

**THÈSE DE DOCTORAT DE L'ÉTABLISSEMENT UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ  
PRÉPARÉE À L'INSTITUT DE CHIMIE MOLÉCULAIRE DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE  
(ICMUB)**

École doctorale n°533

École Doctorale Carnot-Pasteur

**Doctorat de chimie**

Par

**Océane Florès**

Maître ès Science

**Les macrocycles comme outils multifonctionnels pour la  
synthèse de complexes métalliques à visée thérapeutique**

*Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 23 Septembre 2019*

Composition du Jury :

Pr. Olivia REINAUD	Professeure des Universités Université Paris Descartes	Rapporteuse
Dr. Stéphane BELLEMIN- LAPONNAZ	Directeur de Recherche Université de Strasbourg	Rapporteur
Dr Pascale DELANGLE	Chercheuse CEA CEA-Grenoble	Examinatrice
Dr. Ludivine JEAN-GERARD	Chargée de recherche Université de Lyon	Examinatrice
Pr. Pierre LE GENDRE	Professeur des Universités Université Bourgogne Franche-Comté	Examinateur
Pr. Franck DENAT	Professeur des Universités Université Bourgogne Franche-Comté	Examinateur
Dr. Ewen BODIO	Maître de conférences Université Bourgogne Franche-Comté	Directeur de thèse
Dr. Christine GOZE	Maître de conférences Université Bourgogne Franche-Comté	Co-encadrante de thèse

## RÉSUMÉ - ABSTRACT

**Titre :** Les macrocycles comme outils multifonctionnels pour la synthèse de complexes métalliques à visée thérapeutique

**Mots clés :** Chimie médicinale, cancer, leucémie, thérapie, imagerie moléculaire, polyaza-macrocycle, titanocènes, complexes d'or, CXCR4.

**Résumé :** La chimiothérapie est actuellement la technique la plus utilisée pour le traitement des cancers. Cependant les agents thérapeutiques utilisés présentent plusieurs désavantages : manque de sélectivité, nombreux effets secondaires, développement de phénomènes de résistance ou de rechutes. Le développement de nouveaux agents chimiothérapeutiques permettant d'outrepasser ces désagréments est donc une véritable nécessité. Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse et à l'étude de nouveaux agents anticancéreux à base de complexes métalliques dont les propriétés antiprolifératives sont bien connues. Le premier axe de mes travaux de thèse était consacré à l'étude du mécanisme d'action encore indéterminé des complexes de titane. Un titanocène fonctionnalisé par un macrocycle chélatant un radioisotope ( $^{111}\text{In}$ ) a donc été synthétisé.

Une étude de biodistribution *in vivo* permettant de mettre en évidence la radiotraçabilité du complexe par imagerie TEMP. Ce complexe est cependant apparu comme faiblement cytotoxique en raison d'une faible accumulation cellulaire. Un dérivé permettant l'introduction de divers vecteurs biologiques a ensuite été synthétisé dans le but de permettre une meilleure internalisation au sein de la cellule et d'améliorer la sélectivité pour les cellules cancéreuses. Le second projet issu de ces travaux de thèse a été consacré au développement d'agents thérapeutiques combinant en une seule et même molécule les propriétés chimiosensibilisantes des antagonistes de CXCR4, ainsi que les propriétés anticancéreuses des complexes métalliques. Plusieurs complexes ont été synthétisés et le plus prometteur d'entre eux a été testé *in vitro* et *in vivo* sur divers modèles de leucémies ou de tumeurs solides.

**Title:** Using macrocyclic derivatives as multifunctional tools for the synthesis of metallic complexes for therapeutic applications

**Keywords:** Medicinal chemistry, cancer, leukemia, therapy, molecular imaging, polyaza-macrocycle, titanocenes, gold complexes, CXCR4.

**Abstract:** Chemotherapy is currently the most widely used technique for cancer treatment. However, chemotherapeutic agents used in clinics display several drawbacks: lack of selectivity, severe side effects, development of resistance phenomena, or relapsing diseases. Therefore, new chemotherapeutic agents able to overcome these disadvantages are urgently needed. This thesis project was focused on the synthesis and the biological study of new anticancer agents based on metal complexes known for their antiproliferative properties. The first part of this work aimed at clarifying the unknown mechanism of action of titanium complexes. A titanocene complex functionalized by a macrocyclic fragment chelating a radioisotope ( $^{111}\text{In}$ ) has been synthesized.

*In vivo* biodistribution studies have been performed and highlighted that the radiolabelled complex can be tracked by SPECT imaging. However, it appeared poorly cytotoxic due to a very low overall cellular uptake. In order to improve the intracellular internalization of the complex, a functionalizable titanocene enabling grafting of various biological vectors has been designed. The second part of this thesis was focused on the development of therapeutic agent combining the chemosensitizing properties of CXCR4 inhibitors and the antitumor efficacy of metal complexes. Several complexes have been synthesized and characterized. Both *in vitro* and *in vivo* studies have been performed with the most promising of them on various biological models of leukemias and solid tumors.