

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : Chimie organique - Radiochimie

Par

**Ludovic LE SAUX**

## Approches bio-orthogonales pour la production de radiopharmaceutiques

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 14 juin 2024

Unité de recherche : CRCI2NA, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075

### Rapporteurs avant soutenance :

Auréliе MAISONIAL-BESSET  
Frédéric TARAN

Maitre de conférences, UMR Inserm 1240, Université Clermont-Auvergne  
Directeur de recherche, CEA, INRAE, DMTS, SCBM, Université Paris Saclay

### Composition du Jury :

Président : Prénom Nom  
Examineurs : Karen PLE  
Guy BORMANS

Fonction et établissement d'exercice (8) (*à préciser après la soutenance*)  
Chargé de recherche, UMR CNRS 7311, ICOA, Université d'Orléans  
Professeur des universités, Faculty of Pharmaceutical Sciences, KU Leuven

Dir. de thèse : Jean-François GESTIN  
Co-encadrant : Romain EYCHENNE

Directeur de recherche, CRCI2NA Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075  
Ingénieur de recherche, GIP Arronax

### Invité(s)

François GUERARD

Chargé de recherche, CRCI2NA Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075

**Titre :** Approches bio-orthogonales pour la production de radiopharmaceutiques

**Mots clés :** Chimie clic, bioconjugaison, acides arylboroniques, sydnones, radiohalogènes lourds

**Résumé :** L'iode et l'astate présentent plusieurs radioisotopes d'intérêt pour la médecine nucléaire, que ce soit pour l'imagerie ou la thérapie. Les méthodes de bioconjugaison conventionnelles permettant l'association d'un radionucléide à une protéine vectrice présentent certaines limites : rendements de couplage non-optimaux, cinétiques de réaction lentes ou encore absence de régiospécificité. La chimie bio-orthogonale apparaît comme une alternative intéressante à la bioconjugaison conventionnelle car elle est compatible avec les systèmes biologiques et peut interagir sans interférer avec les processus biochimiques naturels. L'objectif de cette thèse est d'explorer davantage le potentiel de la chimie click pour la radiohalogénéation et d'identifier les systèmes bio-orthogonaux les plus intéressants en termes d'efficacité de radiomarquage et de cinétique de réaction

Plusieurs sydnones ont été préparées afin d'évaluer la cinétique de réaction de cycloaddition sydnone-alcyne sous contrainte stérique (SPSAC) avec des peptides modèles cliquables. Des études cinétiques avec des sydnones non-radioactives et radioiodées ont été réalisées pour déterminer la constante de vitesse de la réaction avec des peptides modèles. La comparaison des deux études a permis d'identifier les systèmes les plus réactifs pour une application potentielle. Dans le cadre de la deuxième partie du projet, l'optimisation de la chimie bio-orthogonale pour son application à d'autres vecteurs ou radionucléides a également été étudiée. Un nouveau précurseur azoture a été développé et évalué pour la radiofluoruration de dérivés peptidiques.

**Title:** Bioorthogonal approaches for radiopharmaceuticals development

**Keywords:** Click chemistry, bioconjugation, aryl boronic acids, sydnones, heavy radiohalogens

**Abstract:** Iodine and astatine exhibit several radioisotopes of interest for nuclear medicine whether for imaging or therapy. Conventional bioconjugation methods allowing association of a radionuclide to a targeting vector showed limitations: moderate coupling yields, slow chemical kinetics, or lack of regioselectivity. Bioorthogonal chemistry appears as an interesting alternative to conventional bioconjugation as it is compatible with biological systems and can interact without interfering with natural biochemical processes. The aim of this thesis is to further explore the potential of click chemistry for radiohalogenation and identify the most interesting bioorthogonal systems in terms of radiolabeling efficiency and reaction kinetics.

Several sydnones were prepared in order to evaluate strain-promoted sydnone-alkyne cycloaddition (SPSAC) reaction kinetics with clickable model peptides. Kinetic studies with non-radioactive and radioiodinated sydnones were performed to determine rate constant of the reaction with model peptides. Comparison of both studies allowed identification of the most reactive systems for a potential application. As a second part of the project optimization of bioorthogonal chemistry for application to other vectors or radionuclides was also investigated. A new azide precursor has been developed and evaluated for radiofluorination of peptide derivatives.