

УДК 577.58.54

2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛЫ: ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ПРОТИВОРАКОВЫХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

© 2021 г. **Е. П. Студенцов^а**, **А. А. Головина^{а,*}**, **Р. Н. Красикова^б**, **В. В. Орловская^б**,
Д. Д. Ваулина^б, **В. И. Крутиков^а**, **С. М. Рамш^а**

^а Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

^б Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург, 197376 Россия
*e-mail: golovina@technolog.edu.ru

Поступило в Редакцию 7 октября 2020 г.

После доработки 15 ноября 2020 г.

Принято к печати 3 декабря 2020 г.

В обзоре обобщены и проанализированы литературные данные по медицинской химии физиологически активных 2-арилбензотиазолов – перспективного класса противораковых соединений и средств диагностики болезни Альцгеймера. Рассмотрены соотношения структура–активность в ряду 2-арилбензотиазолов и механизмы биоактивации субстанций с использованием меченых радиофармпрепаратов. В результате проведенного анализа выбраны и отдельно рассмотрены соединения-лидеры, которые прошли или рекомендованы для клинических испытаний. Проанализированы методы синтеза 2-арилбензотиазолов, которые легли в основу разработок лекарственных препаратов нового поколения. Рассмотрены методы получения биологически активных фторсодержащих 2-арилбензотиазолов, включая противоопухолевые препараты РМХ 610, 5-Фтор 203, Фортресс с высокой антипролиферативной активностью. Обсуждаются перспективы применения 2-арилбензотиазолов в биологии и медицине.

Ключевые слова: 2-арилбензотиазолы, структура–активность, противораковые препараты, диагностика болезни Альцгеймера, радиофармпрепараты, позитронно-эмиссионная томография

DOI: 10.31857/S0044460X21010017

1. Введение	3
2. Биологическая активность 2-арилбензотиазолов	5
3. Основные методы получения 2-арилбензотиазолов	6
4. Противоопухолевые свойства фторсодержащих 2-арилбензотиазолов	12
5. Способы получения противоопухолевых фторсодержащих 2-арилбензотиазолов	17
6. Применение 2-арилбензотиазолов в биологии и медицине	24
7. Заключение	31

1. ВВЕДЕНИЕ

Бензотиазолы – уникальный класс гетероциклических соединений с широким спектром фармакологической активности [1, 2]. Среди них найдены лекарственные препараты, обладающие

антитуберкулезным [3], антималярийным [4], противосудорожным [5], антидиабетическим [6], антимикробным [3,7], противовирусным (включая вирус иммунодефицита) [8] и противораковым [9] действием.

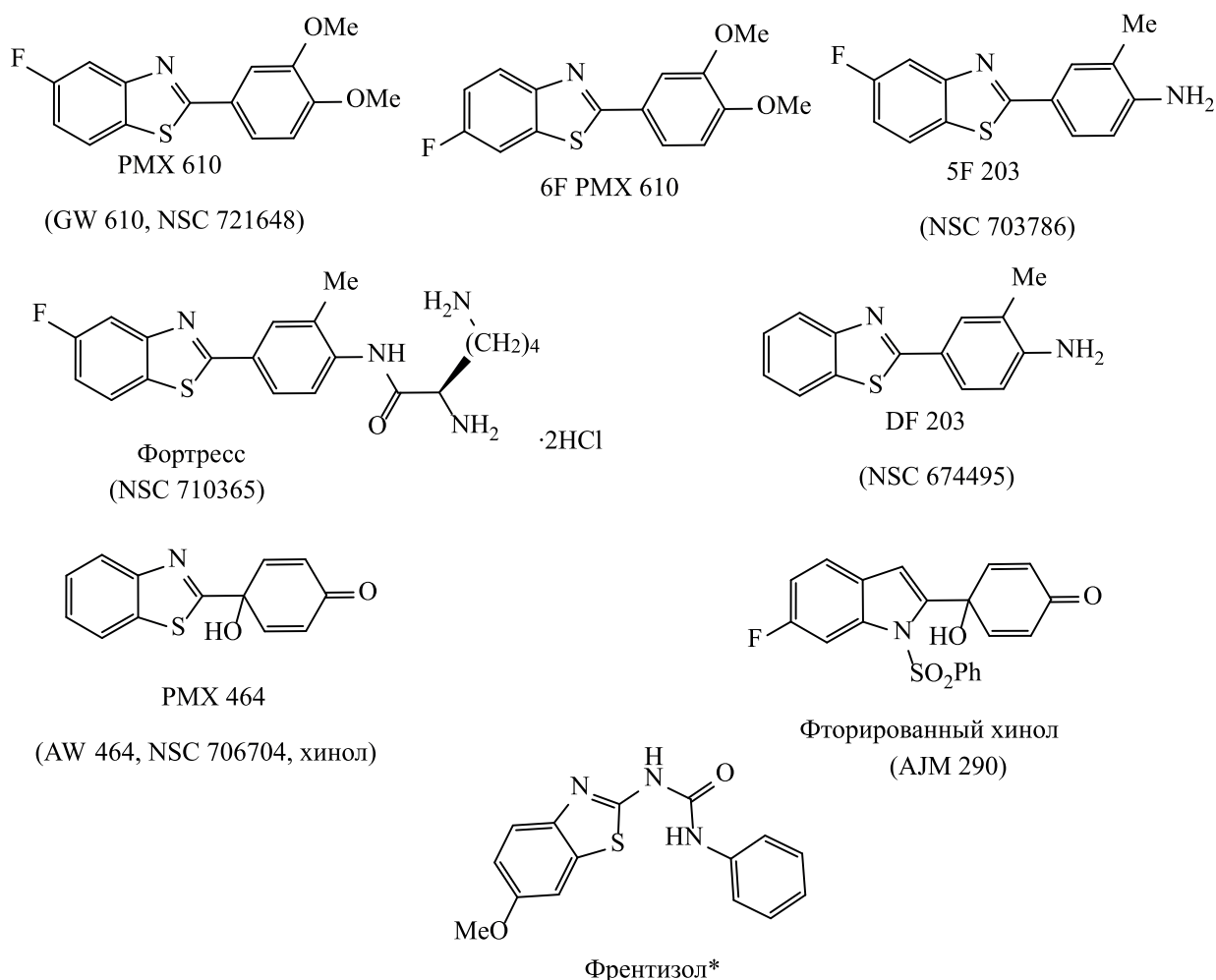


Рис. 1. 2-Арилбензотиазолы и их индольный аналог – потенциальные противоопухолевые и терапевтические препараты: PMX 610 (GW610, NSC 721648) [23, 24], 6F PMX 610 [24], 5F 203 (NSC 703786) [25], Фортресс (NSC 710365) [26], DF 203 (NSC 674495) [27], PMX 464 (AW 464, NSC 706704, хинол) [28, 29], фторированный хинол (AJM 290) [30, 31], Френтизол [32]. (*) Нетоксичный противовирусный и иммуносупрессорный агент, используется в клинике при лечении ревматоидного артрита и красной волчанки [32].

Данный обзор является продолжением серии наших обзорных работ по синтезу и фармакологическим свойствам лекарственных препаратов, таких как: фторированные гетероциклы, нуклеиновые основания, нуклеозиды, обладающие противораковой активностью [10]; производные D-люциферина, являющегося биомаркером для выявления различных микробных заболеваний и патологий человека [11]; фторуглеводы и радиофармпрепараты, используемые в практической медицине [12]; иммуностимуляторы и адаптогены [13]. Отличительной особенностью данного обзора является детальное освещение химических аспектов методологии направленного синтеза

биологически активных 2-арилбензотиазолов и биохимической трансформации лекарственных и диагностических субстанций.

Особое место в стратегии решения социально-экономических проблем занимает создание эффективных лекарственных средств нового поколения для лечения тяжелых заболеваний человека: СПИДа, рака, болезни Альцгеймера. Выполнение этой сложной задачи требует объединения усилий в междисциплинарных исследованиях в различных областях химии, фармакологии, молекулярной биологии. Перспективным направлением поиска новых терапевтических средств является всесто-

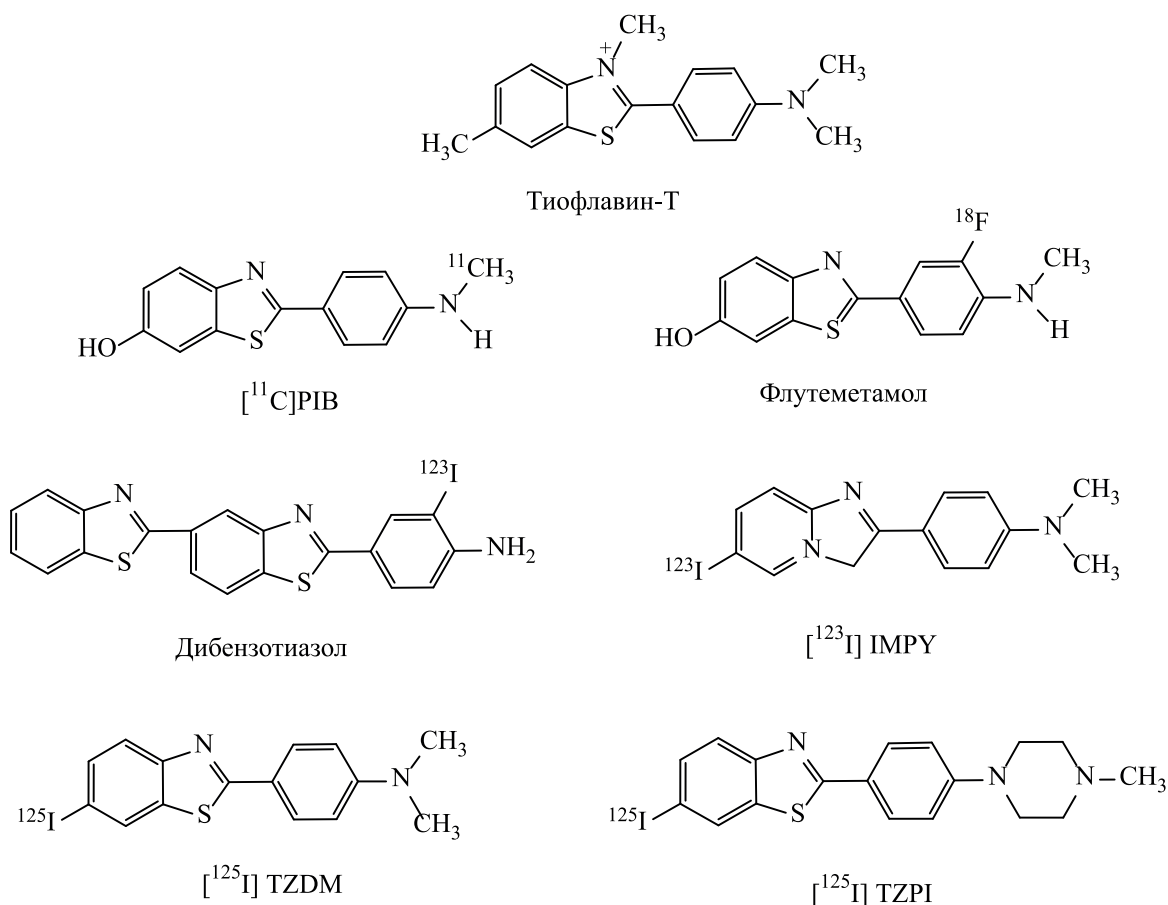


Рис. 2. Препараты для диагностической визуализации β -амилоидов [33].

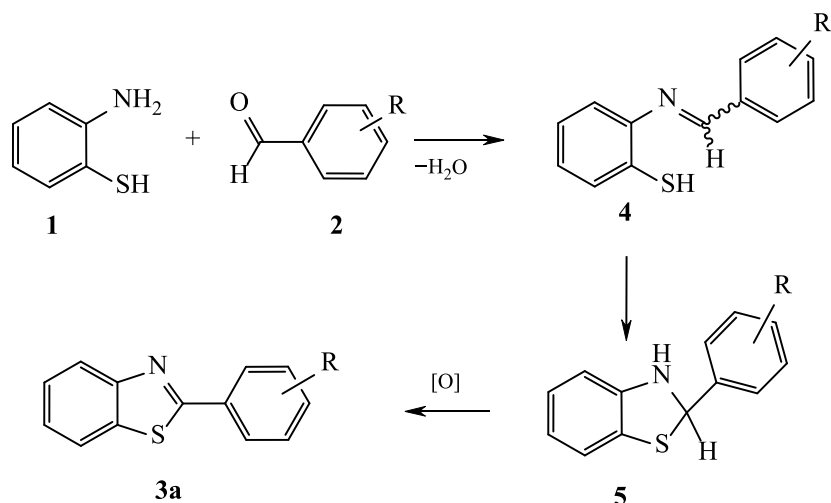
роннее исследование биологической активности производных 2-арилбензотиазолов, которые относятся к привилегированному классу, содержащему активные фармакофоры. В Национальном раковом институте (США) выполнен большой объем работ по экспериментальному изучению различных гетероциклических соединений – потенциальных противораковых препаратов и неинвазивных диагностических средств для профилактики и лечения рака [14]. В данном институте в рамках государственных программ на протяжении более 20 лет осуществлялся планомерный скрининг противоопухолевых препаратов в классе бензотиазолов на 60 линиях опухолевых клеток человека, а также углубленное экспериментальное изучение наиболее активных препаратов на животных со злокачественными новообразованиями. В результате, отобрано значительное количество веществ с противоопухолевой активностью, а среди них выявлены наиболее перспективные малотоксичные лекарственные субстанции с установлением воз-

можного механизма их действия. Эти работы были сопряжены с разработкой средств для диагностики нейродегенеративных заболеваний методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с визуализацией короткоживущими изотопами (¹¹C, ¹⁸F). Итоги этих и других работ отражены в научных обзорах [15–22].

2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛОВ

Изучение литературы по биологической активности производных 2-арилбензотиазолов позволило выделить в этом ряду два класса перспективных лекарственных препаратов: противоопухолевые соединения и средства, предназначенные для диагностики нейродегенеративных заболеваний. На рис. 1, 2 приведены химические структуры потенциальных лекарственных средств и диагностических препаратов, обладающих в эксперименте выраженной биологической активностью. Соединения-лидеры обозначены медицинскими номе-

Схема 1.



рами и шифрами, они рекомендованы к клиническим испытаниям.

3. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛОВ

Способы получения, строение и реакционная способность 2-арилбензотиазолов подробно рассмотрены в монографиях и обзорах [20, 21, 34–38]. Ниже приведена краткая сводка способов получения и свойств 2-арилбензотиазолов, подготовленная по указанным источникам с привлечением, по мере необходимости, дополнительных данных.

3.1. Конденсация 2-аминотиофенола с бензальдегидами, бензойными кислотами и их производными. Большая часть методов синтеза 2-арилбензотиазолов, о которых сообщается в литературе, относится к получению незамещенных в бензотиазольном фрагменте 2-арилбензотиазолов **3a**. К таким методам относится циклоконденсация 2-аминотиофенола **1** с бензальдегидами, бензойными кислотами **2**, а также с их эфирами или хлорангидридами [34].

Предложены различные варианты синтеза 2-арилбензотиазолов **3a** из 2-аминотиофенола **1** и бензальдегидов [39–55]. 2-Аминотиофенол **1** чувствителен к кислороду воздуха, неустойчив при нагревании, склонен к самопроизвольной димеризации, поэтому целесообразно проводить синтез соединений **3a** в мягких условиях с использованием катализаторов. В качестве катализаторов могут использоваться $FeCl_3$ в метаноле [45], *n*-толуолсульфокислота (PTSA) [46, 49], 4-метокси-ТЕМПО

(свободный радикал 4-метокси-2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси) [47], I_2 [42]. Высокий выход 2-(*R*-фенил)бензотиазолов **3a**, где *R* = *n*- или *m*- CH_3 , OCH_3 , CN , NO_2 , достигнут при проведении реакции в спирте при комнатной температуре в течение 15–40 мин в присутствии иммобилизированной серной кислоты на силикагеле (H_2SO_4/SiO_2) [53]. В некоторых синтезах соединений **3a** ионная жидкость – [PMIM]Br (1-пропил-3-метилимидазолийбромид) – выполняет роль и растворителя, и катализатора [48]. В так называемых «зеленых» методах синтеза соединений **3a** реакцию проводят в полиэтиленгликоле (PEG) [49] или глицерине [44], в гамма-валеролактоне [54], а также в воде с ионнообменной смолой Dowex 50W в качестве катализатора [50]. При проведении конденсации без растворителя в условиях микроволновой активации в качестве катализатора применяют $CuSO_4$ [51] или SiO_2 [52].

И в кислотной, и в щелочной среде при конденсации 2-аминотиофенола **1** с бензальдегидами сначала через промежуточные 2-(бензилиденамино)тиофенолы **4** (основания Шиффа) образуются 2,3-дигидробензотиазолы **5**, которые при окислении $FeCl_3$ превращаются в соответствующие 2-арилбензотиазолы **3a** (схема 1). В отдельных случаях окисление может происходить за счет кислорода воздуха, в том числе в процессе кристаллизации из спирта [20, 41, 47, 53, 55].

Классические методы синтеза 2-арилбензотиазолов **3a** путем конденсации 2-аминотиофенола **1** с бензойной кислотой **2** (схема 2) или ее производ-

Схема 2.

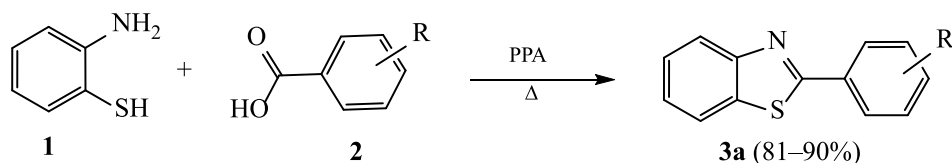


Схема 3.

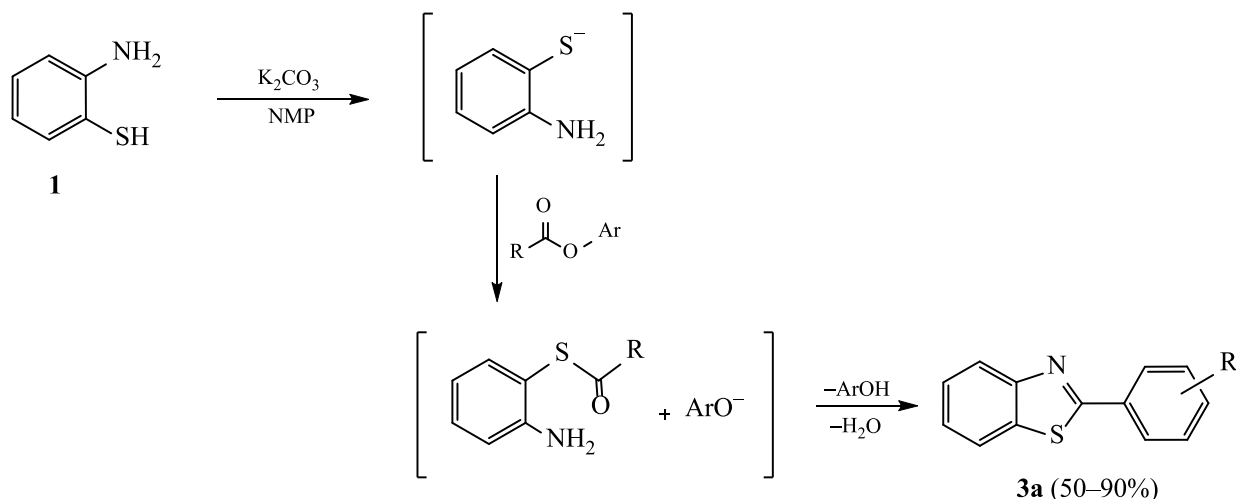
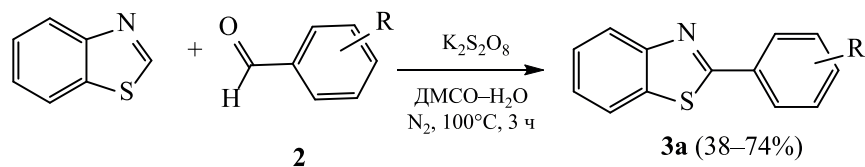


Схема 4.



дными, которая проводится при нагревании в полифосфорной кислоте (PPA), не утратили своего значения и по сей день [56, 57]. Взаимодействие *o*-аминотиофенола **1** с бензоилхлоридами происходит в основных растворителях (пиридин, триэтиламин) [58, 59]. В этой реакции, как и в случае конденсации с бензальдегидами, была успешно применена ионная жидкость [60].

Конденсацию аминотиофенола **1** с эфирами проводят в *N*-метилпирролидоне (NMP) с использованием K_2CO_3 в качестве катализатора [61] (схема 3).

Относительно новым, альтернативным способом получения 2-арилбензотиазолов является окислительная конденсация бензотиазола с бензальдегидами в присутствии персульфата калия [62] (схема 4).

Реакцию проводят в инертной среде при 100°C . Выходы варьируются от умеренных до хороших

(38–74%). Лучшие выходы были достигнуты при использовании избытка исходного бензотиазола.

3.2 Конденсация дифенилдисульфидов с бензальдегидами. Синтез 2-арилбензотиазолов с различными заместителями в бензотиазольном фрагменте осуществляется по модифицированному методу [36] конденсацией 2-аминотиодисульфидов **6** с замещенными бензальдегидами в кипящем толуоле в присутствии трифенилфосфина при катализе PTSA (схема 5).

Исходный дисульфид **6** легко получить путем окислительного гидролитического расщепления тиазольного цикла в 2-амино-5(6)-замещенных бензотиазолах при нагревании (100°C) в водном растворе гидроксида калия [36]. Синтез исходных 2-аминобензотиазолов **7** проводят циклизацией соответствующих *N*-арилтиомочевин **8** бромом или хлором в хлороформе или уксусной кислоте [37, 63]. В синтезах 2-арилбензотиазолов трифенилфосфин выполняет роль мягкого восстанови-

Схема 5.

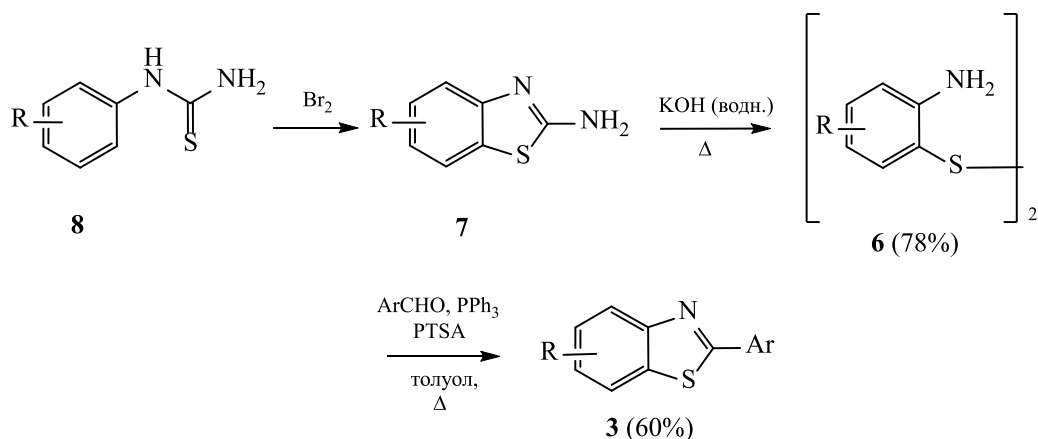
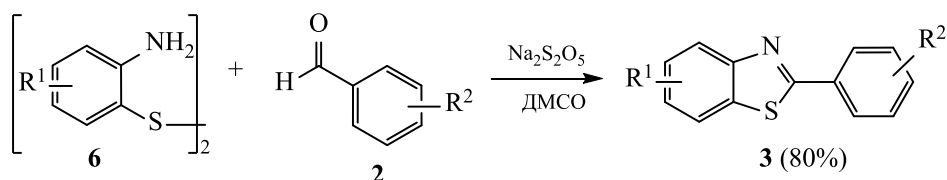


Схема 6.



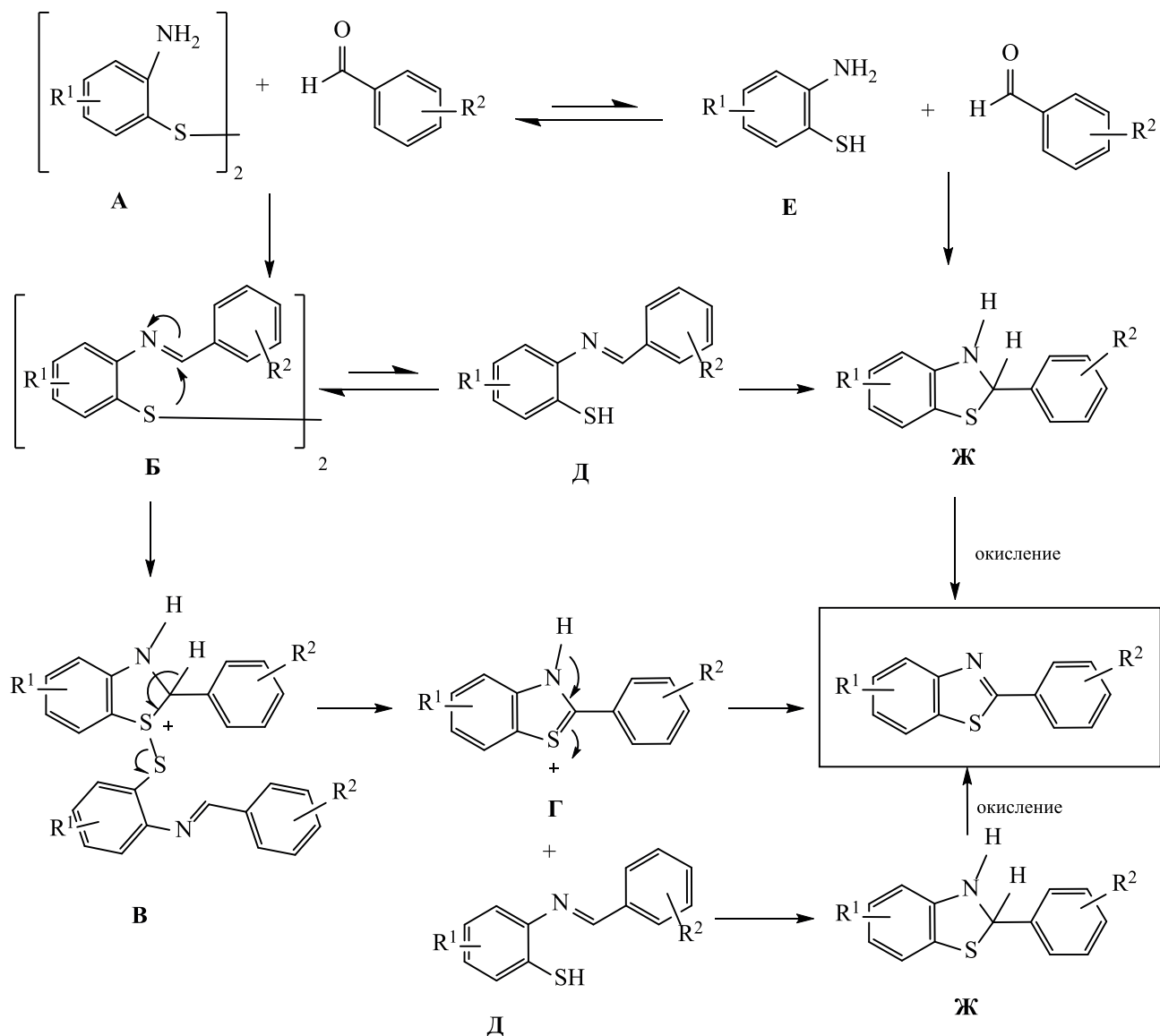
теля с образованием *in situ* соответствующего тиола. Процесс полной циклизации промежуточного продукта происходит медленно (15–30 ч, 110°C, толуол) с выходом около 60% в зависимости от типа заместителей в исходном дисульфиде **6**. По литературным данным [63], полученные таким образом 2-арилбензотиазолы необходимо очищать от побочных продуктов, в том числе от образующейся окиси трифенилфосфина, с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. В связи с этим в той же работе сообщается об упрощенном способе синтеза биологически активных производных 2-арилбензотиазолов конденсацией замещенных 2-аминотиофенлдисульфидов с рядом бензальдегидов с использованием в качестве окислителя метабисульфита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) при нагревании в ДМСО или ДМФА при 120°C в течение 40–90 мин (схема 6). После обработки продуктов реакции водой 2-арилбензотиазолы **3** с различными заместителями в гетероцикле и фенильном кольце ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2, \text{CN}, \text{OH}$, без защиты фенольной группы) очищают кристаллизацией из хлористого метилена и выделяют с выходом более 80% в большинстве случаев.

Использование в данных реакциях циклизации окислителя $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ вместо восстановителя трифенилфосфина является довольно необычным. Рабочая гипотеза возможного механизма

протекания реакции была подробно рассмотрена в работах [20, 63] (схема 7). Предполагают, что аминогруппа замещенного 2-аминотиофенлдисульфида **A** на первой стадии сначала реагирует с бензальдегидом с образованием иминодисульфида **B**. Циклизация интермедиата **B** с самопроизвольным расщеплением дисульфидной связи приводит к образованию катиона 2-фенилбензотиазола **Г** (в оригинале ошибочно назван таутомером) и иминотиофенола **Д**, который может либо циклизироваться в дигидробензотиазол **Ж**, либо повторно окислен до промежуточного соединения **Б**, которое потом циклизуется в бензотиазольный продукт через интермедиаты **В** и **Г**. Авторы [63] допускают альтернативный механизм данной реакции, связывая его с возможностью тиол-дисульфидного равновесия в высокополярном растворителе ДМСО. Считают, что в силу гигроскопичности последнего небольшие количества воды могут реагировать при нагревании с бисульфитом натрия с выделением SO_2 , способного выступать в качестве восстановителя с образованием тиофенола **Д** и промежуточного интермедиата **Е**, который обычным путем циклизуется в дигидробензотиазол **Ж**, а затем окисляется в 2-арилбензотиазол.

3.3. Внутримолекулярная циклизация замещенных тиоанилидов. Внутримолекулярная циклизация замещенных тиоанилидов может быть

Схема 7.



осуществлена под действием таких реагентов, как NaH–I₂ [64], Cs₂CO₃–CuI, 2,6-дихлор-3,5-дициано-1,4-бензохинон [65, 66], гипервалентный реактив Мартина [67], Cs₂CO₃–CuI–1,10-фенантролин [68, 69], NaOH [70]. Классическим реагентом циклизации тиоанилидов в бензотиазолы по методу Якобсона является феррицианид калия, метод основан на прямой радикально-окислительной циклизации тиоанилидов в щелочной среде (схема 8) [20, 34].

При трактовке механизма реакции Якобсона рассматриваются два возможных пути превращения: путь *a* связывают с промежуточным образованием тиоамидного катиона I с последующей

атакой бензольного цикла с отщеплением протона и превращением в бензотиазол II; путь *б* включает реакцию тиобензамида с основанием, который в форме тиолат-иона III превращается в тиорадикал IV в результате одноэлектронного окисления, с последующим элиминированием водород-радикала и образованием бензотиазола II (схема 9) [71].

При синтезе тиоанилидов по Якобсону может быть использован реагент Лавессона или пентасульфид фосфора (P₂S₅) при нагревании бензанилидов в гексаметилфосфортриамиде (ГМФА), гексаметилдисилоксане (ГМДСО) или хлорбензоле, но применение их ограничено, если бензанилид содержит другие функциональные карбонильные

Схема 8.

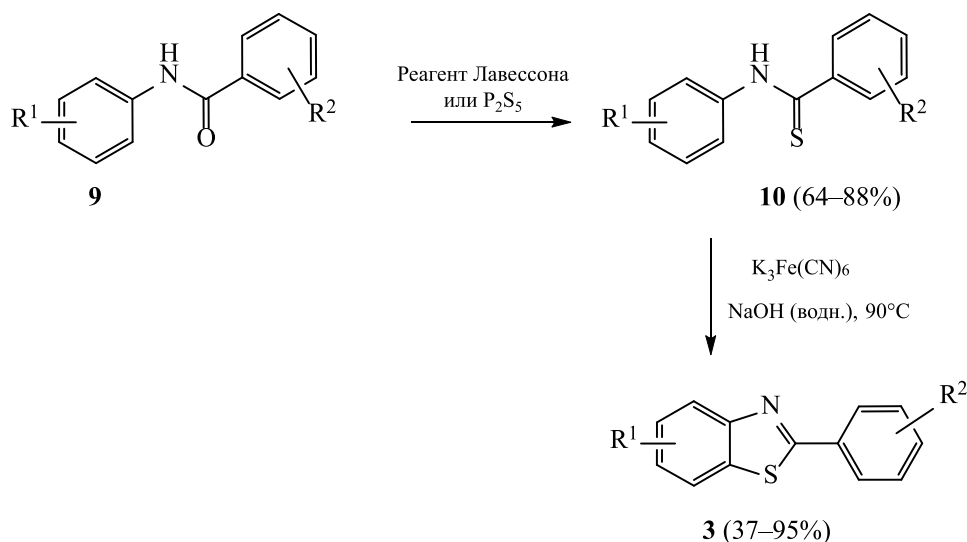
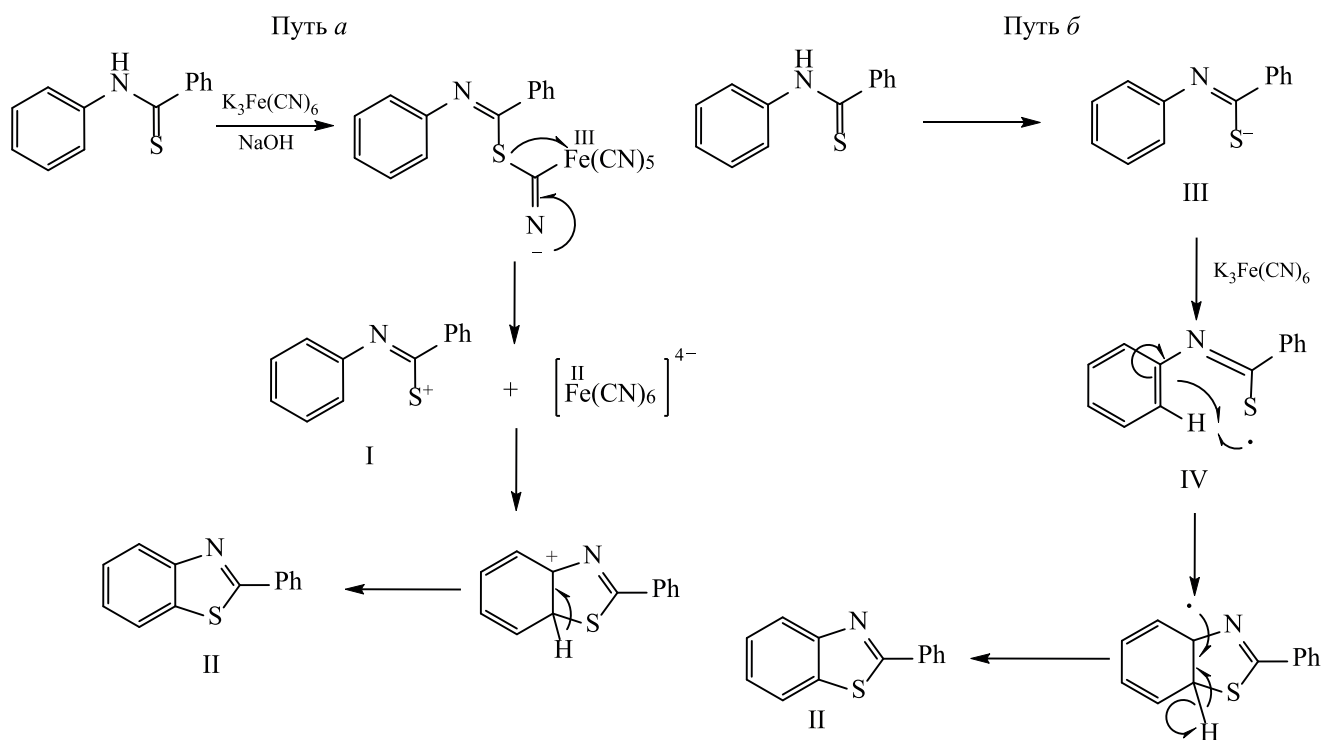


Схема 9.



группы. В большинстве случаев внутримолекулярная циклизация (реакция Якобсона) протекает региоселективно с замещением протона. Однако, когда в *o*-положении по отношению к тиамидной находится метоксигруппа, а также присутствуют еще две электронодонорные группы, то циклизация идет с *ipso*-замещением *o*-метоксигруппы с очень низкими выходами. Например, в случае *N*-(2,4,5-триметоксифенил)тиобензанилида **11**

по реакции Якобсона продуктом реакции является не 4,6,7-триметоксибензотиазол **12**, а 5,6-диметоксифенилбензотиазол **13**. Выход продукта *ipso*-замещения может быть увеличен в присутствии азобисизобутиронитрила (AIBN) при циклизации соединения **11** в нитробензоле, когда после кипячения в течение 15 мин образуется 5,6-диметоксифенилбензотиазол **13** с выходом 93% (схема 10) [71].

Схема 10.

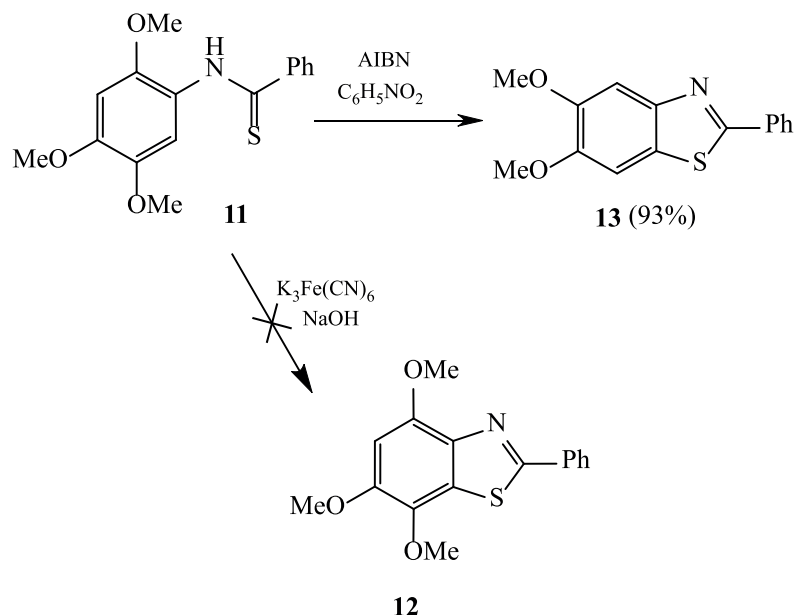
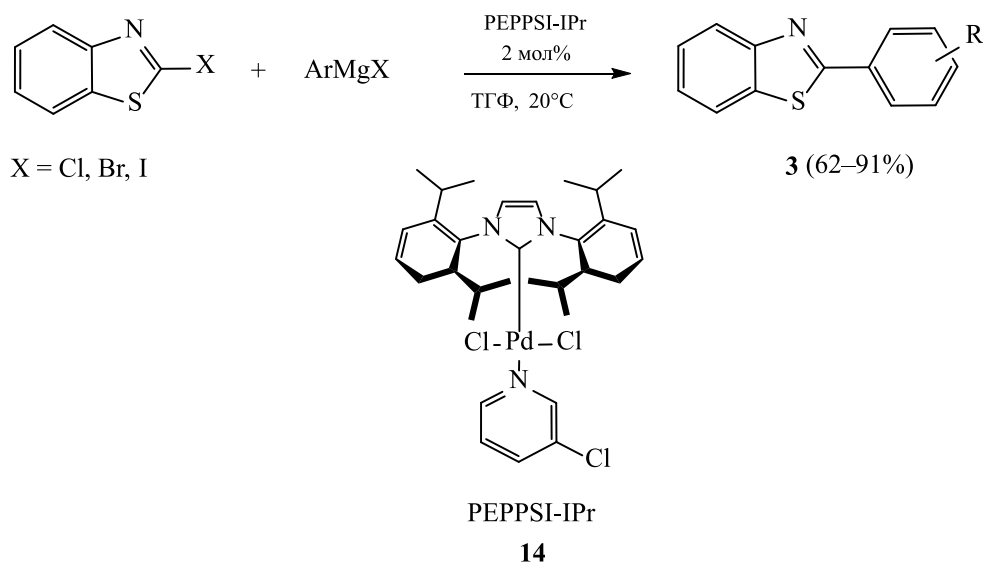


Схема 11.

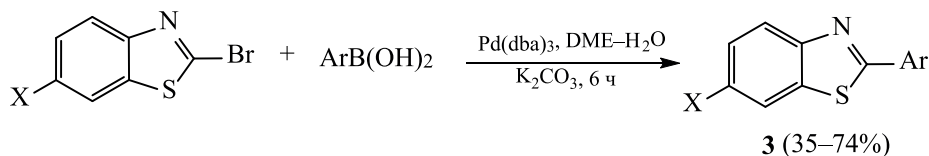


3.4 Прямое арилирование 2-галогидбензотиазолов. Открытая в 1972 г. реакция Кумада–Тамао–Корриу [72] нашла широкое применение в органической химии при осуществлении кросс-сочетания алкил-, алкенил- и арил- и гетарилгалогенидов с образованием новой углерод-углеродной связи при катализе комплексными соединениями палладия (PEPPSI, pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation), никеля (NiPPh_3), а также переходными металлами [73, 74]. В частности, этот метод был использован в синтезе 2-арилбензотиазолов в реакциях сочетания с реак-

тивом Гриньяра (арилмагнийгалогенидом) при катализе PEPPSI-IPr **14**, содержащим в своей структуре 4 изопропильные группы. Реакция проходит при комнатной температуре в тетрагидрофуране и представляет собой региоселективный способ получения 2-арилбензотиазолов (схема 11) [75].

3.5. Реакция Сузуки. Одним из методов синтеза 2-арилбензотиазолов является реакция Сузуки [76] – сочетание арил- и винилборных кислот с арил- или винилгалогенидами при катализе комплексными соединениями палладия(0) (схема 12) [77] или палладий-медными комплексами [78].

Схема 12.



X = H, OMe.

4. ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ФТОРСОДЕРЖАЩИХ 2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛОВ

Фторсодержащие соединения находят широкое применение в биологии и медицине [79]. В последние два десятилетия медицинская химия фтора привлекает интерес многих исследователей, а дизайн и разработка фторорганических фармацевтических препаратов приобретают все большее значение. Селективное введение фтора может улучшить фармакокинетические и физико-химические свойства активного соединения, а также его метаболическую стабильность [79, 80]. Специфичность действия фторсодержащих соединений обусловлена наличием атома фтора, близкого по размерам к атому водорода, но отличающегося липофильностью и высокой электрофильностью. Понимание влияния фторирования на биологические особенности молекулы привело к открытию эффективных терапевтических средств [21].

К ним относятся, например, препараты антимаболитного типа – производные углеводов, аминокислот, стероидов, компонентов нуклеиновых кислот и родственных гетероциклов [79–81]. В частности, к антимаболитам относятся широко используемые в онкологии производные 5-фторурацила (фторафур), в том числе нуклеозидные, являющиеся эффективными ингибиторами тимидилатсинтетазы [82].

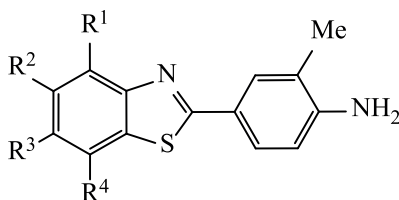
Не составляют исключения в этом отношении и производные бензотиазола, среди которых найдено большое число физиологически активных веществ (антибиотиков, антидепрессантов, психотропных препаратов и др.) [1, 2, 19, 21, 22, 81, 83]. Так, ряд фторированных 2-арилбензотиазолов продемонстрировал широкий спектр действия *in vivo* и *in vitro* на клеточных опухолях человека [84–86]. Меченные фтором 18 и углеродом 11 производные бензотиазола могут быть использованы при диагностике опухолевого процесса, а также в качестве

рецепторных лигандов при исследовании болезни Альцгеймера с помощью метода ПЭТ [87–89]. Использование таких радиофармацевтических препаратов позволяет изучать процессы метаболизма, механизмы ферментативных реакций и структуры активных центров ферментов [90].

4.1 Противоопухолевые свойства и метаболизм наиболее эффективных препаратов PMX 610 и 5F 203. Соединение лидер PMX 610 (NSC 721648) – 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазол – обладает мощной антипролиферативной активностью в наномолярных концентрациях на многих видах раковых клеток человека (молочной железы, толстой кишки, кишечника и др.) [23, 24, 91].

Высокую противоопухолевую активность с избирательным действием на определенных линиях опухолевых клеток человека (MCF-7, MDA-468 и др.) проявляют и другие липофильные фторсодержащие 2-арилбензотиазолы, например, 5F 203 (NSC 703786) – 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол [25, 86, 92]. Они эффективны на опухолевых штаммах почек, толстой кишки, что подтверждают доклинические испытания [25, 85, 86]. Несмотря на структурные различия препаратов PMX 610 и 5F 203, эти липофильные соединения обладают сходными механизмами действия.

Исследование биологической активности серии производных 2-(4-аминофенил)бензотиазолов показало, что некоторые из них являются сильнодействующими агентами избирательного действия за счет биотрансформации с участием специфических ферментов клеточных рецепторов [9, 18, 27, 93, 94]. Вообще в процессе метаболизма может происходить либо биоактивация 2-фенилбензотиазолов с увеличением противоопухолевой активности, либо наблюдается образование неактивных метаболитов. Так, в процессе окислительного метаболизма высокоэффективного препарата DF 203 (NSC 674495), 2-(4-амино-3-метилфенил)-бензотиазола, его противоопухолевая активность

Таблица 1. Противоопухолевые фторированные бензотиазолы, их неактивные метаболиты и активные фторированные аналоги

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
2-(4-Амино-3-метилфенил)бензотиазол (DF 203)	H	H	H	H
2-(4-Амино-3-метилфенил)-6-гидроксibenзотиазол (6-OH 203)	H	H	OH	H
2-(4-Амино-3-метилфенил)-4-фторбензотиазол (4F 203)	F	H	H	H
2-(4-Амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол (5F 203)	H	F	H	H
2-(4-Амино-3-метилфенил)-6-фторбензотиазол(6F 203)	H	H	F	H
2-(4-Амино-3-метилфенил)-5,6-дифторбензотиазол (5,6-F ₂ 203)	H	F	F	H
2-(4-Амино-3-метилфенил)-7-фторбензотиазол(7F 203)	H	H	H	F

ослабевает из-за образования неактивного 6-гидрокси-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазола (6-OH 203) (табл. 1) [95, 96].

Метаболитная дезактивация может быть успешно заблокирована фторированием бензотиазолов по положениям 5 или 5 и 6 с получением препаратов 5F 203 и 5,6-F₂ 203 с высокой противоопухолевой активностью, некоторые из них приведены в таблице 1 [97].

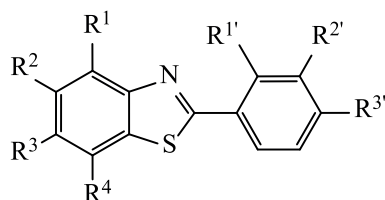
В патенте [98] представлены данные по соотношению структура – активность в ряду производных PMX 610 и их аналогов (более 100 соединений). Экспериментально установлено, что изменения в структуре производных и аналогов PMX 610 оказывают сильное влияние на биологическую активность этих соединений. Обнаружено, что у соединений **15** и **16** с атомом F в 4- или 6-положении сохраняется противоопухолевая активность. Удаление атома фтора из бензотиазольной части (соединения **17** и **21**) или его замена на другие галогены (соединения **22** и **23**), равно как и замена одной или двух метоксигрупп в фенильном кольце в 3',4'- положениях на гидроксильные (соединения **18**, **19** и **20**) или другие группы приводят к потере ингибирующей активности в отношении противоопухолевых клеток [86]. Вместе с тем при наличии хлора или брома вместо метоксигруппы в 3'-положении фенильного кольца противоопухолевая активность сохраняется (соединения **24** и **25**, табл. 2).

Таким образом, структурные изменения в рядах производных PMX 610 и 5F 203 оказывают силь-

ное влияние на биологическую активность этих соединений [84, 98], при этом эффективность и избирательность противоопухолевого действия зависят от природы заместителя и его местонахождения в гетероциклическом или фенильном фрагменте [15, 92, 99, 100]. Активными соединениями оказались производные с метил-, гидроксильными, аминогруппами, атомами галогена в положении 3' фенильного кольца [15, 86]. Это свидетельствует о важной роли структурных особенностей молекул 2-арилбензотиазолов для их взаимодействия с арилгидрокарбонowymi рецепторами (AhR) [95, 96, 101]. Этот механизм был подтвержден при испытаниях новых 2-(4-аминофенил)бензотиазолов, содержащих другие группы в гетероциклическом фрагменте и положении 3' фенильного кольца. Высокую активность по аналогии с препаратом 5F 203 проявляют 4-, 6-, 7-фторсодержащие аминофенилбензотиазолы.

Механизм визуализации опухолевого процесса основан на специфическом связывании меченого соединения с арилгидрокарбонowymi рецепторами (AhR) с последующей экспрессией в пораженных клетках. В метаболизм метки вовлечен цитохром 450 – один из ключевых ферментов нейтрализации ксенобиотиков у человека. [93,94].

AhR – белок, кодируемый у человека AhR-геном, он является лиганд-зависимым внутриклеточным рецептором, который стимулирует транскрипцию генов в ответ на связывание с ксенобиотиком. Таким образом запускаются каскадные реакции сегментного метаболизма лекарств

Таблица 2. Вариации заместителей в молекуле соединения PMX 610 для изучения соотношения структура–активность

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{3'}
PMX 610 (NSC 721648)	H	F	H	H	H	OMe	OMe
15	F	H	H	H	H	OMe	OMe
16	H	H	F	H	H	OMe	OMe
17	H	H	H	H	H	OMe	OMe
18	H	F	H	H	H	OH	OMe
19	H	F	H	H	H	OMe	OH
20	H	F	H	H	H	OH	OH
21	H	H	H	H	H	OH	OH
22	H	Cl	H	H	H	OMe	OMe
23	H	Br	H	H	H	OMe	OMe
24	H	F	H	H	H	Cl	OMe
25	H	F	H	H	H	Br	OMe

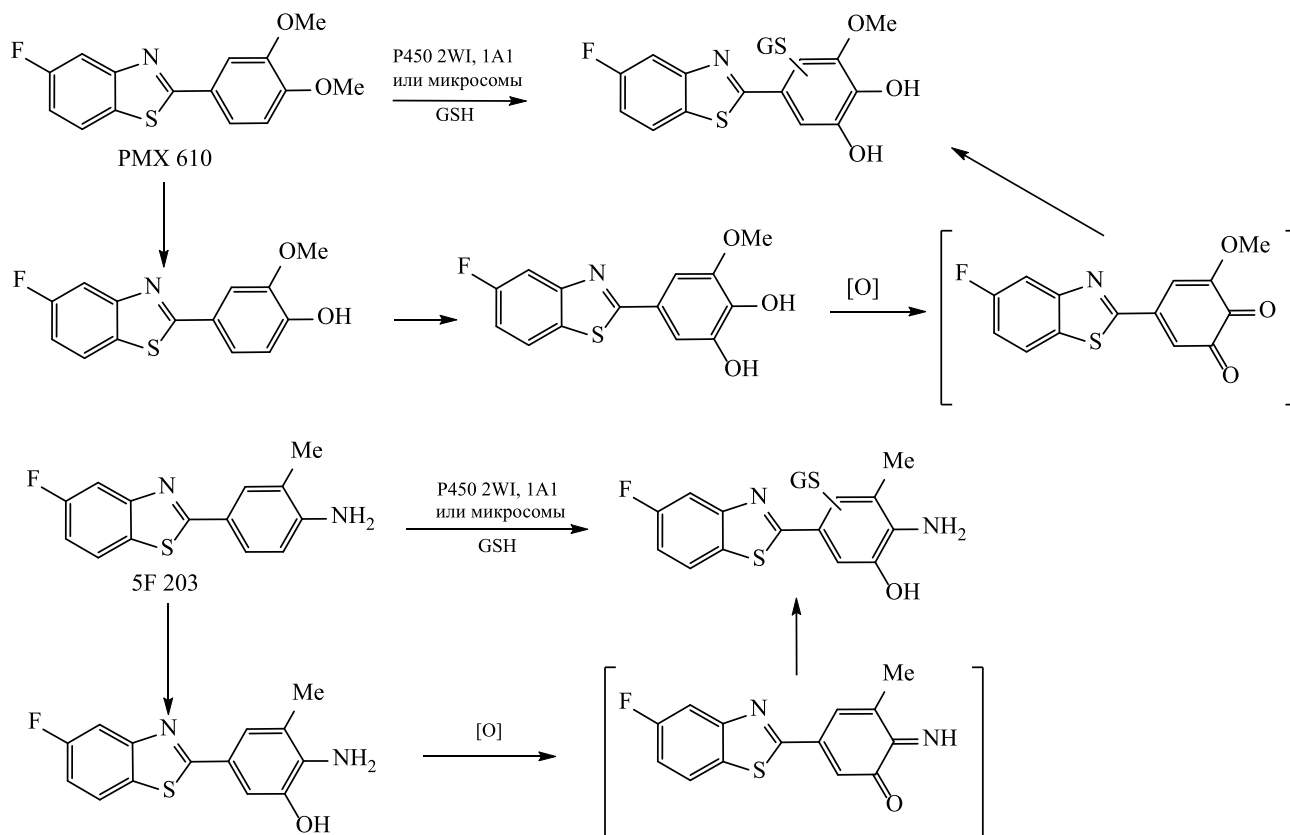
с участием цитохромов P450, которые, в свою очередь, являются мишенями для противоопухолевой терапии [102]. В ходе связывания с такими лигандами AhR перемещается в ядро клетки, где образует комплекс со своим гетеродимеризирующим партнером – арилгидрокарбонатным ядерным транслокатором (AhRNT). Этот комплекс, в свою очередь, усиливает экспрессию в AhR мишеных генах, содержащих необходимую ДНК-последовательность, что приводит к изменению внутриклеточных превращений, вызывающих экспрессию *m*-РНК и вытекающую из этого индукцию необходимого гена, например, цитохромов P450 1A1 и P450 2W1 [103]. Этот механизм, опубликованный в большом числе работ, был подтвержден при испытаниях новых 2-(4-аминофенил)бензотиазолов, содержащих амино-, метил-, ацилоксигруппы в гетерофрагменте и атомы Cl или I в положении 3' фенильного кольца [15, 103]. В последней работе были проведены широкие исследования метаболизма препаратов PMX 610 и 5F 203 при микросомальном окислении их конъюгатов с глутатионом (GSH) цитохромами P450 1A1 и P450 2W1 [103].

В результате детального изучения состава и строения образующихся метаболитов и их интермедиатов с помощью ЯМР ¹H, ¹⁹F высокого разрешения, хромато-масс-спектрометрии и независи-

мых синтезов установлено, что в случае препарата PMX 610 продуктами микросомального C-окисления является 2-(2,3-дигидрокси-4-метоксифенил)-5-фторбензотиазол в виде конъюгата с GSH; в случае соединения 5F 203 происходит N-окисление с образованием 5-фтор-2-(2-гидрокси-3-метил-4-амино)бензотиазола с промежуточным образованием хинонимина (схема 13). Различия в структуре и физико-химических свойствах метаболитов определяют селективное противоопухолевое действие препаратов PMX 610 и 5F 203. Повреждение ДНК объясняют возможностью образования электрофильного интермедиата – нитрений-иона, выполняющего функцию алкилирующего агента ДНК по положению N⁷ 2'-дезоксигуанозина. При этом не исключено образование комплексов ДНК с липофильными производными бензотиазола, имеющими планарную структуру. Они, как специфические интеркаляторы, изменяют активность ДНК в процессе синтеза *m*-РНК [103].

4.2. Уникальный противораковый препарат Фортгресс. В связи с тем, что тестирование 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазола (5F 203) выявило его высокую противоопухолевую активность по отношению к человеческим клеточным культурам карциномы яичников, груди, почек и кишечника, опосредованную индуцирова-

Схема 13.



нием разрушения ДНК и блокированием митоза [25, 104–106], большой клинический интерес вызывает тестирование и метаболическое превращение аминокислотного прекурсора (пролекарства) 5F 203 – его L-лизиламида NSC 710305 (**26**), он же Фортресс [26, 107].

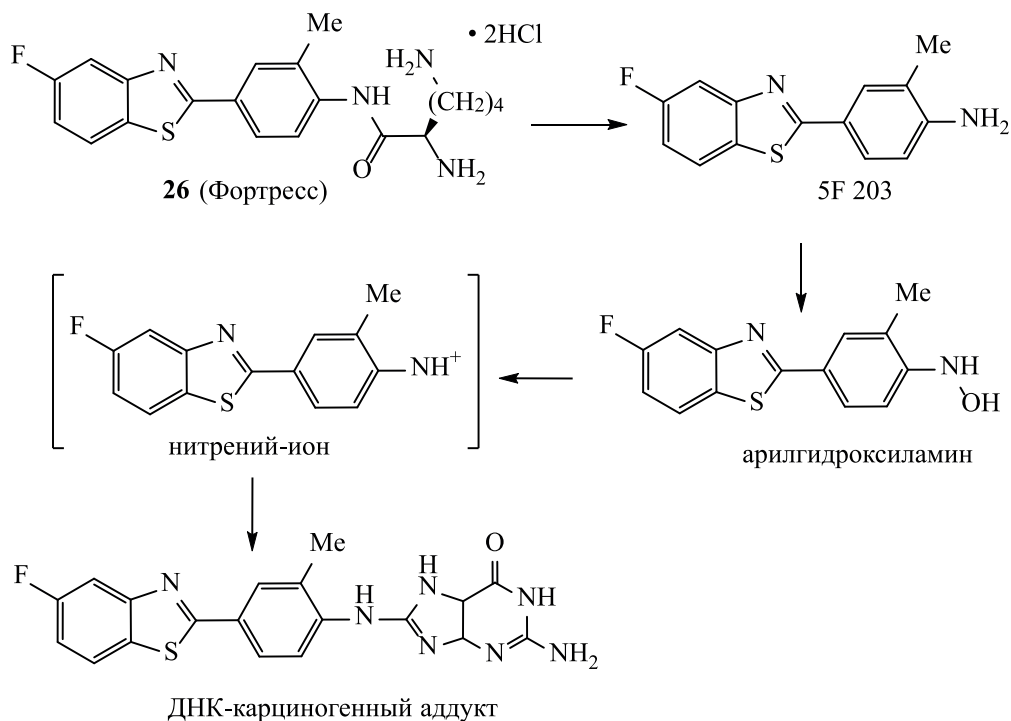
Фортресс, 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол-L-лизиламид гидрохлорид **26**, показал выраженную избирательную противоопухолевую активность, как отдельно [108–111], так и в комбинации с антибиотиком доксорубицином [112]. Преимуществами соединения **26** по сравнению с препаратом 5F 203 являются его стабильность и хорошая растворимость в воде, что допускает разработку инъекционных форм лекарств, что, в свою очередь, улучшает биодоступность и предотвращает быструю дезактивацию в печени через CYP1A-медиированный механизм [26]. На момент обсуждаемых публикаций Фортресс проходил первую фазу клинических испытаний в Великобритании.

Механизм действия этого уникального представителя семейства бензотиазолов может быть обоб-

щен следующим образом: благодаря химической стабильности молекулы пролекарства спонтанный гидролиз амидной связи в отсутствие клеток не имеет места, но пролекарство быстро и количественно гидролизуется в исходный амин (лекарство) в присутствии как чувствительных, так и не чувствительных к нему клеток. В то же время метаболизм лекарства протекает лишь в чувствительных, т. е. пораженных опухолевым процессом, клетках. Исходный амин (5F 203) селективно захватывается опухолевыми клетками, связывается с их AhR рецепторами и транслоцируется в ядра клеток, с последующей индукцией изоформы CYP1A1 цитохрома P450 и конверсией молекулы лекарства в электрофильный реакционноспособный интермедиат – нитрений-ион, который ковалентно связывается с ДНК, вызывая летальные повреждения клеток-мишеней [26]. Механизм ингибирования опухоли, обусловленного повреждением ДНК опухолевых клеток, схематично отражен на схеме 14.

4.3. Свойства противоопухолевых 4-гидроксициклогекса-2,5-диенонов (хинолов). Представ-

Схема 14.

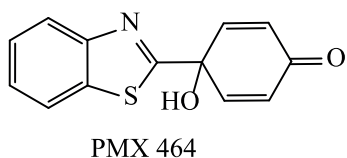


ляют интерес новые противораковые препараты, относящиеся к группе 4-гидроксициклогекса-2,5-диенонов (так называемых хинолов), в частности, препарат PMX 464 (ранее назывался AW 464) и его фторированные аналоги (схема 15).

Хинолы и их аналоги проявили антипролиферативную активность по отношению к клеточным линиям карциномы толстой кишки (HCT116 и HT29) [29], что открывает возможность создания новых, более эффективных лекарственных препаратов, альтернативных 5-F-урацилу, остающемуся основным препаратом выбора для лечения этой формы рака. Как показали исследования, мишенью препарата PMX 464 являются тиоредоксин-редуктазная сигнальная система [28, 29, 113] и ядерный «каппа-би» фактор (NF-κB) [114]. Тиоредоксины представляют собой небольшие белки с молекулярной массой около 12 кДа, характерной особенностью которых является наличие двух расположенных рядом остатков цистеина, заключенных в

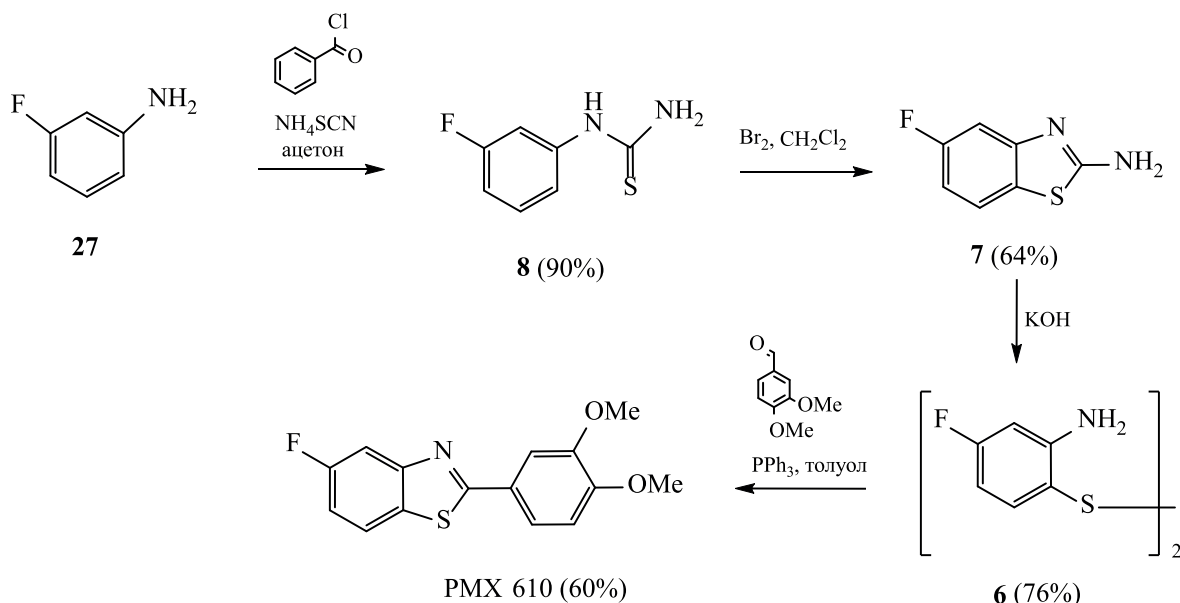
мотив типа CXXC, где C – цистеин, а X – любая, как правило гидрофобная, аминокислота. Еще одна отличительная черта всех тиоредоксинов – специфическая третичная структура, которая называется тиоредоксиновой укладкой. Тиоредоксин посредством фермента тиоредоксин-редуктазы осуществляет НАДФ-зависимое восстановление дисульфидных связей других белков [115–118]. Тиоредоксин оказывает плейотропное влияние на клеточный метаболизм: усиливает клеточную пролиферацию через воздействие на рибонуклеиновую редуктазу [117]; вовлечен в реакции оксидативного стресса через регуляцию активности тиоредоксин-пероксидазы [118]; предотвращает апоптоз через ингибирование апоптической сигнальной киназы (АРК-1) [119]. Таким образом, ингибирование тиоредоксина может проявляться антипролиферативным и проапоптическим эффектами, что и лежит в основе терапевтических механизмов препарата PMX 464 [28, 120].

Схема 15.



4.4. Полигидроксибензотиазольные аналоги флавоноидов – активные ингибиторы тирозинкиназ. Интенсивно исследуются полигидроксилированные 2-арилбензотиазолы [121, 122] с новым механизмом действия по типу флавоновых кварцетинов [123] и изофлавоновых генистеинов

Схема 16.



[124], которые являются активными ингибиторами тирозинкиназы – ключевого фермента в передаче внутриклеточных сигналов при каталитическом переносе фосфатного остатка от АТФ на тирозинный компонент белка мишени, с чем связывают ингибирование роста опухолей. Рецепторы тирозинкиназ являются ключевыми регуляторами нормальных клеточных процессов, включая факторы роста, цитокины и гормоны. Кроме того, они являются критичным фактором в развитии и прогрессировании многих видов опухолей [125]. Наиболее активным ингибитором оказался 4,6-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)бензотиазол, который имеет расположение гидроксильных групп, подобное генистеину [121]. Кроме того, N-замещенные 2-(аминоарил)бензотиазолы были подвергнуты скринингу в программе «Ингибиторы киназ», в результате была идентифицирована и оптимизирована хиназолин-связанная 4-(бензотиазол-2-ил)анилиновая структура, показавшая наибольшую *in vitro* активность против киназ [126, 127].

5. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ 2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛОВ

В развитие работ по целенаправленному синтезу физиологически активных препаратов в классе 2-арилбензотиазолов, представленных в разделах 1–3, большое практическое значение имеет разработка способов получения и изучение физико-хи-

мических свойств фторсодержащих 2-арилбензотиазолов, в первую очередь, соединений лидеров PMX 610 [2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазол], его 6-фторированного аналога [2-(3,4-диметоксифенил)-6-фторбензотиазол], 5F 203 [2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол], Фортресс (лизиламидное производное препарата 5F 203) и их производных, а также промежуточных продуктов их синтеза.

5.1. Синтез препарата PMX 610. Известно несколько способов получения препарата PMX 610 – 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазола [23, 24, 36, 98, 128].

Препаративный метод синтеза 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазола включает несколько стадий (схема 16):

- получение 3-фторфенилтиомочевинины **8** взаимодействием 3-фторанилина **27** с бензоилхлоридом в присутствии тиоцианата аммония при кипячении в ацетоне (1 ч) с выходом 90%;
- циклизацию 3-фторфенилтиомочевинины **8** в 2-амино-5-фторбензотиазол **7** под действием брома в дихлорметане (30°C, 3 ч) с последующей кристаллизацией продукта из бензола с выходом 64%;
- щелочной гидролиз 2-амино-5-фторбензотиазола **7** (KOH, 100°C) по методу [36] с образованием бис(2-амино-4-фторфенил)дисульфида **6** с выходом 76%;

Схема 17.

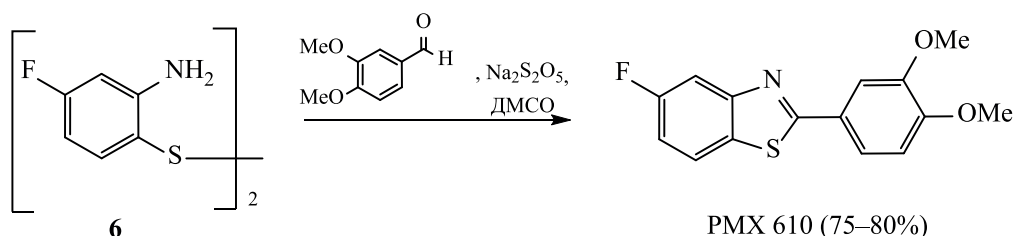
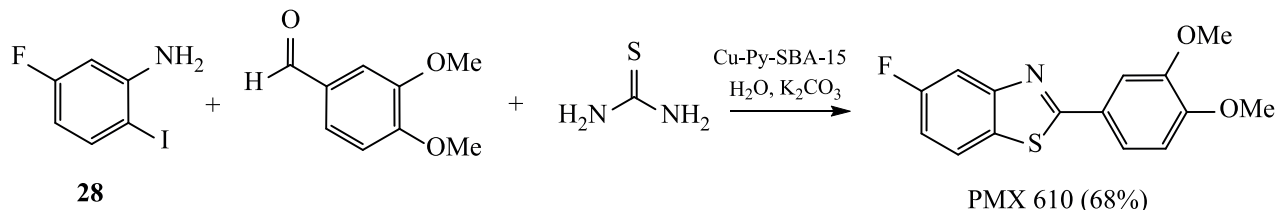


Схема 18.



– конденсацию дисульфида **6** с 3,4-диметоксибензальдегидом при кипячении (15–24 ч) в толуоле в инертной атмосфере в присутствии трифенилфосфина и каталитических количеств PTSA с последующей очисткой целевого продукта колоночной хроматографией на силикагеле в системе метилендихлорид–гексан с 60%-ным выходом чистого препарата PMX 610.

Недостатками описанного выше способа получения препарата PMX 610 является образование трудноотделимых изомерных соединений и необходимость использования колоночной хроматографии при очистке целевого продукта, что снижает практическую значимость способа при масштабировании процесса. Первые три стадии могут быть реализованы в препаративном варианте, однако при конденсации бис(2-амино-4-фторфенил)дисульфида **6** с 3,4-диметоксибензальдегидом реакция протекает медленно (24 ч), несмотря на избыток 3-фенилфосфина [20, 63].

Авторам [63] удалось устранить эти недостатки. Модифицированный способ получения препарата PMX 610 включает использование в качестве катализатора бисульфита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) вместо трифенилфосфина и проведение реакции конденсации дисульфида **6** с 3,4-диметоксибензальдегидом при нагревании в ДМСО (115–120°C). По данным ТСХ, реакция полностью проходит за 1–1.5 ч с образованием только 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазола с выходом 75–80% (схема 17). Продукт выделяли осаждением избытком воды и флеш-фильтрацией метиленхлоридного экстракта через силикагель. Указанный способ

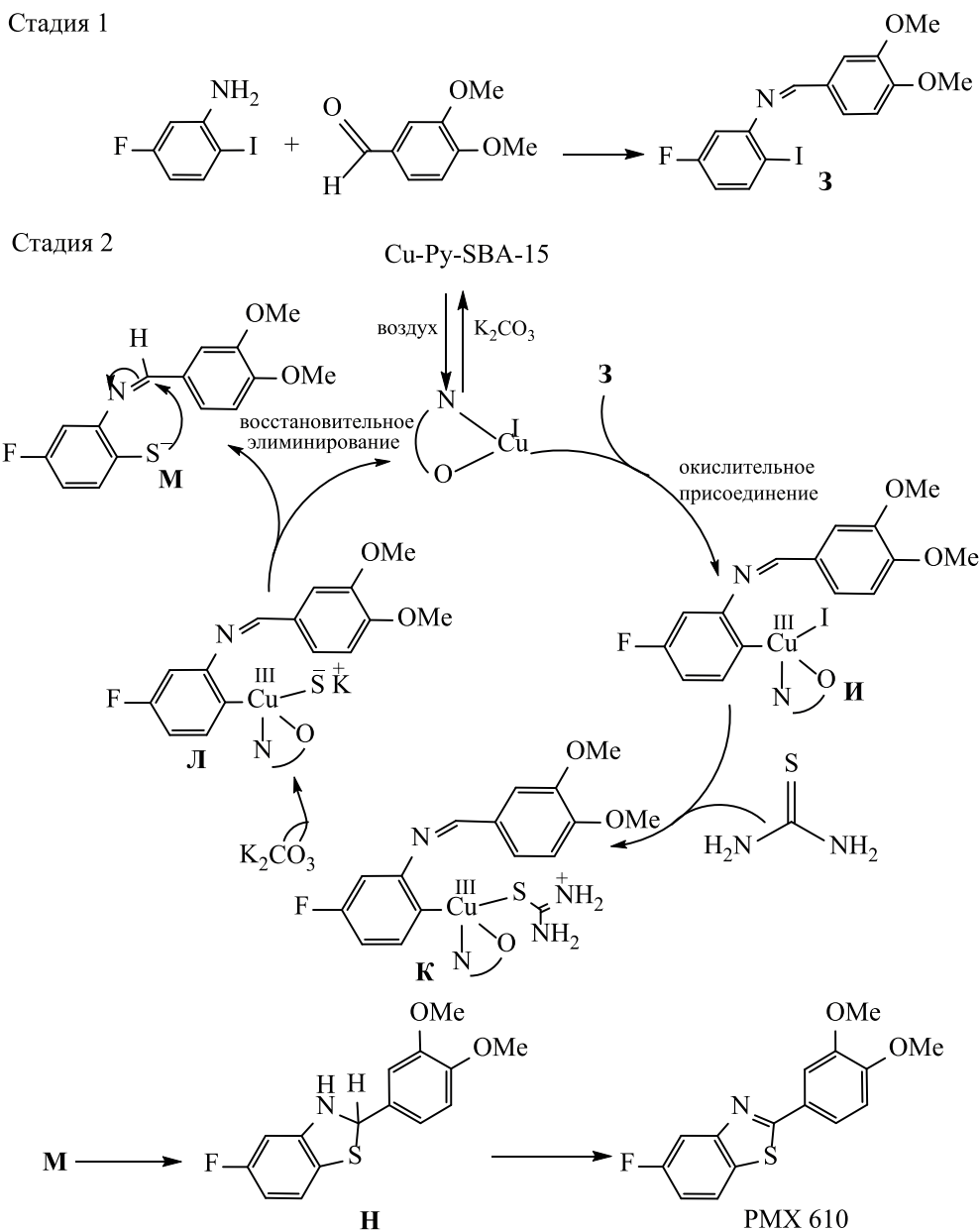
может быть использован и для получения других 2-арилзамещенных бензотиазолов, причем без необходимости защиты фенольной группы в исходном бензальдегиде [63].

Стратегия однореакторного способа получения препарата PMX 610 заключается в совмещенной трехкомпонентной конденсации 5-фтор-2-иоданилина **28**, 3,4-диметоксибензальдегида и тиомочевины в кипящей воде (100°C, 24 ч) в присутствии карбоната калия и эффективного мезопористого катализатора Cu-Py-SBA-15 [128]. Способ был апробирован при синтезе миллиграммовых количеств препарата PMX 610 (схема 18).

Функционализированный пиразолом SBA-15 (Py-SBA-15) был получен путем модификации SBA-15 (микромезопористая модификация кремнезема Santa Barbara Amorphous) триаминопропилтриэтоксисиланом с последующей конденсацией с 1-фенил-2-гидроксифенил-4-формилпиразолом с образованием основания Шиффа. Обработка Py-SBA-15 хлоридом меди(II) в абсолютном этаноле привела к образованию целевого комплекса Cu-Py-SBA-15. Каталитическая активность создается за счет привитой Cu(II) внутри функционализированного мезопористого SBA-15 [128].

Трактовка авторами механизма трехкомпонентного синтеза препарата PMX 610 представлена на схеме 19 и состоит в следующем: сначала 5-фтор-2-иоданилин **28** образует промежуточное основание Шиффа с 3,4-диметоксибензальдегидом (продукт **3**), при этом гетерогенный катализатор генерирует активные частицы Cu(I) под действием

Схема 19.



основания *in situ*. Активная часть Cu(I) далее вступает в окислительное присоединение к промежуточному продукту **3** с образованием интермедиата **И**. Затем тиомочевина вовлекается в лигандный обмен с образованием комплекса **К**, гидролиз которого в присутствии основания приводит к соответствующему комплексу **Л**. Следующий шаг заключается в восстановительном расщеплении комплекса **Л** с образованием промежуточного аниона **М** и активных частиц Cu(I). Аэробное окисление активного промежуточного Cu(I) приводит к

регенерации Cu(II)-катализатора. Внутримолекулярная циклизация аниона **М** приводит к образованию промежуточного дигидропроизводного **Н**, которое в присутствии воздуха окисляется с образованием конечного продукта PMX 610.

При масштабировании данного процесса наблюдалась плохая воспроизводимость результатов вследствие, по-видимому, сложного характера параллельных восстановительно-окислительных реакций с образованием различных интермедиатов, специфических особенностей мезопористого ката-

Схема 20.

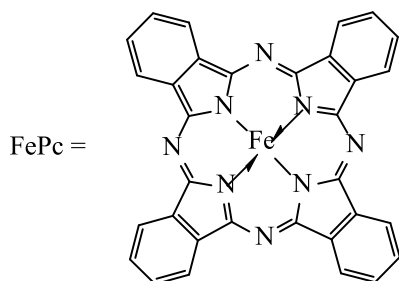
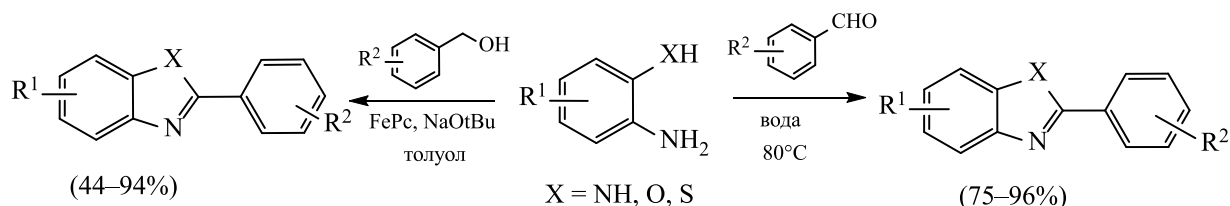
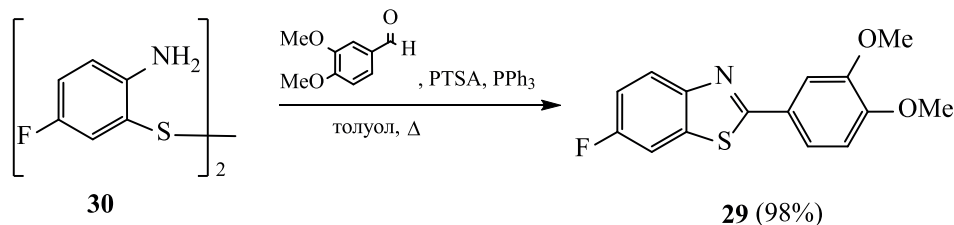


Схема 21.



лизатора, а также образования побочных окрашенных продуктов окисления иоданилина и комплексных оснований Шиффа.

Среди работ по синтезу 2-арилбензотиазолов заслуживает внимания эффективный одностадийный метод синтеза 2-замещенных бензотиазолов по Бала и др. Особенностью метода является катализируемая водой стадия, он исключает использование каких-либо токсичных катализаторов и реагентов, обеспечивает отличную селективность и хорошие выходы при высокой устойчивости функциональных групп (схема 20) [129].

5.2. Синтез 6-фтор-2-(3,4-диметоксифенил)бензотиазола. Получение 6-фтор-2-(3,4-диметоксифенил)бензотиазола **29** осуществляется по аналогии с синтезом препарата РМХ 610 по методу [24] конденсацией дисульфида **30** с 3,4-диметоксибензальдегидом [98] (схема 21).

Альтернативным способом получения является радикальная циклизация тиобензамидов по методу Якобсона (схема 8) [34].

5.3. Синтез и физико-химические свойства 2-(4-аминофенил)бензотиазолов. Новым клас-

сом противоопухолевых веществ являются производные 2-(4-аминофенил)бензотиазола, обладающие *in vivo* и *in vitro* избирательным действием в отношении ряда штаммов опухолей человека. Родоначальным соединением является препарат DF 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазол. Введение атома фтора в молекулу этого соединения и его производных привело к увеличению противоопухолевой активности. Основным способом получения фторированных 2-(4-аминофенил)бензотиазолов, содержащих атом фтора в гетеро- или фенильном фрагменте, является использование моно- или дифторнитроанилидов **32**, получаемых бензоилированием соответствующих фторанилинов **31** при кипячении в пиридине. Фторнитробензанилиды **32** под действием реагента Лавессона в ДМФА или ГМФТА превращаются во фторнитрофенилтиобензамиды **33**, циклизация которых по методу Якобсона и последующее восстановление нитрогруппы приводит к 2-(4-аминофенил)бензотиазолам **35** с атомами фтора в положениях 4, 5, 6 или 7 (схема 22).

5.3.1. Синтез препарата 5F 203. Региоселективный синтез противоопухолевого препарата 5F 203

Схема 22.

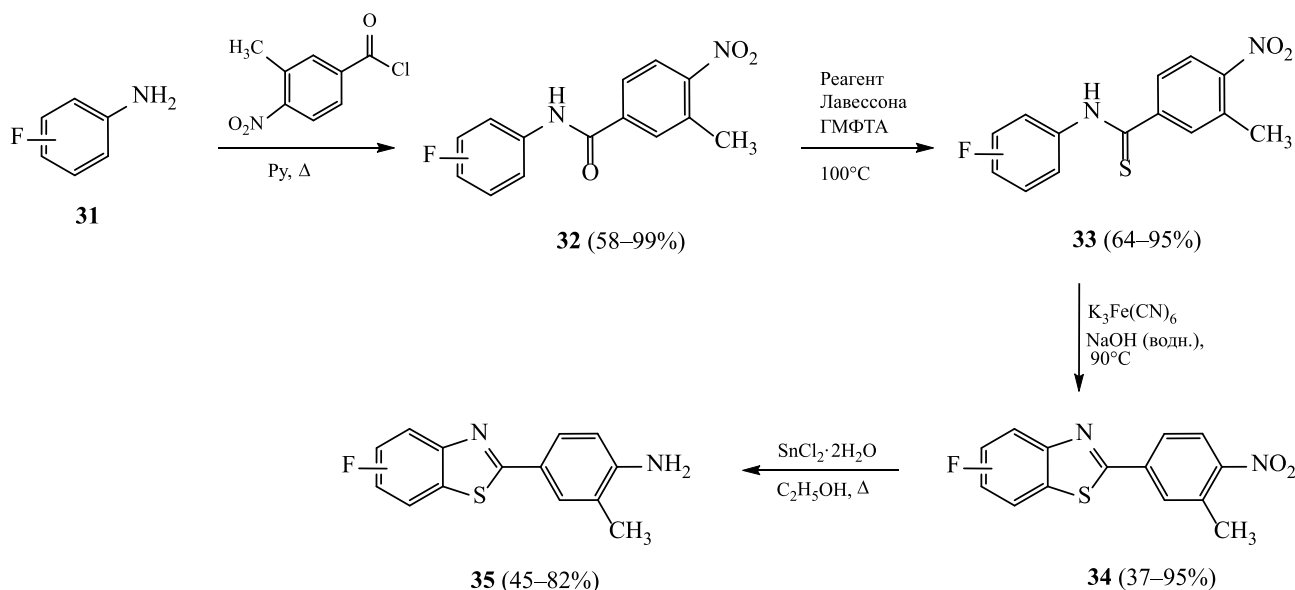
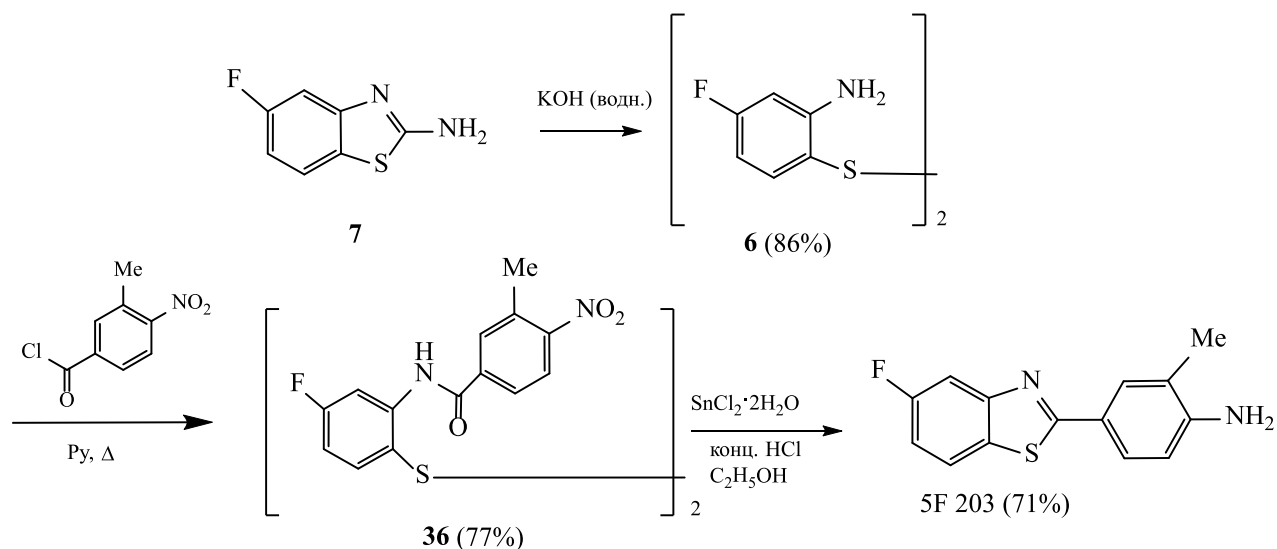


Схема 23.



[2-(3-метил-4-аминофенил)-5-фторбензотиазола] [84] состоит в щелочном гидролизе 2-амино-5-фторбензотиазола 7 с последующим превращением в промежуточный нитробензанилиддисульфид 36, восстановление которого приводит к препарату 5F 203 (схема 23).

Реакция Якобсона может быть использована для получения других фторсодержащих 4-аминофенилбензотиазолов, на основе которых могут быть синтезированы новые лекарственные препараты. При взаимодействии 3,4-дифторнитротриобензамида 37 с феррицианидом калия в щелочной среде образуется трудноразделимая смесь изме-

ров 5,6-дифтор- и 6,7-дифторнитрофенилбензотиазола 38 и 39 в соотношении 2:1 (схема 24) [84, 97].

Для получения 5- или 7-фтор- и 5,6-дифтор-2-(4-нитро-3-метилфенил)бензотиазолов был осуществлен альтернативный путь синтеза действием гидрида натрия в *N*-метилпирролидоне (схема 25).

Их восстановление приводит к целевым фторированным 2-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазолам. Региоспецифичность в данном синтезе обеспечивается наличием атома брома в *o*-положении по отношению к тиамидной группе.

Схема 24.

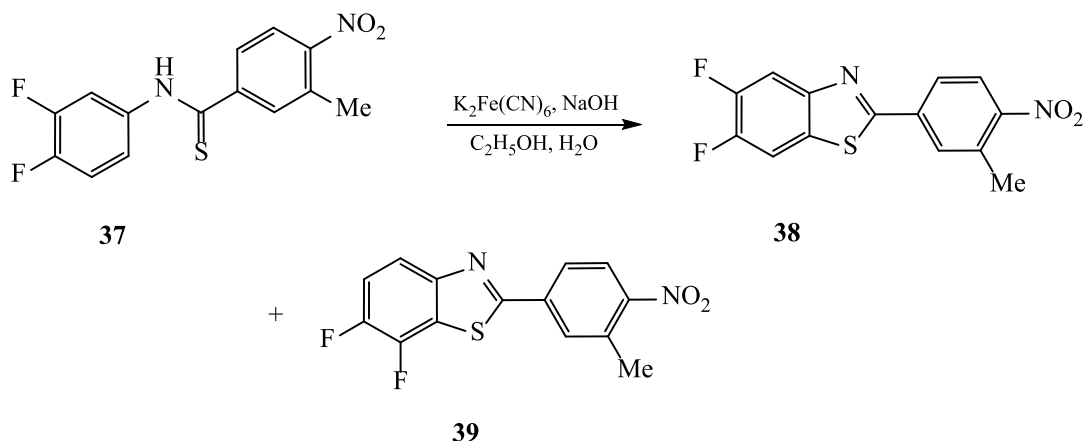
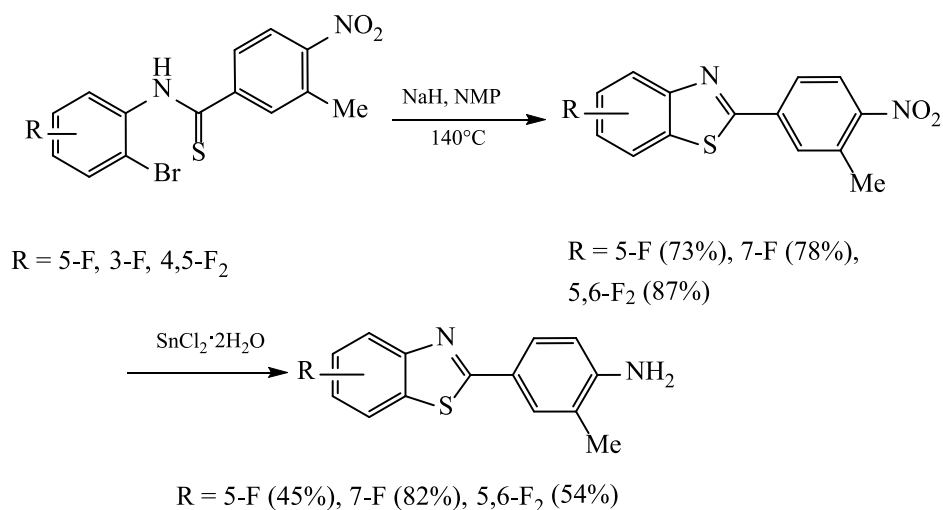


Схема 25.



5.3.2. Синтез противоопухолевого препарата Фортресс. На основе препарата 5F 203 был синтезирован противоопухолевый препарат пролонгированного действия Фортресс **26**, который в момент написания обзора проходил клинические испытания [106].

Синтез соединения **26** осуществлялся конденсацией препарата 5F 203 с Вос-защищенным L-лизином в присутствии карбодиимида в метиленхлориде по типу образования пептидной связи (схема 26). Аналогичным образом синтезирован аланиновый аналог Фортресса (**40**), также обладающий противоопухолевым действием.

5.4. Получение противоопухолевых хинолов. Хинолами называют 4-замещенные производные 4-гидроксициклогекса-2,5-диенона. Среди них высокой антипролиферативной активностью об-

ладают препараты-лидеры РМХ 464 и АЖМ 290 (схема 27).

Отправной точкой синтеза 5- и 6-фторхинолов является одnoreакторное восстановление 4-фторили 5-фтордисульфидов трифенилфосфином с конденсацией *in situ* продуктов восстановления с 4-гидроксибензальдегидом в присутствии *n*-толуолсульфонокислоты (PTSA), приводящее к 5- или 6-фтор-2-(4-гидроксифенил)бензотиазолу. Второй путь, использованный для синтеза 4-фтор-2-(4-гидроксифенил)бензотиазола **45**, состоит в получении из *o*-фторанилина **41** анилида **42**, перевод его в тиоанилид **43** действием P₂S₅ в ГМДСО с последующим деметилированием метоксипроизводного **44** гидрохлоридом пиридина при 210°C (схема 28) [30].

Превращение в хинолы **46** фенольных соединений **45** происходит при их окислении гипервалент-

Схема 26.

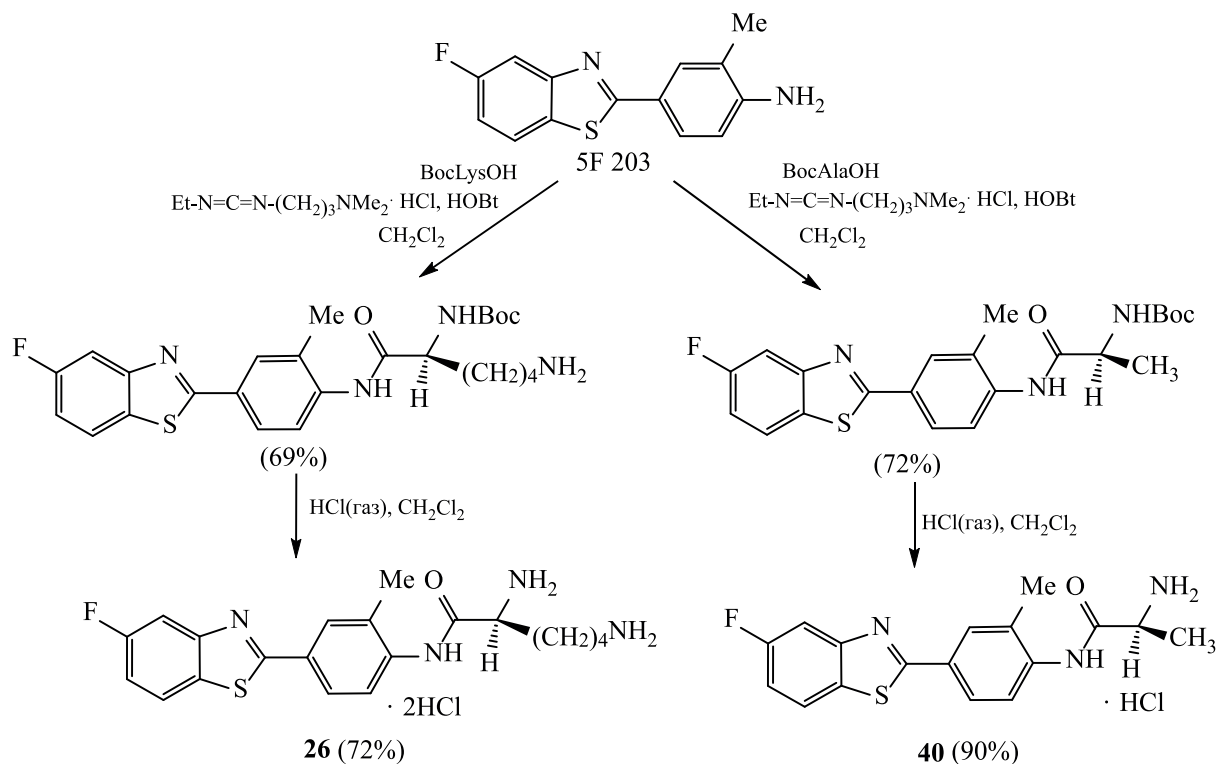


Схема 27.

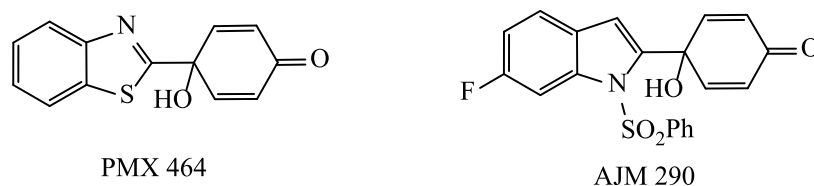
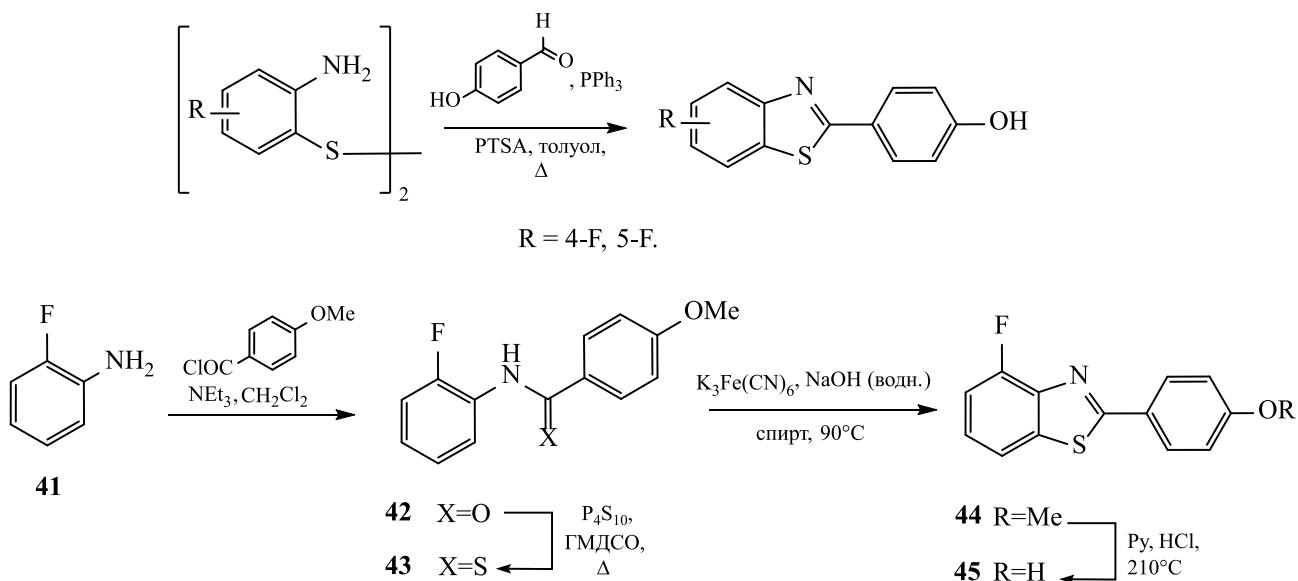
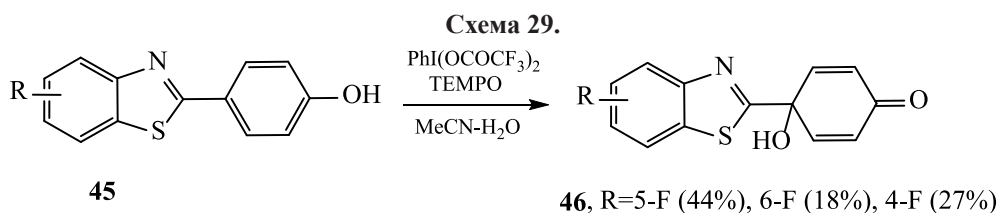


Схема 28.





ным иодом(III) [бис(трифторацетокси)иодбензол] в присутствии стабильного радикала TEMPO (2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси) в смеси ацетонитрил–вода (схема 29).

6. ПРИМЕНЕНИЕ 2-АРИЛБЕНЗОТИАЗОЛОВ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

6.1. Перспективы использования меченных фтором-18 и углеродом-11 производных 2-арилбензотиазолов в ПЭТ-диагностике опухолей.

Ввиду того, что некоторые 2-арилбензотиазолы обладают высокой противоопухолевой активностью, их меченые производные могут рассматриваться в качестве радиотрейсеров в диагностике опухолей методом позитронной эмиссионной томографии. В основе метода лежит изучение *in vivo* распределения соединений, меченных радиоактивными изотопами (радиотрейсеров, радиофармпрепаратов), с помощью внешней системы детекторов. Радиоактивной меткой в ПЭТ служат короткоживущие радиоактивные изотопы с позитронным типом распада, который сопровождается образованием двух гамма-квантов аннигиляции энергией 0.511 МэВ, испускаемых под углом 180°, детектируемых камерой томографа с использованием схемы совпадений. Наиболее короткоживущие циклотронные ПЭТ радионуклиды (^{15}O , $T_{1/2}$ 2.04 мин; ^{13}N , $T_{1/2}$ 9.96 мин; ^{11}C , $T_{1/2}$ 20.4 мин) являются изотопами жизненно важных биологических элементов. Введение этих изотопов в структуру различных молекул не влияет на биохимическое поведение и метаболизм. Четвертый радионуклид, фтор-18, не входит в число элементов-органогенов, однако считается идеальным ПЭТ-радионуклидом благодаря относительно длительному периоду полураспада (110 мин) и другим важным ядерно-физическим характеристикам. Основным радиофармацевтическим препаратом для ПЭТ, используемым в более 90% всех исследований, является меченный фтором-18 фторированный аналог глюкозы, 2-[^{18}F]-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза ([^{18}F]-ФДГ) – радиотрейсер гликолиза. Повышенное накопление [^{18}F]-ФДГ

в опухоли обусловлено тем, что злокачественные клетки характеризуются более активными процессами гликолиза ввиду повышенного уровня белков, транспортирующих глюкозу (транспортёров глюкозы GLUT1 и GLUT2), и, в большей степени, увеличения активности гексокиназы в неоплазме.

За более чем 30-летний период развития ПЭТ разработан целый ряд других радиофармацевтических препаратов с различными механизмами включения в метаболические и другие процессы, ассоциирующиеся со злокачественностью опухолей (транспорт аминокислот, пролиферация, апоптоз и ангиогенез, гипоксия). Особый интерес представляют радиофармацевтические препараты на основе лекарственных средств, используемых для лечения гормонозависимых опухолей, характеризующихся повышенной экспрессией определенного типа рецепторов. Так, в диагностике нейроэндокринных опухолей с повышенной экспрессией рецепторов соматостатина (SSRT) в качестве радиофармацевтических препаратов используют различные пептиды, меченные генераторным изотопом галлия (^{68}Ga , $T_{1/2}$ 68 мин), а также фтором-18. Кроме того, меченые аналоги лекарственных средств могут использоваться для изучения их фармакокинетики методом ПЭТ.

Недавние исследования показали, что образование опухолей молочной железы сопровождается повышенной экспрессией арилгидрокарбонных рецепторов (AhR) [130]. AhR является одним из нескольких лиганд-зависимых внутриклеточных рецепторов, которые стимулируют транскрипцию генов в ответ на воздействие ксенобиотиков, прежде всего высокотоксичного диоксина. Показано, что AhR играет важную роль в процессах пролиферации и дифференциации клеток при раке предстательной железы [131]. Недавно в результате пионерских работ группы ученых из Хайдельберга была высказана гипотеза о том, что именно нарушения AhR, вызванные действием эндогенного кинуренина (kynurenine – Кун), продукта катаболизма триптофана, являются определяющим фак-

тором в степени агрессивности глиом – опухолей мозга, практически не поддающихся лечению [132].

Как указано в разделе 4, противоопухолевое действие некоторых соединений из ряда 2-арилбензотиазолов осуществляется посредством их воздействия на AhR рецепторы. В настоящее время на стадии клинических испытаний находится пролекарственное средство Фортресс **26**, действие которого непосредственно связано с транскрипционным фактором, который опосредует индукцию CYP1-семейства цитохрома P450. Для фармакокинетических исследований этого препарата был синтезирован его меченный фтором-18 аналог 5F 203 [133], однако данные о результатах доклинических или клинических испытаний данного радиотрейсера не приводились. Следует отметить, что в данном исследовании для введения метки фтор-18 в исходную молекулу был использован метод электрофильного радиофторирования газообразным фтором-18 ($[^{18}\text{F}]\text{F}_2$). Работа с этим агентом, генерируемым в газовой мишени циклотрона, сопряжена с целым рядом технических сложностей, а получаемые радиофармацевтические препараты обладают низкой удельной мольной активностью [134].

Что касается других ПЭТ-радиотрейсеров, предложенных для визуализации AhR рецепторов, то немногочисленные исследования в этой области включают синтез меченных фтором-18 производных стильбенов [135], без дальнейшей оценки возможностей их использования в ПЭТ.

Большой интерес представляет получение меченных фтором-18 аналогов 2-(3,4-диметоксифенил)-5-фторбензотиазола (PMX 610), отличающегося высокой антипролиферативной активностью с уровнем $\text{GT}_{50} < 0.1$ нМ. в отношении опухолей молочной железы MCF-7 и MDA-46841 [24]. Для получения меченного фтором-18 аналога препарата PMX 610 необходимо введение метки в пятое положение молекулы. Однако использование для этой цели традиционного метода нуклеофильного радиофторирования с использованием $[^{18}\text{F}]\text{фторида}$, генерируемого по ядерной реакции $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ при облучении воды- ^{18}O в мишени циклотрона, представляет собой нетривиальную задачу. Положение нуклеофильной атаки в этой молекуле не активировано, поэтому реакция нуклеофильного замещения нитрогруппы, брома и других групп,

традиционно используемых в качестве уходящих, при введении фтора-18 в ароматические субстраты $[^{18}\text{F}]\text{фторидом}$ в составе комплекса с криптофиксом ($[\text{K}/\text{K} 2.2.2]^+ ^{18}\text{F}^-$), малоэффективна.

Более перспективным методом введения метки в пятое положение молекулы PMX 610 является использование в качестве предшественников солей диарилиодония с различными противоионами. Этим методом были получены производные 2-арил-6- $[^{18}\text{F}]\text{фторбензотиазола}$ с различными заместителями в бензольном кольце: 2-(4'-аминофенил)-6- $[^{18}\text{F}]\text{фторбензотиазол}$, 2-(4'-*N*-диметиламинофенил)-6- $[^{18}\text{F}]\text{фторбензотиазол}$ и 2-(4'-*N*-метиламинофенил)-6- $[^{18}\text{F}]\text{фторбензотиазол}$ [136]. Радиотрейсеры были получены с высокими радиохимическими выходами (19–40%, без поправки на радиоактивный распад изотопа) и высокой удельной мольной активностью с перспективой их использования в качестве рецепторных радиолигандов в диагностике болезни Альцгеймера – основной области применения меченых производных 2-арилбензотиазолов в ПЭТ.

Недавно для целей онкодиагностики было предложено использовать меченный фтором-18 фторэтилированный аналог препарата PMX 610, 2-(3,4-диметоксифенил-6-(2- $[^{18}\text{F}]\text{фторэтокси}$)бензотиазол **48** [137]. Получение предшественника, 6-тозилоксиэтокси-2-(3,4-диметоксифенил)бензотиазола **47**, показано на схеме 30.

Сам радиотрейсер $[^{18}\text{F}]\text{ФЭДБТ}$ **48** был получен реакцией прямого нуклеофильного замещения тозильной группы в молекуле соответствующего предшественника **47** на фтор-18 (схема 31). Для выделения целевого продукта из реакционной смеси был разработан метод твердофазной экстракции – современная технология, преимуществом которой по сравнению с традиционной ВЭЖХ-очисткой является быстрота и возможность автоматизации в модулях синтеза радиофармацевтических препаратов для ПЭТ. Радиохимический выход с поправкой на радиоактивный распад составлял 60%.

Изучение биораспределения $[^{18}\text{F}]\text{ФЭДБТ}$ в органах и тканях крыс с индуцированной опухолью MDA-MB-231 (рак молочной железы с тройным негативным фенотипом) и *in vivo* динамические ПЭТ-исследования указывают на перспективность использования нового радиофармацевтического препарата в ПЭТ-диагностике рака молочной же-

Схема 30.

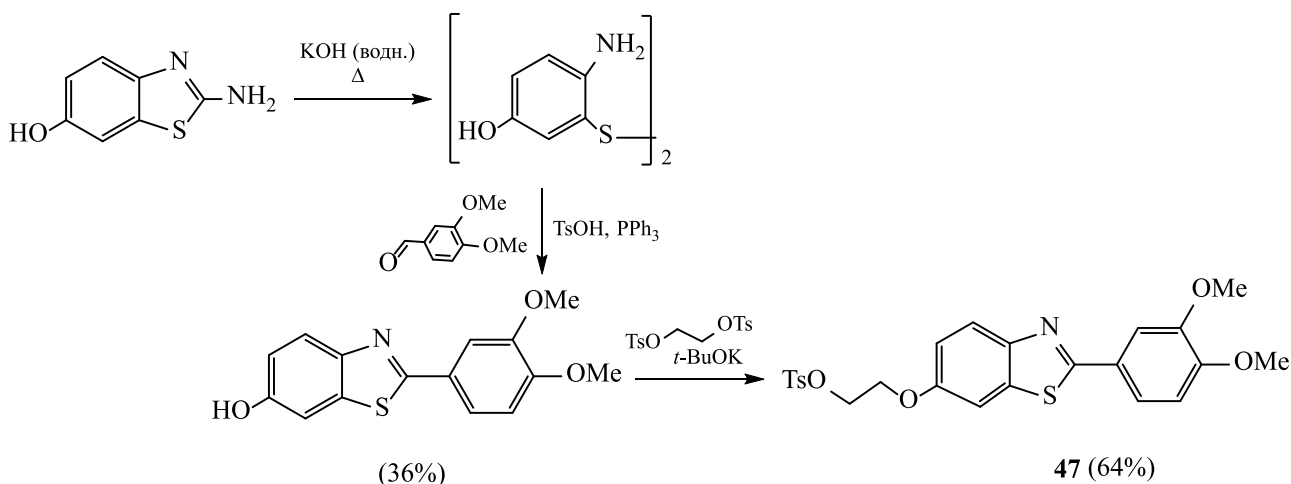
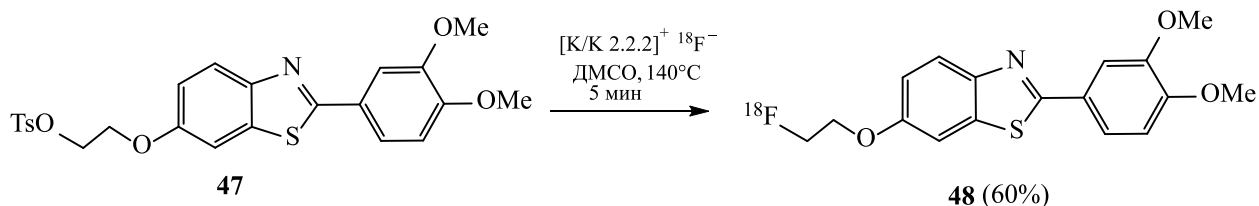


Схема 31.



лезы [137]. Данные по биораспределению показали, что максимум накопления радиотрейсера [% ID/g = 2.73±0.36 (*n* = 3) – процентное содержание от введенной дозы на 1 г ткани) достигался на 30-й мин, а максимальное отношение опухоль/мышца (Tumour/Muscle, T/M) составляло 1.82±0.25 на 120 мин после инъекции. Сходное значение T/M = 1.65±0.59 на 120-й мин было получено при ПЭТ-исследовании на сканнере для малых животных.

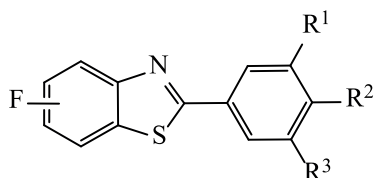
Данные по биораспределению [¹⁸F]ФЭДБТ сравнимы с результатами, полученными с использованием рецепторных AhR радиолигандов на основе технеция-99m – широко используемого радионуклида для диагностики методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Радиотрейсеры были получены конъюгацией 2-(4'-аминофенил)бензотиазола и его 6-метилпроизводного с комплексными карбонильными производными технеция ^{99m}Tc(I)(CO)₃(NNO) [138]. Максимальное отношение опухоль/мышца составляло 2.17 на 15-й мин и уменьшалось до 1.76 на 60-й мин после инъекции; данные были получены при исследовании мышей типа SCID с индуцированными опухолями MCF-7. Этими же авторами были получены и соответствующие комплексы рения, поскольку ме-

ченные рением-188 комплексы могут быть использованы в качестве радиотерапевтических агентов при лечении рака молочной железы.

Тем не менее, несмотря на результаты, полученные при использовании [¹⁸F]ФЭДБТ, синтез меченного фтором-18 истинного аналога препарата PMX 610 для ПЭТ-исследований AhR рецепторов остается актуальной задачей. Для ее решения может быть эффективно использован предложенный недавно [139] метод введения фтора-18 в неактивированное положение ароматического кольца биологически активных молекул реакцией прямого нуклеофильного радиофторирования предшественника, содержащего в качестве уходящей пинакопборонатную группу, при катализе комплексом двухвалентной меди Cu(OTf)₂Pu₄.

Представляет интерес и изучение производных препарата PMX 610, меченных углеродом-11, которые легко получают метилированием соответствующих фенольных предшественников с помощью стандартного в ПЭТ-радиохимии метилирующего агента метилтрифлата, [¹¹C]CH₃OTf. В работе [33] была получена серия радиотрейсеров с различными заместителями (схема 32). Метилирование проводили в ацетонитриле в присутствии

Схема 32.



- 3-[^{11}C]: 4-F, $\text{R}^1 = \text{O}^{11}\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$
 4-[^{11}C]: 5-F, $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{O}^{11}\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$
 3-[^{11}C]: 5-F, $\text{R}^1 = \text{O}^{11}\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$
 5-[^{11}C]: 5-F, $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{O}^{11}\text{CH}_3$
 4-[^{11}C]: 5-F, $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{O}^{11}\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{OCH}_3$
 4-[^{11}C]: 6-F, $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{O}^{11}\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$
 3-[^{11}C]: 6-F, $\text{R}^1 = \text{O}^{11}\text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$
 5-[^{11}C]: 6-F, $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{O}^{11}\text{CH}_3$
 4-[^{11}C]: 6-F, $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{O}^{11}\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{OCH}_3$

NaOH с последующей очисткой методом твердофазной экстракции.

Однако дальнейшие биологические исследования этой группы радиотрейсеров не проводились, поэтому судить об их перспективности в качестве туморотропных ПЭТ-агентов не представляется возможным.

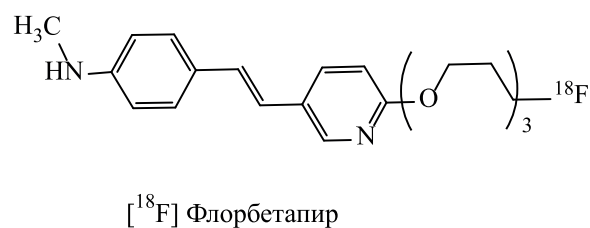
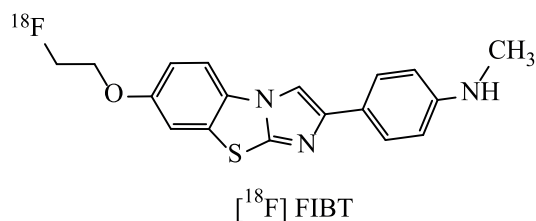
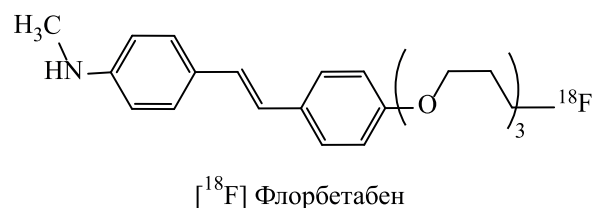
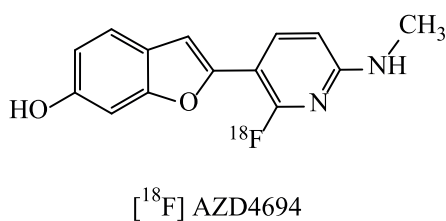
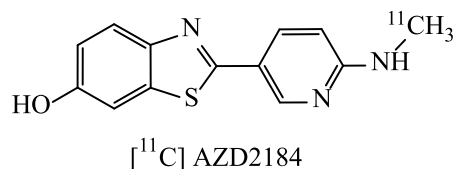
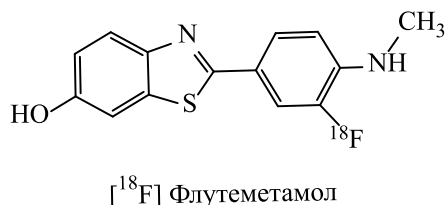
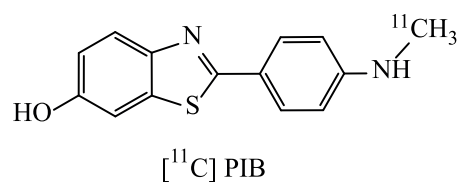
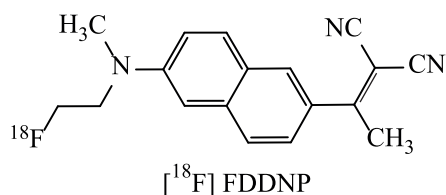
6.2. Использование меченых производных 2-арилбензотиазолов в качестве рецепторных радиолигандов в ПЭТ-исследованиях болезни Альцгеймера. Метод ПЭТ предоставляет уникальные возможности *in vivo* изучения нейрхимических процессов с участием рецепторов и нейротрансмиттеров как в норме, так и при различных патологиях. Благодаря исключительно высокой мольной (удельной) активности ПЭТ-радиотрейсеров (до 100 Ки/мкмоль) количество вводимого в составе радиофармацевтических препаратов нерadioактивного субстрата минимально (на уровне нано- и пико молей), что является определяющим фактором при проведении рецепторных исследований. За годы развития ПЭТ создан целый ряд меченых соединений (рецепторных радиолигандов), специфично связывающихся с отдельными типами и подтипами рецепторов центральной нервной системы (ЦНС), вовлеченных в патологию различных нейропсихических заболеваний, таких как паркинсонизм, шизофрения, болезнь Альцгеймера, депрессивный синдром и другие. Наряду с высокой мольной удельной активностью к радиолигандам для исследования мозга предъявляются

дополнительные требования, основными из которых являются [140]:

- проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), определяемая липофильностью ($\log P$ 1.5–4) и низкой молекулярной массой (<450);
- высокая аффинность к исследуемому типу рецепторов (K_d 0.1–1 нМ.);
- низкое неспецифическое связывание с альбумином и другими протеинами крови (которое возрастает с ростом липофильности);
- отношение специфического/неспецифического связывания не менее 2;
- медленный метаболизм и отсутствие меченых метаболитов, проникающих через ГЭБ;
- достижение равновесия за время ПЭТ исследования (лимитированное периодом полураспада радионуклида);

В связи с быстрым старением населения особое значение приобретает ПЭТ диагностика болезни Альцгеймера, где на настоящий момент достоверное подтверждение диагноза возможно только с помощью данных нейроморфологического, как правило, посмертного, исследования головного мозга. К ключевым гистологическим признакам болезни Альцгеймера относятся образование нейрофибрилярных клубков в нейронах и сенильных бляшек. Оба вида поражения вызваны отложением аномальных белков и развиваются относительно независимо друг от друга. В сенильных бляшках таким аномальным белком является бета-амилоидный пептид (амилоид- β -протеин, А β -пептид), а в нейрофибрилярных клубках – тау-протеин. Хотя патогенетического лечения болезни Альцгеймера пока нет, при ранней диагностике можно приостановить развитие симптомов болезни с использованием уже имеющихся в арсенале врачей средств. Разработка радиотрейсеров для ПЭТ-диагностики болезни Альцгеймера – бурно развивающаяся область исследований, что отражено в ряде обзоров [141–143]. Структуры наиболее значимых радиофармацевтических препаратов, применяемых в клинических ПЭТ-исследованиях пациентов с болезнью Альцгеймера, приведены на рис. 3.

Одним из первых радиофармацевтических препаратов, предложенных для ПЭТ диагностики болезни Альцгеймера, был 2-(1-{6-[(2- ^{18}F -фторэтил)-(метил)амино]-2-нафтил} этилиден)малонитрил



([¹⁸F]FDDNP), однако радиотрейсер обладал низкой селективностью, связываясь как с β-амилоидными агрегатами, так и с тау-протеинами [144]. В отличие от [¹⁸F]FDDNP, меченные углеродом-11 производные арилбензотиазола, полученные путем модификации структуры известного флуоресцентного маркера Тиофлавина-Т (Th-T) (рис. 4), применяемого в посмертной (post-mortem) диагностике пациентов с болезнью Альцгеймера [145, 146], специфически связываются с β-амилоидными протеинами. Было показано, что удаление метильной группы при атоме азота в гетероциклическом фрагменте молекулы ThT, т. е. элиминирование положительного заряда, позволяет получить липофильные производные нейтральных бензотиазоланилинов (рис. 4). Эти соединения обладают высокой аффинностью к β-амилоиду (на уровне наномолей), проходят через ГЭБ в количествах, достаточных для проведения ПЭТ-исследований,

и быстро выводятся из здоровых клеток мозга.

Из серии производных Th-T для использования в клинических ПЭТ-исследованиях был выбран [¹¹C]-2-[4-метиламино)фенил]-1,3-бензотиазол-6-ол ([¹¹C]-6-ОН-ВТА-1, [¹¹C]PIB или Pittsburgh Compound-B) (рис. 4) [146]. Этот радиотрейсер обладает высокой аффинностью к β-амилоиду, K_i 4.3 нМ. по отношению к синтетическому Aβ(1–40) пептиду (табл. 3). Образующиеся меченые метаболиты являются полярными и не проходят через ГЭБ. В исследованиях пациентов с болезнью Альцгеймера накопление [¹¹C]PIB в коре головного мозга было в 2–3 раза выше по сравнению с здоровыми добровольцами и коррелировало с данными проведенных посмертных *in vitro* исследований.

Для введения метки в молекулу [¹¹C]PIB используется стандартная реакция N-метилирования деметильного предшественника **49** с использова-

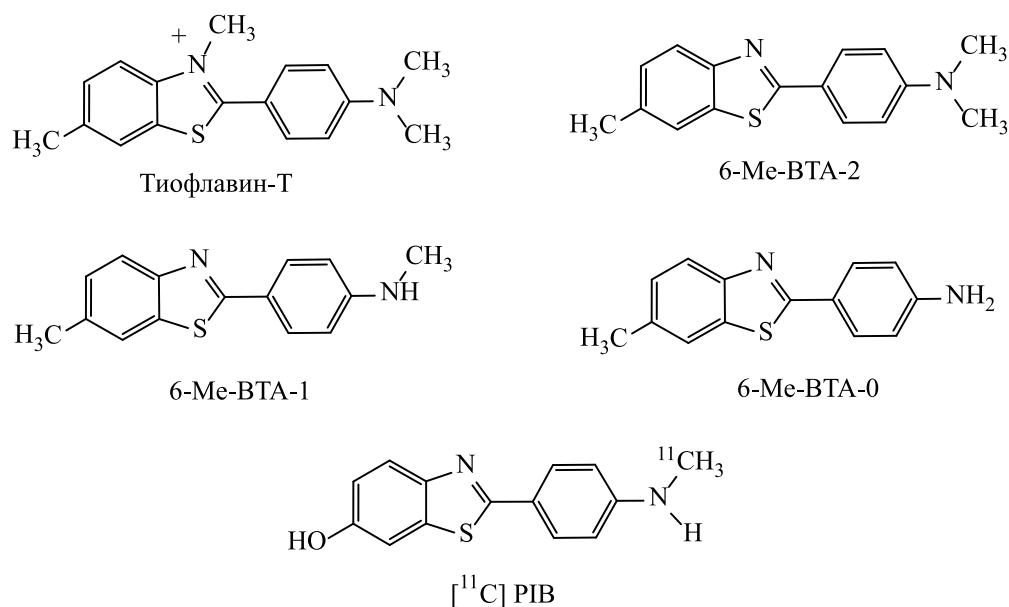


Рис. 4. Структуры тиофлавина-Т, его нейтральных аналогов и [¹¹C]-6-ОН-ВТА-1 ([¹¹C]PIB).

нием [¹¹C]CH₃I в качестве метилирующего агента с последующим снятием защиты гидроксильной группы (схема 33). [¹¹C]CH₃I получают так называемым газозазным методом, основанным на радикальной реакции [¹¹C]CH₄, производимого в газовой мишени медицинского циклотрона, с кристаллическим иодом, находящимся при температуре реакции иодирования (720–730°C) в виде паров. Для увеличения выхода [¹¹C]CH₃I процесс иодирования многократно повторяют за счет циркуляции при непрерывном извлечении полученного меченого продукта адсорбцией на сорбенте типа Porapak при –196°C.

В настоящее время препарат [¹¹C]PIB используется в качестве золотого стандарта при разработке новых радиофармацевтических препаратов для визуализации областей накопления бета-амилоидного пептида у пациентов с болезнью Альцгеймера. ПЭТ исследования с [¹¹C]PIB проводятся в более чем 60 ПЭТ-центрах; к 2012 г. было проведено более 10 тысяч ПЭТ-исследований.

Среди других радиофармацевтических препаратов, меченных углеродом-11, следует отметить разработанный фирмой «Астра-Зенека» (Astra-Zeneca) [¹¹C]-2-[6-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3-бензотиазол-6-ол ([¹¹C]AZD2184), где 2-фенильный фрагмент молекулы [¹¹C]PIB заменен на пиридильный (рис. 3) [148]. Преимуществом этого радиотрейсера, имеющего такое же

высокое, как и у [¹¹C]PIB, значение аффинности к Аβ-пептиду, является более низкое неспецифическое связывание, что обусловлено меньшей липофильностью соединения.

Ввиду малого периода полураспада углерода-11 ($T_{1/2}$ 20.4 мин) соответствующие радиотрейсеры могут использоваться лишь в ПЭТ-центрах, оборудованных собственным циклотроном для про-

Схема 33.

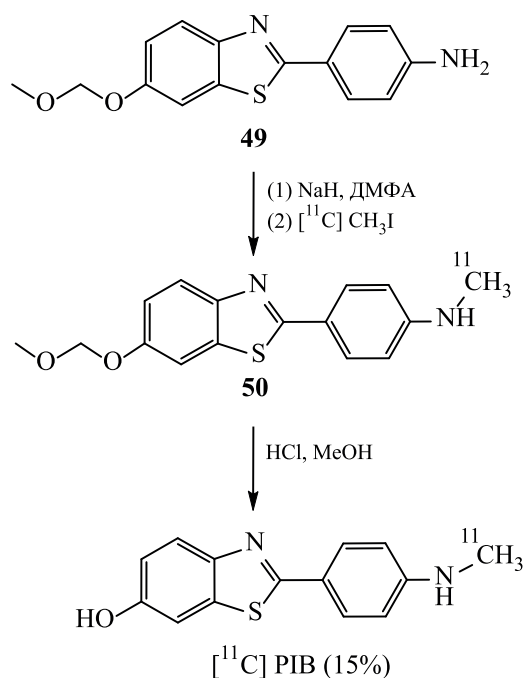
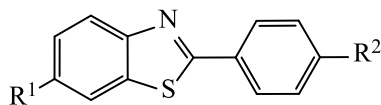


Таблица 3. Влияние структуры нейтральных производных Th-T на аффинность (K_i , нмоль) к пептиду Аβ(1–40)^a

R ¹	R ²		
	NH ₂	NHCH ₃	N(CH ₃) ₂
CH ₃	9.5	10	64
H	37	10	4.0
OH	46	4.3	4.4
OCH ₃	7.0	4.9	1.9

^a Значения K_i определены с использованием меченного тритием [N -метил-³H]6-ОН-ВТА-1 в качестве радиолиганда синтетических Аβ (1–40) агрегатов [147].

изводства ¹¹C, что ограничивает зону применения ПЭТ-диагностики. В последние годы отмечается интерес к радиофармацевтическим препаратам на основе наиболее долгоживущего из циклотронных ПЭТ-радионуклидов, фтора-18 ($T_{1/2}$ 110 мин), которые можно доставлять на достаточно большие расстояния в клиники, оборудованные лишь ПЭТ-сканнерами. Кроме того, в случае фтора-18 обеспечивается наиболее высокое пространственное разрешение, что обусловлено низкой энергией испускаемых позитронов и, соответственно, минимальным пробегом в клетке (2.4 мм). Был синтезирован ряд меченных фтором-18 производных Th-T [147], наилучшим из которых оказался ¹⁸F-аналог РІВ, 2-(3-[¹⁸F]фтор-4-метиламино-фенил)бензотиазол-6-ол [149], по диагностическим свойствам близкий к [¹¹C]РІВ. Этот радиофармацевтический препарат под коммерческим названием GE-067 или [¹⁸F]флутеметамол (Визамил) зарегистрирован в США и Европе фирмой «Дженерал электрик» как агент для визуализации амилоидного пептида у пациентов с болезнью Альцгеймера [150]. Синтез [¹⁸F]флутеметамола основан на стандартной реакции нуклеофильного замещения нитро-группы в молекуле предшественника [¹⁸F]фторидом в присутствии криптофикса (K2.2.2.) в качестве катализатора фазового переноса. По окончании радиофторирования проводится дериватизация избытка нитропредшественника метилатом калия. Это позволило провести выделение меченного фтором-18 продукта из реакционной смеси экспресс-методом твердофазной экстракции на одноразовых картриджах. На основе этой разработки была создана так называемая кассетная версия синтеза [¹⁸F]флутеметамола на автоматизированном модуле GE FastLab, обеспечивающая

наработку радиофармацевтических препаратов в стерильной инъекционной форме с высоким радиохимическим выходом при минимальном вмешательстве оператора-радиохимика.

Соответственно, фирмой «Астра-Зенека» был получен и ¹⁸F-фторированный аналог [¹¹C]AZD2184, 2-[2-[¹⁸F]Фтор-6-(метиламино)-3-пиринидил]-1-бензофуран-5-ол ([¹⁸F]AZD4694) (рис. 3), с высокой аффинностью к Аβ-пептиду и более благоприятной фармакокинетикой, а также другими преимуществами, обеспечиваемыми использованием долгоживущего фтора-18 [151]. В настоящее время [¹⁸F]AZD4694 также используется в клинических ПЭТ-исследованиях [152].

В последние годы разработке меченных фтором-18 радиотрейсеров для визуализации областей концентрирования Аβ-протеинов при болезни Альцгеймера было посвящено множество исследований, подробно рассмотренных в обзоре [142]; был выполнен также ряд коммерческих разработок. Например, фирмой «Piramal Imaging» разработано производное стильбена, (*E*)-4-(*N*-метиламино)-4'-{2-[2-(2-[¹⁸F]фторэтокси)этокси]}-стильбен ([¹⁸F]BAY94-9172, [¹⁸F]флорбетабен) (рис. 3); этот радиотрейсер также зарегистрирован в США (FDA) и Европе [153]. Среди недавно разработанных и одобренных ¹⁸F-меченных трейсеров также можно отметить флорбетапир (рис. 3), выпускаемый компанией «Eli Lilly» под торговой маркой Амивид [142].

Менее успешными оказались разработки в области радиофармацевтических препаратов для ОФЭКТ-исследований пациентов с болезнью Альцгеймера. Так, наиболее перспективный радиотрейсер на основе меченого иодом-123 ($T_{1/2}$ 13.2 ч) производного бензофурана, [¹²³I]6-иодо-2-(4'-ди-

метиламино)фенилимидазо[1,2-*a*]пиридин ($[^{123}\text{I}]$ IMPY), обладал достаточно высокой аффинностью к синтетическим $\text{A}\beta(1-42)$ -агрегатам (K_i 10.5 нМ.) *in vitro*. Однако уже в первых ПЭТ-исследованиях пациентов с болезнью Альцгеймера было выявлено низкое отношение сигнал-шум, затрудняющее визуализацию областей с повышенной плотностью $\text{A}\beta$ -протеина [154]. Это было объяснено относительно высокой липофильностью и низкой *in vivo* стабильностью данного соединения. Работы по изучению других меченых иодпроизводных бензофурана продолжают, но пока ограничиваются исследованиями на экспериментальных животных.

Наиболее востребованными для ОФЭКТ-диагностики являются радиофармацевтические препараты на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2}$ 6.01 ч), что обусловлено широкой доступностью этого изотопа, производимого в изотопном генераторе. Так, в недавней работе [155] были получены четыре нейтральных меченных технецием-99m конъюгата 2-арил-(гетарил)бензоксазолов с бис(аминоэтантол)-хелатирующим лигандом. Аффинность полученных радиотрейсеров к $\text{A}\beta(1-42)$ -агрегатам варьировала в широких пределах: показатель K_i колебался в пределах от 15.86 до 393.18 нМ. Исследования, проведенные на срезах мозга трансгенных мышей с индуцированной болезнью Альцгеймера, указывают на принципиальную возможность использования радиофармацевтических препаратов этого класса в ОФЭКТ-диагностике пациентов с болезнью Альцгеймера [155], однако соответствующие клинические исследования не проводились.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на огромное число работ, диагностическая ценность ПЭТ-исследований пациентов с болезнью Альцгеймера с использованием амилоидных рецепторных радиолигандов до сих пор остается предметом научной дискуссии [156]. В последние 3–5 лет интерес исследователей прикован к изучению других маркеров болезнью Альцгеймера, в частности, тау-протеинов, образующихся в нейрофибриллярных клубках нейронов у пациентов с болезнью Альцгеймера. За очень короткий период была создана серия меченных фтором-18 радиотрейсеров на основе производных арилхинолинов (так называемая ТНК-серия), специфически связывающихся с тау-протеинами и отличающихся исключительно высокой селективностью тау/ $\text{A}\beta$. Информация на

эту тему подробно представлена в недавних обзорах [157, 158] и других работах.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщены и проанализированы литературные данные по методам направленного синтеза физиологически активных 2-арилбензотиазолов. Выявлены два направления использования 2-арилбензотиазолов в фармакологии: в качестве противоопухолевых препаратов и средств для диагностики болезни Альцгеймера. Рассмотрены соотношения структура – активность в ряду 2-арилбензотиазолов, вопросы терапии опухолевых заболеваний с помощью 2-арилбензотиазолов, а также диагностики опухолей и нейродегенеративных заболеваний методом позитронной эмиссионной томографии с использованием соответствующих 2-арилбензотиазолов, меченных короткоживущими радиоизотопами ^{11}C и ^{18}F . Обсуждаются возможные механизмы действия лекарственных препаратов – фторпроизводных 2-арилбензотиазолов, их метаболизм, процессы активации и биоактивации на примере соединений-лидеров PMX 610, 5F 203, Фортресс, Pittsburg Compound B и др. Рассмотрены схемы синтеза указанных перспективных соединений. Показано, что экспериментальные достижения в области медицинской химии 2-арилбензотиазолов позволяют вести целенаправленное конструирование эффективных лекарственных и диагностических средств в указанном ряду.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$[^{11}\text{C}]$ -6-ОН-ВТА-1 – $[^{11}\text{C}]$ -2-[4-метиламино)фенил]-1,3-бензотиазол-6-ол

$[^{11}\text{C}]$ AZD2184 – $[^{11}\text{C}]$ -2-[6-(метиламино)пиридин-3-ил]-1,3-бензотиазол-6-ол

$[^{11}\text{C}]$ PIB – Питтсбургский комплекс В (Pittsburgh Compound-B)

$[^{123}\text{I}]$ IMPY – $[^{123}\text{I}]$ 6-иодо-2-(4-диметиламино)фенилимидазо[1,2-*a*]пиридин

$[^{123}\text{I}]$ TZDM – $[^{125}\text{I}]$ 6-иодо-2-(4-диметиламинофенил)-бензотиазол

$[^{125}\text{I}]$ TZPI – $[^{125}\text{I}]$ 6-иодо-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)бензотиазол

$[^{18}\text{F}]$ AZD4694 – 2-[2- $[^{18}\text{F}]$ фтор-6-(метиламино)-3-пиринидил]-1-бензофуран-5-ол

[¹⁸F]BAY94-9172 – [¹⁸F]флорбетабен; (*E*)-4-(*N*-метиламино)-4'-{2-[2-(2-[¹⁸F]фторэтокси)этокси]}стильбен
 [¹⁸F]FDDNP – 2-(1-{6-[(2-¹⁸F-фторэтил)(метил)амино]-2-нафтил}этилиден)малонитрил
 [¹⁸F]ФДГ – 2-[¹⁸F]-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза
 [¹⁸F]флутеметамол – 2-(3-[¹⁸F]фтор-4-метиламино-фенил)бензотиазол-6-ол
 [¹⁸F]ФЭДБТ – 2-(3,4-диметоксифенил-6-(2-[¹⁸F]фторэтокси)бензотиазол)
 [PMIM]Br – 1-пропил-3-метилимидазолийбромид
 4F 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-4-фторбензотиазол
 5,6-F₂ 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-5,6-дифторбензотиазол
 5F 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол
 6F 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-6-фторбензотиазол
 6F PMX 610 – 2-(3,4-диметоксифенил)-6-фторбензотиазол
 6-ОН 203 – 6-гидрокси-(4-амино-3-метилфенил)-бензотиазол
 7F 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)-7-фторбензотиазол
 AhR – арилгидрокарбоновые рецепторы
 AhRNT – арилгидрокарбонатный ядерный транслокатор
 AJM 290 – 4-(1-бензилсульфонил-6-фтор-1*H*-индол-2-ил)-4-гидроксициклогекса-2,5-диенон
 APK-1 – апоптическая сигнальная киназа
 Aβ – β-амилоид
 CYP 1A1 – цитохром P450, семейство 1, подсемейства А, полипептид 1
 DF 203 – 2-(4-амино-3-метилфенил)бензотиазол
 GLUT1 – глюкозный транспортер
 GLUT2 – глюкозный транспортер
 GSH – глутатион
 HCT116 – линия клеток рака кишечника
 HT29 – линия клеток рака кишечника
 K/K 2.2.2 – комплекс с криптофиксом
 Куп – кинуренин (kynurenine)
 MDA-MB-231 – рак молочной железы с тройным негативным фенотипом
 PEG – полиэтиленгликоль
 PEPSI – pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation

PMX 464 – 4-(бензотиазол-2-ил)-4-гидрокси-2,5-циклогексадиен-1-он
 PPA – полифосфорная кислота
 PTSA – *n*-толуолсульфокислота
 SBA-15 – микромезопористая модификация кремнезема SantaBarbaraAmorphous
 SCID – тяжелый комбинированный иммунодефицит (severe combined immunodeficiency)
 SSRT – рецепторы соматостатина
 Th-T – Тиофлавин-T
 TEMPO – 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилокси
 AIBN – азобисизобутиронитрил
 АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
 ГМДСО – гексаметилдисилоксан
 ГМФТА – гексаметилфосфортриамид
 ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
 ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
 Фортресс – 2-(4-амино-3-метилфенил)-5-фторбензотиазол L-лизиламид гидрохлорид

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gill R.K., Rawal R.K., Bariwal J. // Arch. Pharm. 2015. Vol. 348. N 3. P. 155. doi 10.1002/ardp.201400340
2. Yadav P.S., Prakash D., Senthilkumar G.P. // Int. J. Pharm. Sci. Drug Res. 2011. Vol. 3. N 1. P. 1. doi 10.1002/chin.201140238
3. Patel N.B., Khan I.H., Rajani S.D. // Arch. Pharm. 2010. Vol. 343. N 11–12. P. 692. doi 10.1002/ardp.201000061
4. Burger A., Sawhney S.N. // J. Med. Chem. 1968. Vol. 11. N 2. P. 270. doi 10.1021/jm00308a018
5. Amnerkar N.D., Bhusari K.P. // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. N 1. P. 149. doi 10.1016/j.ejmech.2009.09.037
6. Zhang P., Li S., Yan Y., Lu W., Ke H., Ye D., Li X., Chu Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. N 24. P. 5639. doi 10.1016/j.bmcl.2014.10.078
7. Westwell A.D., Stevens M.F.G. // Drug Discov. Today. 2004. Vol. 9. N 15. P. 625. doi 10.1016/S1359-6446(04)03162-9
8. Racanè L., Tralić-Kulenović V., Fišer-Jakić L., Boykin D.W., Karminski-Zamola G. // Heterocycles. 2001. Vol. 55. N 11. P. 2085. doi 10.3987/COM-01-9305

9. Bradshaw T.D., Wrigley S., Shi D.-F., Schultz R.J., Paull K.D., Stevens M.F.G. // *Br. J. Cancer*. 1998. Vol. 77. N 5. P. 745. doi 10.1038/bjc.1998.122
10. Студенцов Е.П., Ганина М.Б., Казурова Н.Г., Головина А.А. // *Изв. СПбГТИ (ТУ)*. 2014. Т. 23. Вып. 49. С. 26.
11. Студенцов Е.П., Непорожнева О.В., Головина А.А., Новикова Н.И., Орловская В.В., Рами С.М. // *Изв. СПбГТИ (ТУ)*. 2016. Т. 34. Вып. 60. С. 49.
12. Студенцов Е.П., Непорожнева О.В., Головина А.А., Новикова Н.И., Орловская В.В., Красикова Р.Н. // *Изв. СПбГТИ (ТУ)*. 2015. Т. 32. Вып. 58. С. 69.
13. Студенцов Е.П., Рами С.М., Казурова Н.Г., Непорожнева О.В., Гарабаджиу А.В., Кочина Т.А., Воронков М.Г., Кузнецов В.А., Криворотов Д.В. // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013. Т. 11. Вып. 4. С. 3. doi 10.17816/RCF1143-43
14. Boyd M.R., Paull K.D. // *Drug Dev. Res.* 1995. Vol. 34. N 2. P. 91. doi 10.1002/ddr.430340203
15. Dubey R., Shrivastava P.K., Basniwal P.K., Bhattacharya S., Moorthy N.S. // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2006. Vol. 6. N 6. P. 633. doi 10.2174/138955706777435706
16. Hroch L., Aitken L., Benek O., Dolezal M., Kuca K., Gunn-Moore F. // *Curr. Med. Chem.* 2015. Vol. 22. N 6. P. 730. doi 10.2174/0929867322666141212120631
17. Keri R.S., Quintanova C., Marques S.M., Esteves A.R., Cardoso S.M., Santos M.A. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. N 15 P. 4559. doi 10.1016/j.bmc.2013.05.028
18. Shi D.F., Bradshaw T.D., Wrigley S., McCall C.J., Lelieveld P., Fichtner I., Stevens M.F. // *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39. N 17. P. 3375. doi 10.1021/jm9600959
19. Singh M., Singh S. // *Anticancer. Agents Med. Chem.* 2014. Vol. 14. N 1. P. 127. doi 10.2174/18715206113139990312
20. Weekes A.A., Westwell A.D. // *Curr. Med. Chem.* 2009. Vol. 16. N 19. P. 2430. doi 10.2174/092986709788682137
21. Westwell A.D. *Fluorinated Pharmaceuticals: Advances in Medical Chemistry*. London: Future Sci. Ltd, 2015.
22. Kamal A., Syed M.A.H., Mohammed S.M. // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2015. Vol. 25. N 3. P. 335. doi 10.1517/13543776.2014.999764
23. Aiello S., Wells G., Stone E.L., Kadri H., Bazzi R., Bell D.R., Stevens M.F.G., Matthews C.S., Bradshaw T.D., Westwell A.D. // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. N 16. P. 5135. doi 10.1021/jm800418z.
24. Mortimer C.G., Wells G., Crochard J.P., Stone E.L., Bradshaw T.D., Stevens M.F., Westwell A.D. // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. N 1. P. 179. doi 10.1021/jm050942k
25. Callero M.A., Luzzani G.A., De Dios D.O., Bradshaw T.D., Loaiza Perez A.I. // *J. Cell. Biochem.* 2013. Vol. 114. N 10. P. 2392. doi 10.1002/jcb.24589
26. Bradshaw T.D., Westwell A.D. // *Curr. Med. Chem.* 2004. Vol. 11. N 8. P. 1009. doi 10.2174/0929867043455530
27. Bradshaw T.D., Stevens M.F.G., Westwell A.D. // *Curr. Med. Chem.* 2001. Vol. 8. P. 203. doi 10.2174/0929867013373714
28. Mukherjee A., Westwell A.D., Bradshaw T.D., Stevens M.F.G., Carmichael J., Martin S.G. // *Br. J. Cancer*. 2005. Vol. 92. P. 350. doi 10.1038/sj.bjc.6602338
29. Wells G., Berry J.M., Bradshaw T.D., Burger A.M., Seaton A., Wang B., Westwell A.D., Stevens M.F. // *J. Med. Chem.* 2003. Vol. 46. N 4. P. 532. doi 10.1021/jm020984y
30. Lion C.J., Matthews C.S., Wells G., Bradshaw T.D., Stevens M.F., Westwell A.D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. N 19. P. 5005. doi 10.1016/j.bmcl.2006.07.072.
31. Jones D.T., Pugh C.W., Wigfield S., Stevens M.F., Harris A.L. // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. N 18. P. 5384. doi 10.1158/1078-0432.CCR-05-2380
32. Scheetz M.E., Carlson D.G., Schinitsky M.R. // *Infect. Immun.* 1977. Vol. 15. N 1. P. 145. doi 10.1128/iai.15.1.145-148.1977
33. Wang M., Gao M., Mock B.H., Miller K.D., Sledge G.W., Hutchins G.D., Zheng Q.H. // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. N 24. P. 8599. doi 10.1016/j.bmc.2006.08.026
34. *Heterocyclic compounds* / Ed. R.C. Elderfield. New York: John Wiley & Sons Inc., 1957. Vol. 5.
35. *Comprehensive organic chemistry* / Ed. S.D. Barton, Ollis W.D. Oxford: Pergamon, 1979. doi 10.1002/jps.2600690651
36. Chang Y.-H., Peak J.D., Wierschke S.W., Feld W.A. // *Synth. Commun.* 1993. Vol. 23. N 5. P. 663. doi 10.1080/00397919308009825
37. Кочинова О.Ф., Зубкова И.В., Черных В.П., Коваленко С.Н., Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных 2-аминобензотиазола. Харьков: НФАУ, 2000. С. 158.
38. Metzger J.V. // *Compr. Heterocycl. Chem.* 1984. Vol. 6. P. 235. doi 10.1016/B978-008096519-2.00087-4
39. Bahrami K., Khodaei M.M., Naali F. // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. N 17. P. 6835. doi 10.1021/jo8010232
40. Itoh T., Nagata K., Ishikawa H., Ohsawa A. // *Heterocycles*. 2004. Vol. 62. N 1. P. 197. doi 10.3987/COM-03-S(P)47
41. Itoh T., Nagata K., Ishikawa H., Ohsawa A. // *Heterocycles*. 2004. Vol. 63. N 12. P. 2769. doi 10.3987/COM-04-10215
42. Li Y., Wang Y.-L., Wang J.-Y. // *Chem. Lett.* 2006. Vol. 35. N 4. P. 460. doi 10.1246/cl.2006.460

43. *Mukhopadhyay C., Datta A.* // *Heterocycles*. 2007. Vol. 71. N 8. P. 1837. doi 10.3987/COM-07-11079
44. *Sadek K.U., Mekheimer R.A., Hameed A.F.A., Elnahas F., Elnagdi M.H.* // *Molecules* 2012. Vol. 17. N 5. P. 6011. doi 10.3390/molecules17056011
45. *Chen G.F., Jia H.M., Zhang L.Y., Chen B.H., Li J.T.* // *Ultrason. Sonochem.* 2013. Vol. 20. N 2. P. 627. doi 10.1016/j.ultsonch.2012.09.010
46. *Rostamizadeh S., Housaini S.A.G.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2005. Vol. 180. N 5–6. P. 1321. doi 10.1080/10426500590912268
47. *Chen Y.-X., Qian L.-F., Zhang W., Han B.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008. Vol. 47. N 48. P. 9330. doi 10.1002/anie.200803381
48. *Ranu B.C., Jana R., Dey S.S.* // *Chem. Lett.* 2004. Vol. 33. N 3. P. 274. doi 10.1246/cl.2004.274
49. *Deligeorgiev T.D., Kaloyanova S., Vasilev A., Vaquero J.J.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2010. Vol. 185. N 11. P. 2292. doi 10.1080/10426501003598648
50. *Mukhopadhyay C., Datta A.* // *J. Heterocycl. Chem.* 2009. Vol. 46. N 1. P. 91. doi 10.1002/jhet.9
51. *Moghaddam F.M., Ismaili H., Bardajee G.R.* // *Heteroat. Chem.* 2006. Vol. 17. N 2. P. 136. doi 10.1002/hc.20191
52. *Kodomari M., Tamaru Y., Aoyama T.* // *Synth. Commun.* 2004. Vol. 34. N 16. P. 3029. doi 10.1081/SCC-200026663
53. *Maleki B., Salehabadi H., Moghaddam M.K.* // *Acta Chim. Slov.* 2010. Vol. 57. N 3. P. 741.
54. *Diwan F., Shaikh M.H., Shaikh M., Farooqui M.* // *Org. Commun.* 2019. Vol. 12. N 1. P. 1. doi 10.25135/ACG.OC.54.19.02.1212
55. *Kamal A., Khan M.N., Reddy K.S., Srikanth Y.V., Sridhar B.* // *Chem. Biol. Drug Des.* 2007. Vol. 71. N 1. P. 78. doi 10.1111/j.1747-0285.2007.00609.x
56. *Lin G.W., Wang Y., Jin Q.M., Yang T.T., Song J.M., Lu Y., Huang Q.J., Song K., Zhou J., Lu T.* // *Inorg. Chim. Acta.* 2012. Vol. 382. N 1. P. 35. doi 10.1016/j.ica.2011.10.004
57. *Gao Sh., Yang T.T., Zhao J. X., Duan Q., Liang Q.C., Jiang D. Y.* // *Chem. Pap.* 2017. Vol. 71. N 10. P. 1929. doi 10.1007/s11696-017-0187-7
58. *Wang Y., Mathis C.A., Huang G-F., Debnath M.L., Holt D.P., Shao L., Klunk W.E.* // *J. Mol. Neurosci.* 2003. Vol. 20. P. 255.
59. *Harrop T.C., Rodriguez K., Mascharak P.K.* // *Synth. Commun.* 2003. Vol. 33. P. 1943. doi 10.1081/SCC-120020209
60. *Nadaf R.N., Siddiqui S.A., Daniel T., Lahoti R.J., Srinivasan K.V.* // *J. Mol. Catal. (A).* 2004. Vol. 214. N 1. P. 155. doi 10.1016/j.molcata.2003.10.064
61. *Chakraborti A.K., Rudrawar S., Kaur G., Sharma L.* // *Synlett.* 2004. N 9. P. 1533. doi 10.1055/s-2004-829089
62. *Yang Z., Chen X., Wang S., Liu J., Xie K., Wang A., Tan Z.* // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. N 16. P. 7086. doi 10.1021/jo300740j
63. *Weekes A.A., Bagley M.C., Westwell A.D.* // *Tetrahedron.* 2011. Vol. 67. N 40. P. 7743. doi 10.1016/j.tet.2011.08.004
64. *Downer-Riley N.K., Jackson Y.A.* // *Tetrahedron.* 2007. Vol. 63. N 41. P. 10276. doi 10.1016/j.tet.2007.07.076
65. *Bose D.S., Idrees M., Srikanth B.* // *Synthesis.* 2007. N 6. P. 819. doi 10.1055/s-2007-965929
66. *Bose D.S., Idrees M.* // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. N 4. P. 669. doi 10.1016/j.tetlet.2006.11.105
67. *Bose D.S., Idrees M.* // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71. N 21. P. 8261. doi 10.1021/jo0609374
68. *Evindar G., Batey R.A.* // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71. N 5. P. 1802. doi 10.1021/jo051927q
69. *Joyce L.L., Evindar G., Batey R.A.* // *Chem. Commun.* 2004. N 4. P. 446. doi 10.1039/B311591G
70. *Lyon M.A., Lawrence S., Williams D.J., Jackson Y.A.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1999. N 4. P. 437. doi 10.1039/A809203F
71. *Downer N.K., Jackson Y.A.* // *Org. Biomol. Chem.* 2004. Vol. 2. N 20. P. 3039. doi 10.1039/B410373D
72. *Tamao K., Sumitani K., Kumada M.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1972. Vol. 94. N 12. P. 4374. doi 10.1021/ja00767a075
73. *Egi M., Liebeskind L.S.* // *Org. Lett.* 2003. Vol. 5. N 6. P. 801. doi 10.1021/ol0273497
74. *Rueping M., Ieawsuwan W.* // *Synlett* 2007. Vol. 2. P. 0247. doi 10.1055/s-2007-968013
75. *Organ M.G., Abdel-Hadi M., Avola S., Hadei N., Nasielski J., O'Brien C.J., Valente C.* // *Chem. – A Eur. J.* 2007. Vol. 13. N 1. P. 150. doi 10.1002/chem.200601360
76. *Miyaura N., Yamada K., Suzuki A.* // *Tetrahedron Lett.* 1979. Vol. 20. N 36. P. 3437. doi 10.1016/S0040-4039(01)95429-2
77. *Majo V.J., Prabhakaran J., Mann J.J., Dileep Kumar J.S.* // *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44. N 47. P. 8535. doi 10.1016/j.tetlet.2003.09.138
78. *Liebeskind L.S., Srogl J.* // *Org. Lett.* 2002. Vol. 4. N 6. P. 979. doi 10.1021/ol0200091
79. *Böhm H.J., Banner D., Bendels S., Kansy M., Kuhn B., Müller K., Obst-Sander U., Stahl M.* // *Chem. Bio. Chem.* 2004. Vol. 5. N 5. P. 637. doi 10.1002/cbic.200301023
80. *Shah P., Westwell A.D.* // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2007. Vol. 22. N 5. P. 527. doi 10.1080/14756360701425014
81. *Novak M., Zhang Y.* // *Adv. Phys. Org. Chem.* 2012. Vol. 46. P. 121. doi 10.1016/B978-0-12-398484-5.00003-1

82. Visser G.W., Gorree G.C., Braakhuis B.J., Herscheid J.D. // Eur. J. Nucl. Med. 1989. Vol. 15. N 5. P. 225. doi 10.1007/bf00257538
83. Keri R.S., Quintanova C., Marques S.M., Esteves A.R., Cardoso S.M., Santos M.A. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 15. P. 4559. doi 10.1016/j.bmc.2013.05.028
84. Hutchinson I., Chua M.S., Browne H.L., Trapani V., Bradshaw T.D., Westwell A.D., Stevens M.F. // J. Med. Chem. 2001. Vol. 44. N 9. P. 1446. doi 10.1021/jm001104n
85. Leong C.O., Suggitt M., David J. Swaine D.J., Bibby M.C., Stevens M.F., Bradshaw T.D. // Mol. Cancer Ther. 2004. Vol. 3. N 12. P. 1565.
86. Brantley E., Patel V., Stinson S.F., Trapani V., Hose C.D., Ciolino H.P., Yeh G.C., Gutkind J.S., Sausville E.A., Loaiza-Pérez A.I. // Anticancer. Drugs. 2005. Vol. 16. N 2. P. 137. doi 10.1097/00001813-200502000-00004
87. Lee B.C., Kim J.S., Kim B.S., Son J.Y., Hong S.K., Park H.S., Moon B.S., Jung J.H., Jeong J.M., Kim S.E. // Bioorganic Med. Chem. 2011. Vol. 19. N 9. P. 2980. doi 10.1016/j.bmc.2011.03.029
88. Serdons K., Van Laere K., Janssen P., Kung H.F., Bormans G., Verbruggen A.J. // Med. Chem. 2009. Vol. 52. N 22. P. 7090. doi 10.1021/jm900871v
89. Serdons K., Terwinghe C., Vermaelen P., Van Laere K., Kung H., Mortelmans L., Bormans G., Verbruggen A.J. // Med. Chem. 2009. Vol. 52. N 5. P. 1428. doi 10.1021/jm8013376
90. Li Z., Conti P.S. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2010. Vol. 62. N 11. P. 1031. doi 10.1016/j.addr.2010.09.007
91. Tan B.S., Tiong K.H., Muruhadas A., Randhawa N., Choo H.L., Bradshaw T.D., Stevens M.F., Leong C.O. // Mol. Cancer Ther. 2011. Vol. 10. N 10. P. 1982. doi 10.1158/1535-7163.mct-11-0391
92. Brantley E., Trapani V., Alley M.C., Hose C.D., Bradshaw T.D., Stevens M.F., Sausville E.A., Stinson S.F. // Drug Metab. Dispos. 2004. Vol. 32. N 12. P. 1392. doi 10.1124/dmd.104.001057
93. Danielson P.B. // Curr. Drug Metab. 2002. Vol. 3. N 6. P. 561. doi 10.2174/1389200023337054
94. Guenderich F.P. Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry. New York: Kluwer Academic, 2005. P. 377
95. Bradshaw T.D., Trapani V., Vasselin D.A., Westwell A.D. // Curr. Pharm. Des. 2002. Vol. 8. N 27. P. 2475. doi 10.2174/1381612023392784
96. Loaiza-Pérez A.I., Trapani V., Hose C., Singh S.S., Trepel J.B., Stevens M.F., Bradshaw T.D., Sausville E.A. // Mol. Pharmacol. 2002. Vol. 61. N 1. P. 13. doi 10.1124/mol.61.1.13
97. Hutchinson I., Stevens M.F.G., Westwell A.D. // Tetrahedron Lett. 2000. Vol. 41. N 3. P. 425. doi 10.1016/S0040-4039(99)02076-6
98. Stevens M.F.G., Westwell A.D., Poole T.D., Wells G. Pat. US 7384966B2 (2008).
99. Chua M.S., Shi D.F., Wrigley S., Bradshaw T.D., Hutchinson I., Shaw P.N., Barrett D.A., Stanley L.A., Stevens M.F. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. N 3. P. 381. doi 10.1021/jm981076x
100. Venkatachalam T.K., Stimson D.H., Bhalla R., Pierens G.K., Reutens D.C. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2014. Vol. 57. N 9. P. 566. doi 10.1002/jl-cr.3216
101. Frydrych J. Diploma Thesis, Hradec Králové, 2013. P. 122.
102. Mulero-Navarro S., Fernandez-Salguero P.M. // Front. Cell Develop. Biol. 2016. Vol. 4. P. 45. doi 10.3389/fcell.2016.00045
103. Wang K., Guengerich F.P. // Chem. Res. Toxicol. 2012. Vol. 25. N 8. P. 1740. doi 10.1021/tx3001994
104. Bradshaw T.D., Bibby M.C., Double J.A., Fichtner I., Cooper P.A., Alley M.C., Donohue S., Stinson S.F., Tomaszewski J.E., Sausville E.A., Stevens M.F.G. // Mol. Cancer Ther. 2002. Vol. 1. N 4. P. 239.
105. Martinez J.M., Sali T., Okazaki R., Anna C., Hollingshead M., Hose C., Monks A., Walker N.J., Baek S.J., Eling T.E. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006. Vol. 318. N 2. P. 899. doi 10.1124/jpet.105.100081
106. Stone E.L., Citossi F., Singh R., Kaur B., Gaskell M., Farmer P.B., Monks A., Hose C., Stevens M.F., Leong C.O., Stocks M., Kellam B., Marlow M., Bradshaw T.D. // Bioorg. Med. Chem. 2015. Vol. 23. N 21. P. 6891. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.052
107. Cui J., Li S. // Curr. Med. Chem. 2014. Vol. 21. N 5. P. 519. doi 10.2174/09298673113206660277
108. Behrsing H.P., Furniss M.J., Davis M., Tomaszewski J.E., Parchment R.E. // Toxicol. Sci. 2012. Vol. 131. N 2. P. 470. doi 10.1093/toxsci/kfs319
109. Bradshaw T.D., Wren J.E., Bruce M., Barrett D.A., Leong C.O., Gaskell M., Wright E.K., Farmer P.B., Henderson C.J., Wolf R., Stevens M.F. // Pharmacology. 2009. Vol. 83. N 2. P. 99. doi 10.1159/000183846
110. Mukherjee A., Martin S.G. // Int. J. Oncol. 2006. Vol. 29. N 5. P. 1287. doi 10.3892/ijo.29.5.1287
111. Zhang Y., Chakraborty M., Cerda-Smith C.G., Bratton R.N., Maurer N.E., Senser E.M., Novak M. // J. Org. Chem. 2013. Vol. 78. N 14. P. 6992. doi 10.1021/jo400826f
112. Fichtner I., Monks A., Hose C., Stevens M.F., Bradshaw T.D. // Breast Cancer Res. Treat. 2004. Vol. 87. N 1. P. 97. doi 10.1023/b:brea.0000041586.64371.88

113. Mukherjee A., Huber K., Evans H., Lakhani N., Martin S. Br. // *J. Pharmacol.* 2007. Vol. 151. N 8. P. 1167. doi 10.1038/sj.bjp.0707342
114. Callister M.E., Pinhu L., Catley M.C., Westwell A.D., Newton R., Leaver S.K., Quinlan G.J., Evans T.W., Griffiths M.J., Burke-Gaffney A. // *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 155. N 5. P. 661. doi 10.1038/bjp.2008.258
115. Hirota K., Nakamura H., Masutani H., Yodoi J. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 957. N 1. P. 189. doi 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02916.x
116. Holmgren A. // *J. Biol. Chem.* 1989. Vol. 264. N 24. P. 13963.
117. Mau B.L., Powis G. // *Biochem. Pharmacol.* 1992. Vol. 43. N 7. P. 1621. doi 10.1016/0006-2952(92)90220-d
118. Powis G., Montfort W.R. // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2001. Vol. 30. P. 421. doi 10.1146/annurev.biophys.30.1.421
119. Saitoh M., Nishitoh H., Fujii M., Takeda K., Tobiume K., Sawada Y., Kawabata M., Miyazono K., Ichijo H. // *EMBO J.* 1998. Vol. 17. N 9. P. 2596. doi 10.1093/emboj/17.9.2596
120. Mau B.L., Powis G. // *Biochem. Pharmacol.* 1992. Vol. 43. N 7. P. 1613. doi 10.1016/0006-2952(92)90220-d
121. Stevens M.F., McCall C.J., Lelieveld P., Alexander P., Richter A., Davies D.E. // *J. Med. Chem.* 1994. Vol. 37. N 11. P. 1689. doi 10.1021/jm00037a020
122. Vasselin D.A., Westwell A.D., Matthews C.S., Bradshaw T.D., Stevens M.F. // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. N 13. P. 3973. doi 10.1021/jm060359j
123. Graziani, Y., Erikson E., Erikson R.L. // *Eur. J. Biochem.* 1983. Vol. 135. N 3. P. 583. doi 10.1111/j.1432-1033.1983.tb07692.x
124. Akiyama T., Ishida J., Nakagawa S., Ogawara H., Watanabe S., Itoh N., Shibuya M., Fukami Y. // *J. Biol. Chem.* 1987. Vol. 262. N 12. P. 5592.
125. Zwick E., Bange J., Ullrich A. // *Endocr. Relat. Cancer.* 2001. Vol. 8. N 3. P. 161. doi 10.1677/erc.0.0080161
126. Tasler S., Müller O., Wieber T., Herz T., Pegoraro S., Saeb W., Lang M., Krauss R., Totzke F., Zirrgiebel U., Ehlert J.E., Kubbutat M.H., Schächtele C. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. N 18. P. 6728. doi 10.1016/j.bmc.2009.07.047
127. Tasler S., Müller O., Wieber T., Herz T., Krauss R., Totzke F., Kubbutat M.H., Schächtele C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. N 5. P. 1349. doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.054
128. Mondal J., Sreejith S., Borah P., Zhao Y. // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2014. Vol. 2. N 4. P. 934. doi 10.1021/sc400530a
129. Bala M., Verma P.K., Sharma D., Kumar N., Singh B. // *Mol. Divers.* 2015. Vol. 19. N 2. P. 263. doi 10.1007/s11030-015-9572-8
130. Powell J.B., Goode G.D., Eltom S.E. // *J. Cancer Ther.* 2013. Vol. 4. N 7. P. 1177. doi 10.4236/jct.2013.47137
131. Morrow D., Qin C., Smith R., Safe S.J. // *Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004. Vol. 88. N 1. P. 27. doi 10.1016/j.jsbmb.2003.10.005
132. Opitz C.A., Litzenburger U.M., Sahn F., Ott M., Tritschler I., Trump S., Schumacher T., Jestaedt L., Schrenk D., Weller M., Jugold M., Guillemin G.J., Miller C.L., Lutz C., Radlwimmer B., Lehmann I., von Deimling A., Wick W., Platten M. // *Nature.* 2011. Vol. 478. N 7368. P. 197. doi 10.1038/nature10491
133. Brown G.D., Wilson H.K., Westwell A.D., Hutchinson I., Stevens M.F.G., Price P.M., Aboagye E., Luthra S.K., Brady F. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2001. Vol. 44. N S1. P. S374. doi 10.1002/jlcr.25804401132
134. Орловская В.В., Федорова О.С., Красикова Р.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. № 7. С. 1518; *Orlovskaya V.V., Fedorova O.S., Krasikova R.N.* // *Russ. Chem. Bull.* 2015. Vol. 64. P. 1518. doi 10.1007/s11172-015-1037-9
135. Gao M., Wang M., Miller K.D., Sledge G.W., Hutchins G.D., Zheng Q.H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. N 22. P. 5767. doi 10.1016/j.bmcl.2006.08.088
136. Pike V.W., Aigbirio F.I. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995. N 21. P. 2215. doi 10.1039/C39950002215
137. Li G.Y., Vaulina D.D., Li J.J., Fedorova O.S., Wang H.E., Liu R.S., Krasikova R.N., Chen C.L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27. N 15. P. 3460. doi 10.1016/j.bmcl.2017.05.079
138. Tzanopoulou S., Sagnou M., Paravatou-Petsotas M., Gourni E., Loudos G., Xanthopoulos S., Lafkas D., Kiaris H., Varvarigou A., Pirmettis I.C., Papadopoulos M., Pelecanou M.J. // *Med. Chem.* 2010. Vol. 53. N 12. P. 4633. doi 10.1021/jm1001293
139. Tredwell M., Preshlock S.M., Taylor N.J., Gruber S., Huiban M., Passchier J., Mercier J., Génicot C., Gouverneur V.A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. Vol. 53. N 30. P. 7751. doi 10.1002/anie.201404436
140. Ametamey S.M., Schubiger P.A. // *Nucl. Sci. Tech.* 2006. Vol. 17. N 3. P. 143. doi 10.1016/S1001-8042(06)60028-6.
141. Lockhart A. // *Drug Discov. Today.* 2006. Vol. 11. N 23–24. P. 1093. doi 10.1016/j.drudis.2006.10.008
142. Mason N.S., Mathis C.A., Klunk W.E. // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2013. Vol. 56. N 3–4. P. 89. doi 10.1002/jlcr.2989
143. Nägren K., Halldin C., Rinne J.O. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010. Vol. 37. N 8. P. 1575. doi 10.1007/s00259-009-1301-z
144. Shoghi-Jadid K., Small G.W., Agdeppa E.D., Kepe V., Ercoli L.M., Siddarth P., Read S., Satyamurthy N., Petric A., Huang S.C., Barrio J.R. // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2002. Vol. 10. N 1. P. 24. doi 10.1176/appi.ajgp.10.1.24
145. Klunk W.E., Wang Y., Huang G., Debnath M.L., Holt D.P., Mathis C.A. // *Life Sci.* 2001. Vol. 69. N 13. P. 1471. doi 10.1016/S0024-3205(01)01232-2
146. Mathis C.A., Bacskai B.J., Kajdasz S.T., McLellan M.E., Frosch M.P., Hyman B.T., Holt D.P., Wang Y.,

- Huang G.F., Debnath M.L., Klunk W.E. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. N 3. P. 295. doi 10.1016/S0960-894X(01)00734-X
147. Mathis C.A., Mason N.S., Lopresti B.J., Klunk W.E. // *Semin. Nucl. Med.* 2012, Vol. 42, N 6. P. 423. doi 10.1053/j.semnuclmed.2012.07.001
148. Nyberg S., Jönhagen M.E., Cselényi Z., Halldin C., Julin P., Olsson H., Freund-Levi Y., Andersson J., Varnäs K., Svensson S., Farde L. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009. Vol. 36. N 11. P. 1859. doi 10.1007/s00259-009-1182-1
149. Mathis C., Lopresti B., Mason N., Price J., Flatt N., Wenzhu Bi., Ziolkowski S., DeKosky S., Klunk W. // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48. supplement 2. P. 56
150. Vandenbergh R., Van Laere K., Ivanoiu A., Salmon E., Bastin C., Triau E., Hasselbalch S., Law I., Andersen A., Korner A., Minthon L., Garraux G., Nelissen N., Bormans G., Buckley C., Owenius R., Thurfjell L., Farrar G., Brooks D.J. // *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 68. N 3. P. 319. doi 10.1002/ana.22068
151. Juréus A., Swahn B.M., Sandell J., Jeppsson F., Johnson A.E., Johnström P., Neelissen J.A., Sunne-mark D., Farde L., Svensson S.P. // *J. Neurochem.* 2010. Vol. 114, N 3, P. 784. doi 10.1111/j.1471-4159.2010.06812.x
152. Cselényi Z., Jönhagen M.E., Forsberg A., Halldin C., Julin P., Schou M., Johnström P., Varnäs K., Svensson S., Farde L. // *J. Nucl. Med.* 2012. Vol. 53. N 3. P. 415. doi 10.2967/jnumed.111.094029
153. Syed Y.Y., Deeks E. // *CNS Drugs.* 2015. Vol. 29. N 7. P. 605. doi 10.1007/s40263-015-0258-7
154. Newberg A.B., Wintering N.A., Plössl K., Hochold J., Stabin M.G., Watson M., Skovronsky D., Clark C.M., Kung M.P., Kung H.F. // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47. N 5. P. 748.
155. Wang X., Cui M., Jia J., Liu B. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 89. P. 331. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.046
156. Frey K.A. // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. N 3 P. 331. doi 10.2967/jnumed.114.151571
157. Johnson K.A., Schultz A., Betensky R.A., Becker J.A., Sepulcre J., Rentz D., Mormino E., Chhatwal J., Amari-glio R., Papp K., Marshall G., Albers M., Mauro S., Pepin L., Alverio J., Judge K., Philiossaint M., Shoup T., Yokell D., Dickerson B. Gomez-Isla T., Hyman B., Vasdev N., Sperling R. // *Neurol.* 2016. Vol. 79. N 1. P. 110. doi 10.1002/ana.24546
158. Villemagne V.L., Fodero-Tavoletti M.T., Masters C.L., Rowe C.C. // *Lancet Neurol.* 2015. Vol. 14. N 1. P. 114. doi 10.1016/S1474-4422(14)70252-2

2-Arylbenzothiazoles: Advances in the Creation of Anti-Cancer and Diagnostic Pharmaceuticals

E. P. Studentsov^a, A. A. Golovina^a, R. N. Krasikova^b, V. V. Orlovskaja^b,
D. D. Vaulina^b, V. I. Krutikov^a, and S. M. Ramsh^a

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

^b Bechtereva Institute of Human Brain Russian Academy of Science, St. Petersburg, 197376 Russia

*e-mail: golovina@technolog.edu.ru

Received October 7, 2020; revised November 15, 2020; accepted December 3, 2020

This review summarizes and analyzes published medicinal chemistry data regarding physiologically active 2-arylbenzothiazoles – a promising class of antiproliferative agents and potential diagnostic agents for Alzheimer’s disease. The data is examined in the light of QSAR approach to properties of 2-arylbenzothiazoles and substrate activation mechanisms using labeled radiopharmaceuticals. The most promising leaders-in-class for which clinical trials have been recommended or conducted have been highlighted. The synthetic methods for preparation of 2-arylbenzothiazoles as starting point for new-generation drugs are analyzed in details. Various synthesis methods of fluorine-containing 2-arylbenzothiazoles, including synthetic pathway to antiproliferative drug PMX 610, 5-F 203, Phortress are described. 2-Arylbenzothiazole future application in biology and medicine is discussed.

Keywords: 2-arylbenzothiazoles, anticancer drugs, structure–activity relationship, Alzheimer’s disease diagnostics, radiotracers, positron emission tomography