

**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

Audrey TROMMENSCHLAGER

Maître ès Science

**Conception de complexes d'or et de titane
pour l'imagerie moléculaire, la thérapie et la
théranostique**

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 08 Février 2019

Composition du Jury :

Dr SALMAIN Michèle	Directrice de recherche Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris	Rapporteur
Dr GRAS Emmanuel	Chargé de recherche Université de Toulouse, Toulouse	Rapporteur
Dr BUJOLI Bruno	Directeur de recherche Université de Nantes, Nantes	Examineur
Pr. DENAT Franck	Professeur des Universités Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Examineur
Pr. LE GENDRE Pierre	Professeur des Universités Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Directeur de thèse
Dr BODIO Ewen	Maître de conférences Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Co-directeur de thèse

RÉSUMÉ – ABSTRACT

Titre : Conception de complexes d'or et de titane pour l'imagerie moléculaire, la thérapie et la théranostique

Mots clés : chimie médicinale, complexes d'or, titanocène, thérapie, imagerie moléculaire, théranostique

Résumé : En vue de contourner les phénomènes de chimiorésistance et l'apparition d'effets secondaires sévères engendrés par les traitements à base de platine, nous avons développé des agents thérapeutiques à base d'autre métaux.

Mon premier projet repose sur l'élaboration de complexes d'or(I) traçables possédant des propriétés anticancéreuses et anti-inflammatoires. Afin d'apporter des informations préliminaires sur leur mécanisme d'action, deux sondes imageantes ont été introduites : soit une coumarine, soit un BODIPY. Ainsi, deux séries de complexes d'or(I) ont été synthétisées. Trois d'entre eux présentent cette double activité thérapeutique dont deux pouvant être traçables *in vitro*.

Mon deuxième projet est axé sur le développement de complexes de titane stables et solubles en milieu aqueux. Afin d'améliorer la cytotoxicité de ces titanocènes, notre stratégie a consisté à introduire un second métal thérapeutique au sein de ces structures. Cette étude a mené à deux nouveaux titanocènes possédant une activité anti-proliférative submicromolaire sur différentes lignées de cellules cancéreuses ainsi qu'une activité antitumorale *in vivo*, sans induire de signe de toxicité chez la souris saine. Afin d'étudier leur mécanisme d'action, l'introduction de deux modalités d'imageries a été envisagée sur ces complexes : l'imagerie optique ou l'imagerie TEP. Un complexe présentant une sonde fluorescente a été synthétisé et une voie de radiomarquage a été développée.

Title: Design of gold and titanium complexes for molecular imaging, therapy and theranostic

Keywords: medicinal chemistry, gold complex, titanocene, therapy, molecular imaging, theranostic

Abstract: We have developed non-platinum therapeutic agents in order to avoid chemoresistance phenomena and severe side effects caused by treatments based on this metal. My first project relies on the development of trackable gold(I)-complexes displaying both anticancer and anti-inflammatory properties. An imaging probe was introduced on these complexes – either a coumarin or a BODIPY – in order to give preliminary information on their mechanism of action. Thus, two series of gold(I) complexes were synthesized. Three of these compounds presents this double therapeutic activity, two of them can be trackable *in vitro*.

My second project is focused on the development of stable and soluble titanium complexes in water. We decided to introduce a second therapeutic metal into these structures in order to improve the cytotoxicity of these titanocenes. This study led to two new titanocenes displaying submicromolar anti-proliferative activity on different cancer cell lines along with an antitumoral activity *in vivo*, without inducing any sign of toxicity on healthy mice. We decided to introduce two imaging modalities – optical or PET imaging – into these complexes for investigating their mechanism of action. A complex bearing a fluorescent probe was synthesized and a radiolabeling method was developed.