



UNIVERSITÉ  
BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ



ÉCOLE DOCTORALE  
CARNOT - PASTEUR



UNION EUROPÉENNE

RÉGION  
BOURGOGNE  
FRANCHE  
COMTÉ

avec le Fonds européen de développement régional (FEDER)

THÈSE DE DOCTORAT DE L'ÉTABLISSEMENT UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ  
PRÉPARÉE À L'INSTITUT DE CHIMIE MOLÉCULAIRE DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE  
(ICMUB, UMR 6302)

École doctorale n°533  
Ecole doctorale Carnot-Pasteur

Doctorat de Chimie

Par

Charlotte CAVE

---

# Aza-Métaux-DIPYs : vers une nouvelle classe de sondes multimodales fluorescentes

---

*Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 16 Décembre 2024, devant la commission d'examen :*

|                     |  |                    |
|---------------------|--|--------------------|
| Dr Aline NONAT      | Directrice de recherche CNRS<br><i>Institut pluridisciplinaire Hubert Curien, Strasbourg</i> | Rapportrice        |
| Pr Franck SUZENET   | Professeur des Universités<br><i>Université d'Orléans, Orléans</i>                           | Rapporteur         |
| Dr Charlène ESMIEU  | Chargée de recherche CNRS<br><i>Laboratoire de chimie de coordination, Toulouse</i>          | Examinatrice       |
| Pr Pierre LE GENDRE | Professeur des Universités<br><i>Université de Bourgogne, Dijon</i>                          | Examinateur        |
| Pr Ewen BODIO       | Professeur des Universités<br><i>Nantes Université, Nantes</i>                               | Directeur de thèse |

### **Aza-Métaux-DIPYs : vers une nouvelle classe de sondes multimodales fluorescentes.**

Mots clés : Imagerie bimodale, fluorescence proche infrarouge, aza-DIPYs, chimie de coordination.

De nos jours, l'imagerie moléculaire est devenue un allié indispensable de la médecine, notamment dans le traitement du cancer, que ce soit pour l'établissement d'un diagnostic, l'aide au choix d'un traitement personnalisé voire plus récemment pour la chirurgie assistée par fluorescence (FGS). L'imagerie optique de fluorescence prend de l'essor ces dernières années pour des applications *in vivo* en pré clinique voire en clinique grâce à la FGS et l'utilisation de fluorophore NIR-I (700-900 nm). Néanmoins, l'utilisation de cette technique est handicapée par ses limites de pénétration à travers les tissus biologiques. C'est pourquoi, la combinaison de l'imagerie de fluorescence à l'imagerie radioisotopique (TEP ou TEMP) permet de corréliser avec fiabilité les images pré opératoires et celles révélées au moment de la résection de la tumeur. En ce sens, le développement de sondes bimodales fait l'objet de nombreux défis en termes de conception et de synthèse. Les azaBODIPYs, qui sont des fluorophores stables chimiquement et photochimiquement, sont au cœur de l'expertise de notre laboratoire. Ainsi, une sonde azaBODIPY OI/TEP bioconjuguable et hydroluble a pu être développée lors de travaux précédents. Néanmoins, la synthèse de cette molécule est complexe et chronophage. De plus, les deux modalités étant éloignées l'une de l'autre ont un risque potentiel d'être dissociées si la molécule est dégradée sans que cela ne soit détectable. C'est pourquoi cette thèse avait pour objectif principal de concevoir une nouvelle classe de sondes bimodales plus compactes et intelligentes, où l'élément radioisotopique est directement intégré dans le fluorophore. Cette combinaison azaBODIPY/chimie de coordination [aza-métaux-DIPYs] implique le développement de systèmes stables, biocompatibles et répondant aux exigences d'un radiomarquage. Ce manuscrit décrit la synthèse de nouveaux ligands, des complexes associés, ainsi que leur caractérisation chimique et photophysique. Il détaille le travail d'optimisation des synthèses mais aussi d'hydrosolubilisation des systèmes et des voies possibles pour les vectoriser. Un chapitre est consacré à l'évaluation biologique des systèmes les plus prometteurs et leur validation *in vivo* comme sondes bimodales.

### **Aza-Metals-DIPYs : toward a new class of fluorescent multimodal probes.**

Keywords : Bimodal imaging, NIR fluorescence, aza-DIPY, coordination chemistry

Nowadays, molecular imaging has become an indispensable ally in medicine, particularly in cancer treatment, supporting diagnostic accuracy, personalized treatment planning, and, more recently, fluorescence-guided surgery (FGS). In recent years, fluorescence optical imaging has gained interest for *in vivo* pre-clinical and even clinical applications, particularly due to FGS and the use of NIR-I fluorophores (700-900 nm). However, the effectiveness of this technique is limited by its low tissue penetration depth. To address this limitation, combining fluorescence imaging with radioisotopic imaging (PET or SPECT) enables reliable correlation between preoperative imaging and peroperative tumor visualization. That is why, bimodal probes development is a challenge in terms of design and synthesis. AzaBODIPYs, known for their chemical and photochemical stability, form a core area of expertise in our laboratory. In previous work, our team developed a bioconjugable, water-soluble OI/TEP probe. However, the synthesis of this molecule is complex and time-consuming. Furthermore, the separation of the two modalities in the probe increases the risk of dissociation upon degradation, potentially impacting signal reliability without this being detectable. Therefore, the primary goal of this thesis was to design a new class of more compact and smart bimodal probes, where the radioisotopic element is directly integrated into the fluorophore. This azaBODIPY/coordination chemistry approach [aza-metal-DIPYs] aims to create stable, biocompatible systems compatible with radiolabeling requirements. This manuscript describes the synthesis of new ligands and their corresponding complexes as well as their chemical and photophysical characterization. It also covers synthetic optimisation efforts, water-solubilization of the systems, and potential targeting strategies. A dedicated chapter focuses on the biological evaluation of the most promising systems and their *in vivo* validation as bimodal probes.