

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát: **Jan Frydrych**

Školitelé: **Doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.**  
**Dr. Andrew Westwell Ph.D.**

Téma diplomové práce:

## **Možnosti syntézy 2-fenylbenzothiazolů s potenciálním využitím v terapii rakoviny a PET zobrazování**

Tato práce pojednává o třech hlavních úkolech. Za prvé zde bude referováno o nové pokročilé syntetické metodě vedoucí k biologicky aktivním 2-fenylbenzothiazolům, substituovaným na benzenovém kruhu různými substituenty. Tyto 2-fenylbenzothiazoly byly syntetizovány zahříváním ekvimolárního množství 2-aminothiofenoldisulfidu s vhodnými benzaldehydy za přítomnosti *p*-toluensulfonové kyseliny a na polymerní nosič navázaného trifenylfosfinu. Jako rozpouštědlo byla zvolena směs toluenu a DMF. Jednoduchá izolace produktu (oddělení na polymer navázaného vedlejšího produktu reakce filtrací přes vrstvu Celitu®), díky čemuž není nutná izolace produktu pomocí sloupcové chromatografie, dobré výtěžky reakcí a rychlá syntéza jsou největší výhody této metody.

Druhým úkolem byla syntéza 2-fenylbenzothiazolů nesoucích různou substituci jak na benzenovém, tak na benzothiazolovém kruhu. Byly provedeny experimenty se zahříváním ekvimolárních množství substituovaných 2-aminobenzothiazolů s vhodnými aldehydy ve vysokovroucích rozpouštědlech za použití disiřičitanu sodného jako mírného oxidačního činidla. Výsledky této metody byly neuspokojivé. Ačkoli v případě 6-methyl a 6-methoxy

substituovaných 2-aminobenzothiazolů byly nalezeny stopy produktu, v ostatních případech jsme produkt nebyli schopni izolovat.

Posledním úkolem byla syntéza prekurzorů [ $^{18}\text{F}$ ]-značených 6-fluoro-2-(2,3-dimethoxyfenyl)benzothiazolu a 5-fluoro-2-(2,3-dimethoxyfenyl)benzothiazolu (GW 610) jako potenciálních ligandů pro PET s možným využitím pro diagnostiku Alzheimerovy choroby, a vyvinout metodiku pro jejich radioaktivní značení. Objektem zájmu je zejména syntéza [ $^{18}\text{F}$ ]-značeného GW 610, neboť v dřívějších studiích vykázal protirakovinnou aktivitu a to jak *in vitro*, tak *in vivo*. Jacobsonovou cyklizací byl syntetizován 2-(2,3-dimethoxyfenyl)-6-nitrobenzothiazol, s nímž byla následně provedena přímá nukleofilní substituce na aromatické jádro s použitím aniontu  $\text{F}^-$  jako nukleofilu v přítomnosti Kryptofixu 2.2.2 s užitím DMSO nebo DMF jako rozpouštědla. Tato reakce byla provedena za účelem stanovení optimálních podmínek pro potenciální budoucí značení radioaktivním fluoridovým aniontem. Dále byly pomocí Jacobsonovy cyklizace následované paladiem-katalyzovanou stanylací, syntetizovány dvě sloučeniny potenciálně využitelné pro značení [ $^{18}\text{F}$ ]-F jmenovitě 2-(2,3-dimethoxyfenyl)-6-tributylstanyl-benzothiazol a 2-(2,3-dimethoxyfenyl)-5-tributylstanyl-benzothiazol. Obě organocínové sloučeniny mohou být značeny buď s použitím radioaktivního fluoru ( $^{18}\text{F}$ -F), nebo pro syntézu reaktivnějších diaryliodoniových solí, vhodných prekurzorů pro značení aniontem fluoru [ $^{18}\text{F}$ ] v přítomnosti Kryptofixu 2.2.2