formation d'espèces mono-oxo, cationiques mais également d'espèces neutres dioxo ou μ -oxo (figure 7). Comme indiqué sur la figure 7, la présence simultanée de ces espèces peut être à l'origine des difficultés rencontrées pour isoler ces complexes oxo avec un bon degré de pureté. Par ailleurs, la connaissance et le contrôle de ce processus de labilisation du ligand axial sont importants en vue de la mise au point de radiopharmaceutiques oxotechnétisés, principalement si on prend en considération l'hypothèse suivant laquelle la nature cationique d'un complexe technétié le prédisposerait à se fixer sur le cœur.

CONCLUSION

L'implication de la chimie de coordination du technétium-99 et du rhénium à l'échelle pondérale est un élément décisif et moteur dans le domaine des radiopharmaceutiques avec le technétium-99m (pour le dia-

gnostic) et le rhénium-186/187 (pour la thérapie) à l'échelle de traces. Dans ce contexte, les analyses fines effectuées sur les complexes modèles sont indispensables pour appréhender la

relation entre structure chimique et le comportement biologique de ces complexes.

Ces études ont permis d'améliorer les performances des radiopharmaceu-

tiques par la stabilité de la sphère interne de coordination et en créant un environnement électronique impliqué dans l'affinité de ces complexes pour différents organes cibles.

Summary

Radiopharmaceutical development field: impact of oxo and nitrido-metallic complexes using technetium-99 and rhenium at ponderable scale

The rational development of the new radiopharmaceutics using complexes of technetium-99m (for diagnosis) and rhenium-186/188 (for therapy) at a very high dilution scale requires the control of the coordination chemistry of the long-lived technetium-99 isotope (^{99}Tc) available in ponderable quantities as well as cold rhenium (Re). The oxo and nitrido metallic model complexes in the oxidation state +V derived from precursors (Oxo-metal = $M^V\text{OCl}_3(\text{PPh}_3)_2$, $M^V\text{O}(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Cl}_3$, $M^V\text{OCl}_4$ and Nitrido-metal = $M^V\text{NCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $M^V\text{N}(\text{PMe}_2\text{Ph})_2\text{Cl}_2$, $M^V\text{NCl}_4$) whose inherent physicochemical and structural proprieties determine their particular stability and reactivity. In addition, the physicochemical and structural studies carried out on these complexes enable us to improve the performances of these radiopharmaceutics contributing thereby to the stability of their internal coordination sphere and creating an electronic environment influencing their affinity and specificity for target bodies.

coordination chemistry, radiopharmaceutics, technetium-99, rhenium, metallic complex

RÉFÉRENCES

1. Alberto R. *Advances and perspectives of aqueous organo-metallic rhenium and technetium*. In: *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*. Padova: Servizi Grafici Editoriali, 2002; 3-14.
2. Galanski M., Arion V.B., Jakupec et al. *Recent developments in the field of tumor-inhibiting metal complexes*. *Curr Pharm Des*. 2003; 9: 2078-2089.
3. Sava G., Zorzet S., Turrin C. et al. *Dual action of MAMI-Ain inhibition of solid tumor metastasis: Selective targeting of metastatic cells and binding to collagen*. *Clinic Cancer Res* 2003; 9: 1898-1905.
4. Perez J.M., Quiroga A.G., Montero E.I. et al. *A cisplatined compound of p-isopropylbenzaldehyde thiosemicarbazone and its chloro-bridged derivatives induce apoptosis in cis-DDP resistant cells wich overexpress the H-ras oncogene*. *J Inorg Biochem* 1999; 73: 235-243.
5. Chaudhary A., Bansal N., Gajraj A. *Antifertility, antibacterial, antifungal and percent disease incidence aspects of macrocyclic complexes of manganese*. *J Inorg Biochem* 2003; 96: 393-400.
6. Belhadj-Tahar H., Darbieu M.H., Esquerré J.P. et al. *Tetragastrine derivative (S-EOE-MAG3- β -alanine-CCK4): Synthesis, $^{99m/99}\text{Tc}$ and $^{185/187}\text{Re}$ labelling and biological studies*. In: *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*. Padova: Servizi Grafici Editoriali, 2002; 323-327.
7. Belhadj-Tahar H., Butour J.L., Coulais Y. et al. *Cement of Hydroxyapatite Loaded with ^{99}Tc and $^{185/187}\text{Re}$* . In: *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*. Padova: Servizi Grafici Editoriali 1999; 833-840.
8. Comet M. et Vidal M. *Radiopharmaceutiques, Chimie des radiotraceurs et*

- applications biologiques. Grenoble Presse Universitaire 1998; 151-669.
9. Stöcklin G., Quaim S.M., Rösch F. *The impact of radioactivity on medicine. Radiochemica Acta* 1995; 70: 249-272.
 10. Belhadj-Tahar H., Boumahdi R., Darbieu M.H. *Conceptionalization of diagnostic agents: from empirical in vivo screening to rational in vitro predictive parameters. Alternative To Laboratory Animals (ATLA)* 2000; 28: 303-314.
 11. Wiper D.J. *Functional neuroimaging with single photon emission computed tomography (SPECT). Cerebrovascular and brain metabolism reviews* 1993; 5: 199-217.
 12. Schelbert H.R. *Current status and prospects of new radionuclides and radiopharmaceuticals for cardiovascular nuclear medicine. Seminars in Nuclear Medicine* 1987; XVII: 145-181.
 13. Belhadj-Tahar H., Darbieu M.H. *Application de la chimie de coordination du technétium-99 dans le domaine de la biologie et de la médecine. L'Actualité Chimique* 2003 (sous presse).
 14. Davidson A. *The coordination chemistry of technetium. In: Technetium in chemistry and nuclear medicine. Verona, Italy: Cortina International, 1983; 3-14.*
 15. Belhadj-Tahar H. *Complexes du technétium-99 et du rhénium avec de nouveaux ligands polydentés dérivés de l'acide dithiocarboxylique. Thèse en chimie, Université de Grenoble. Grenoble: Université Joseph Fourier 1996.*
 16. Belhadj-Tahar H., Coulais Y., Cros G. et al. *Technetium Labelling of Bi, Tri and Tetradentate Ligands Derived from 2-Aminocyclopentene-1-Dithiocarboxylic Acid. Characterization and Biodistribution of their Oxo and Nitrido ^{99m}Tc Complexes. Nucl Med Biol* 1996; 23: 353-357.
 17. Belhadj-Tahar H., Cros G., Darbieu M.H. et al. *Synthesis and Biodistribution of New Oxo and Nitrido ^{99m}Tc Complexes with Asymmetrical Potentially Dianionic or Trianionic Tetradentate SNNO Ligands Derived from Methyl-2-aminocyclopentene-1-dithiocarboxylic Acid Nucl Med Biol* 1998; 25: 65-70.
 18. Fritzberg A.R., Lyster D.M., Dolpin D.H. *Evaluation of formamidine sulfinic acid and other reducing agents for use in the preparation of Tc-99m labelled radiopharmaceuticals. J Nucl Med* 1977; 18: 553-557.
 19. Schriver L., Jungfleisch M.L., Tribalat S. *Technetium et Rhenium. In: Compléments au Nouveau Traité de Chimie Minérale. Paris: Edit. Masson 1978.*
 20. Baldas J., Bonnyman J., Williams G.A. *Use of the tetrachloronitridotechnetate anion for the preparation of nitrido complexes of technetium. Inorg Chem.* 1986; 25: 150-153.
 21. Sullivan B.P., Brewer J.C., Gray H.R. *Inorganic Syntheses* 1992; 29: 146.
 22. Deutsch E., Libson K., Vanderheyden J.L. et al. *The chemistry of rhenium and technetium as related to the use of isotopes of these elements in therapeutic and diagnostic nuclear medicine. Int J Rad Appl Instrum* 1986; 13: 465-477.
 23. Tisato F., Mazzi U., Bandoli G. et al. *Neutral Oxo and Nitrido Complexes of technetium (V) and rhenium (V) with an unsaturated tetradentates (S2N2) ligand. J Chem Soc Dalton Trans* 1991; 1301-1307.
 24. Abram U., Ritter S., Hübener R. *Mixed-Ligand technetium and rhenium complexes with metal-nitrogen multiple bonds. In: Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine. Padova: Servizi Grafici Editoriali 1994: 45-50.*
 25. Cros G., Coulais Y., Belhadj-Tahar H., et al. *Synthesis and Characterization of oxo and nitrido complexes of Technetium-99(V) and Rhenium(V) with new SNO and SN₂O ligands: Biodistribution study of the related ^{99m}Tc-complexes. In: Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine. Padova: Servizi Grafici Editoriali 1994: 85-87.*
 26. Belhadj-Tahar H., Coulais Y., Darbieu M.H. et al. *Synthesis and Physical-Chemical and Biological Characterization of New Nitrido ^{99m}Technetium Complexes with Asymmetric Tetradentate SN₃-Type Ligands Derived from the Methyl-2-[(β-aminoethyl)amino]cyclopent-1-enedithiocarboxylate Ester. In: Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine. Padova : Servizi Grafici Editoriali 1999; 669-676.*