

## **SINTESI DI RADIOTRACCIANTI PEPTIDICI MODIFICATI CON TETRAAZAMACROCICLI VIA CLICK-CHEMISTRY PER LO SVILUPPO DI METODOLOGIE DIAGNOSTICHE PER IMMAGINI.**

La modificazione dell'analogo della somatostatina Tyr<sub>3</sub>-octeotride con l'acido 1,4,7,10 tetraazaciclododecano 1,4,7,10 tetraacetico (DOTA) porta al prodotto DOTA-TOC in grado di chelare dei radio-metalli. Questo passaggio è fondamentale nella sintesi di radio-farmaci da utilizzare in tecniche diagnostiche per immagini e nella terapia oncologica.

In questo lavoro di tesi ci siamo proposti di legare Tyr<sub>3</sub>-octeotride e DOTA, opportunamente modificati, tramite la cicloaddizione di Huisgen 1,3 dipolare catalizzata dal Cu(I) allo scopo di sostituire il legame ammidico degradabile dalle proteasi.

Questa reazione prevede l'accoppiamento tra un'azide ed un alchino con formazione regioselettiva e stereospecifica di un triazolo 1,4 disostituito (“*click chemistry*”) e procede in condizioni blande e con elevata velocità. In particolare il triazolo 1,4 disostituito è mimetico del legame ammidico trans e non subisce degradazione da parte delle proteasi. Tuttavia questa reazione presenta una serie di problematiche legate al catalizzatore che viene impiegato - Cu(I). Questo ione instabile che tende ad ossidarsi con facilità a Cu(II) viene complessato con elevata affinità dal DOTA. Questo rende impossibile l'inserimento di qualsiasi altro radio-metallo all'interno del macrociclo, impedendo la formazione del radio-farmaco.

Gli studi compiuti fino ad ora prevedono per la click-chemistry la formazione del Cu(I) *in situ*, in ambiente riducente ed inerte con tempi di reazione molto lunghi (18 ore). In tutti questi casi si verifica il fenomeno della complessazione del Cu(II) che deve essere poi eliminato per precipitazione con Na<sub>2</sub>S. Questo comporta difficoltà notevoli di purificazione e quindi costi elevati per la sintesi di questo tipo di radiofarmaco.

Lo studio svolto in questo lavoro di tesi ha avuto lo scopo di superare questa problematica riducendo la quantità di catalizzatore a quella minima necessaria, nonché i tempi di reazione, utilizzando direttamente sali di Cu(I).

Siamo stati perciò in grado di ottenere la formazione del prodotto desiderato (Figura 1), senza la chelazione del Cu(II) da parte del macrociclo, utilizzando per l'accoppiamento: CuI (1 eq.), (1 eq, soluzione acquosa 20 mg/l), 2,6 lutidina (10 eq) e N,N diisopropiletil ammina (DIPEA, 10 eq.) in soluzione di dimetil-solfossido (DMSO) e riducendo da 18 ore a un'ora e trenta minuti il tempo di reazione, ottenendo discrete rese di prodotto puro (32%).

Questi risultati potranno aprire una via alternativa di sintesi di radio-farmaci analoghi del DOTA-TOC, più semplice, veloce ed economica per applicazioni in tecniche diagnostiche per immagini e nella terapia oncologica.

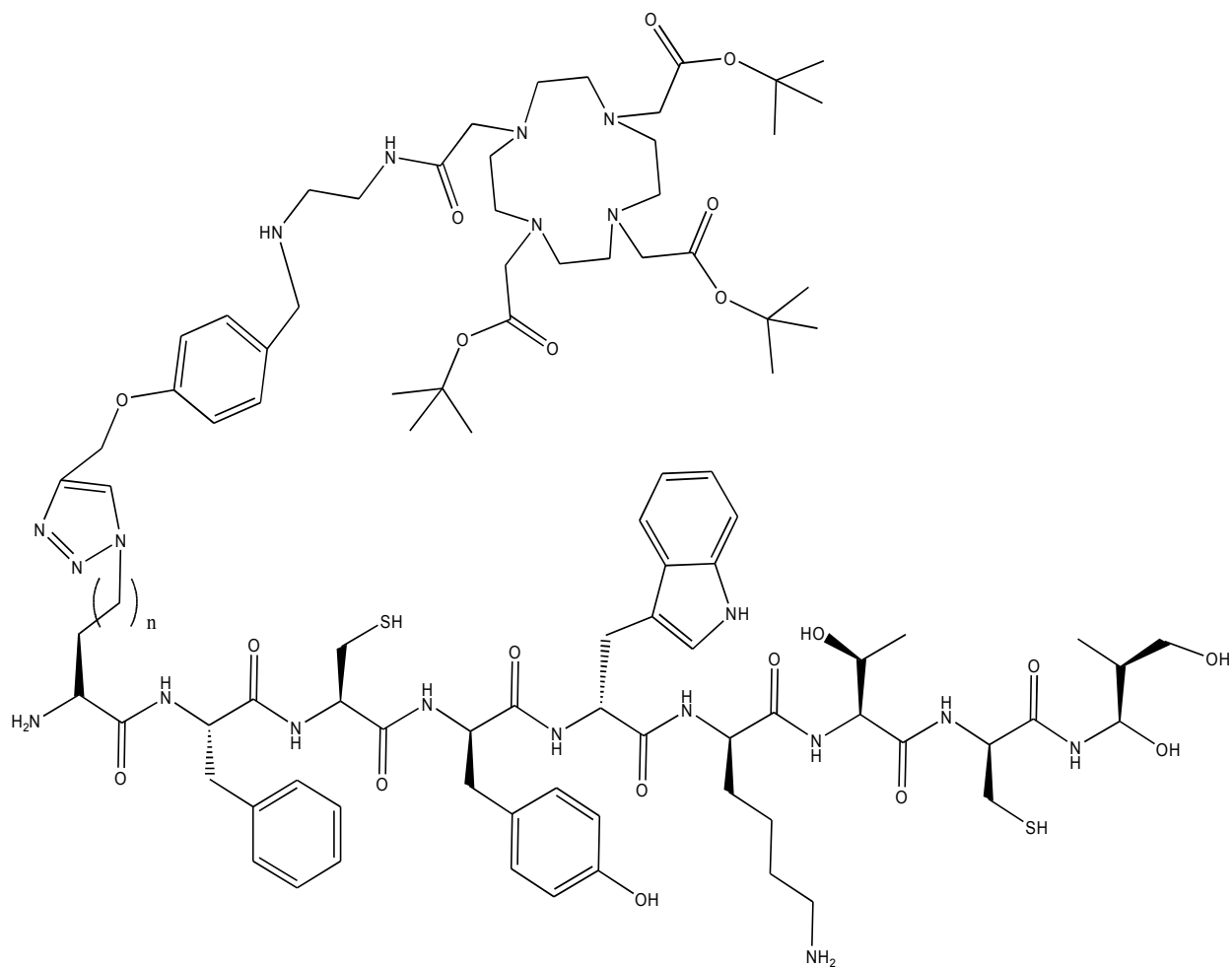


Figura 1.  $n=1,2,3$