

УДК 546.27:615.771.7

Бор-нейтронозахватная терапия рака. Химический аспект

И. Б. Сиваев, В. И. Брегадзе

ИГОРЬ БОРИСОВИЧ СИВАЕВ — кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории алюминий- и борорганических соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН). Область научных интересов: химия полиэдрических соединений бора и их применение в нейтронозахватной терапии рака и других областях медицины.

ВЛАДИМИР ИОСИФОВИЧ БРЕГАДЗЕ — доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией алюминий- и борорганических соединений ИНЭОС РАН. Область научных интересов: химия полиэдрических соединений бора и соединений непереходных металлов, их синтез, изучение реакционной способности и применение.

119991 Москва, ул. Вавилова, д. 28, ИНЭОС РАН, факс (095)135-50-85, E-mail bre@ineos.ac.ru, sivaev@ineos.ac.ru

Введение

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) представляет собой бинарный способ лечения рака, при котором взаимодействие двух практически безвредных для организма компонентов приводит к образованию высокотоксичных продуктов, поражающих раковую клетку. Метод основан на селективном накоплении атомов нерадиоактивного изотопа ^{10}B в раковых клетках и после дуговой их обработки потоком тепловых нейтронов. Облучение приводит к образованию высокоэнергетических продуктов деления, обладающих коротким, сравнимым с размерами клетки, пробегом, что позволяет селективно разрушать клетки опухоли, не затрагивая окружающую здоровую ткань: в идеальном случае разрушены только клетки опухоли, включая скопления мелких метастазов, без повреждения нормальных тканей в области объема [1, 2] (схема 1).

Образующиеся частицы одинаково летальны как для оксигенированных, так и гипоксических клеток. Сублетальные и потенциально летальные повреждения, обусловленные ими, не репарируются в отличие от повреждений, вызываемых фотонным облучением. В этой связи, бор-нейтронозахватная терапия благоприятна для лечения опухолей, клетки которых имеют высокий уровень репарации ДНК, в частности, глиобластом и меланом.

Концепция бор-нейтронозахватной терапии рака была предложена в 1936 году Гордоном Ло Чером [3]: «существует возможность введения маленьких количеств сильных поглотителей нейтронов в области, в которых желательно высвободить энергию ионизации

(простой иллюстрацией была бы инъекция растворимого нетоксичного соединения бора, лития, гадолиния или золота в находящуюся неглубоко раковую опухоль с последующим облучением медленными нейтронами)». Следует отметить, что это произошло через четыре года после открытия нейтрона и через год после того, как была описана реакция захвата нейтронов изотопом ^{10}B . В то же время стало ясно, что способность ядер поглощать или захватывать нейтрон, выраженная сечением захвата тепловых нейтронов в барнах ($1 \text{ барн} = 10^{-24} \text{ см}^2$), не зависит от массы ядра и связана с его структурой. Сечение захвата тепловых нейтронов изотопом ^{10}B равно 3838 барн (табл. 1). Это, вместе с тем фактом, что изотоп ^{10}B нерадиоактивен, нетоксичен и при захвате нейтрона превращается в возбужденное ядро ^{11}B , которое немедленно распадается на высокоэнергетические α -частицы и ядро лития, обладающие коротким пробегом, делают его очень привлекательным нуклидом для нейтронозахватной терапии рака.

Первоначально несколько других нуклидов помимо ^{10}B , обладающих высокими сечениями захвата нейтронов, таких как ^6Li и ^{235}U (табл. 1), рассматривались с точки зрения их использования в нейтронозахватной терапии рака, однако ни один из этих нуклидов не был в достаточной степени исследован. Так например, ионы Li^+ слишком легко «размазываются» по всему телу, чтобы их можно было бы целенаправленно доставить в опухоль, а свойственная изотопу ^{235}U токсичность и радиоактивность делают его неприемлемым.

Что касается гадолиния, изотопы которого ^{154}Gd и ^{157}Gd имеют самые высокие сечения захвата тепловых нейтронов из всех нерадиоактивных элементов, то первоначально высокая токсичность свободных, т.е. не связанных в комплексы, неорганических солей гадолиния препятствовала их использованию в терапевтических целях. Новый интерес к концепции гадолиний-

Бор-нейтронозахватная терапия рака

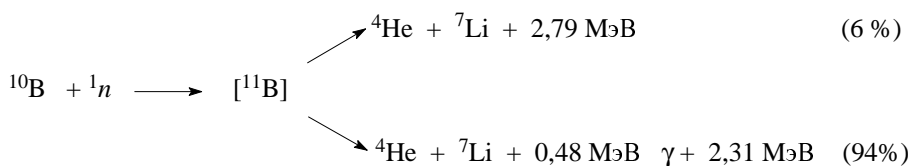


Схема 1

Сечения захвата тепловых нейтронов и типы реакций нейтронного захвата для некоторых стабильных и радиоактивных изотопов

Изотоп	Сечение захвата тепловых нейтронов, барн	Реакция захвата нейтрона	Изотоп	Сечение захвата тепловых нейтронов, барн	Реакция захвата нейтрона
³ He	5333	(n,p)	¹⁵⁵ Gd	60900	(n,γ)
⁶ Li	941	(n,α)	¹⁵⁷ Gd	255000	(n,γ)
¹⁰ B	3838	(n,α)	¹⁷⁴ Hf	561	(n,γ)
¹¹³ Cd	20600	(n,γ)	¹⁹⁹ Hg	2150	(n,γ)
¹³⁵ Xe*	2720000	(n,γ)	²³⁵ U*	681	(n,f)
¹⁴⁷ Sm	40140	(n,γ)	²⁴¹ Pu*	1380	(n,f)
¹⁵¹ Eu	9200	(n,γ)	²⁴² Am*	8000	(n,f)

* радиоактивный

нейтронозахватной терапии возник в начале 1990-х с введением в практику гадолинийсодержащих препаратов для магнитнорезонансной контрастной диагностики [4]. Вместе с тем, несмотря на активизацию исследований в этом направлении [5, 6], в настоящее время единственным рабочим химическим инструментом нейтронозахватной терапии остаются соединения на основе изотопа ¹⁰B.

Другой аспект, который должен быть рассмотрен в нейтронозахватной терапии — сечение захвата тепловых нейтронов элементами, составляющими тело человека, а именно, водородом, кислородом, углеродом и азотом [7] (табл. 2). Хотя индивидуальные сечения захвата ими тепловых нейтронов слишком незначительны, чтобы принимать их в расчет, количество этих атомов во всех тканях превращается в фактор, который необходимо учитывать при рассмотрении дозы радиации, поглощенной здоровыми тканями.

Для успешной реализации уникальных возможностей БНЗТ в клинической практике необходимо решение целого комплекса сложных химических, биологических, медицинских и физико-технических проблем.

Одним из компонентов бинарной системы являются тепловые нейтроны. Тепловыми называют нейтроны с энергией менее 0,5 кэВ. Нейтроны таких энергий не приводят к тяжелым радиационным повреждениям окружающих тканей за счет протонов отдачи, образующихся при взаимодействии нейтронов с атомами

водорода. Существенным ограничением использования тепловых нейтронов является их слабая проникающая способность, что позволяет использовать их для обработки опухолей глубиной залегания не более 2 см. Поэтому для обработки опухолей с большей глубиной залегания используют нейтроны с несколько большей энергией (0,5—10 кэВ) или так называемые эпитепловые нейтроны, что позволяет применять метод БНЗТ к опухолям с глубиной залегания 3—6 см. Поскольку вероятность протекания внутриклеточной ядерной реакции определяется как концентрацией изотопа ¹⁰B в клетках опухоли, так и «концентрацией нейтронов», другой важной характеристикой является плотность потока нейтронного пучка, создаваемая источником. Согласно расчетам, для того чтобы минимизировать время облучения пациента, источник нейтронов должен создавать за время облучения поток 10¹²—10¹³ нейтр./см² [8]. Эти требования в существенной степени ограничивают круг ядерных реакторов, пригодных для использования в БНЗТ [9]. Несмотря на то, что ядерные реакторы являются самыми мощными источниками нейтронов, в последнее время наблюдается отчетливая тенденция к отказу от ядерных реакторов. Предпочтительнее использовать сравнительно недорогие и компактные ускорители, способные давать пучки нейтронов требуемого спектра и необходимой мощности, которыми можно было бы оснастить онкологические клиники. Для получения

Таблица 2

Сечения захвата тепловых нейтронов наиболее распространенных элементов, составляющих ткани человека и животных

Изотоп	Сечение захвата тепловых нейтронов, барн	Масса изотопа в ткани человека, %	Изотоп	Сечение захвата тепловых нейтронов, барн	Масса изотопа в ткани человека, %
¹ H	0,333	10,00	³¹ P	0,18	1,16
¹² C	0,0035	18,00	³² S	0,53	0,20
¹⁴ N	1,83	3,00	³⁵ Cl	32,68	0,16
¹⁶ O	0,00019	65,00	³⁹ K	2,1	0,20
²³ Na	0,43	0,11	⁴⁰ Ca	0,4	2,01
²⁴ Mg	0,0053	0,04	⁵⁶ Fe	2,57	0,01

нейтронов в этих ускорителях используются ядерные реакции на легких ядрах, такие как ${}^3\text{H}(p, n){}^3\text{He}$, ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$, ${}^9\text{Be}(p, n){}^9\text{B}$ и другие [10]. Кроме того, основанные на ускорителях пучки нейтронов потенциально легче стандартизировать, чем реакторные пучки нейтронов, которые требуют сложных процедур для измерения характеристик пучка. Поскольку каждый источник нейтронов на основе ядерного реактора является единственным в своем роде, сравнение данных, полученных на различных реакторах, представляет собой очень серьезную проблему [11].

Синтез БНЗТ-препаратов

Ключевым звеном, без решения которого БНЗТ не может состояться, является синтез борсодержащих препаратов. Одним из основных требований к соединениям, используемым в бор-нейтронозахватной терапии, помимо селективного накопления в клетках опухоли, является достижение концентрации изотопа ${}^{10}\text{B}$ порядка 20–35 мкг/г опухоли, что должно обеспечивать необходимый терапевтический эффект [1, 2]. Используя в клинических экспериментах в 1950-х—начале 1960-х гг. препараты первого поколения (бораты натрия, борная кислота и ее производные) не отвечали указанным критериям как со стороны избирательного накопления в опухоли, так и со стороны достижения необходимой терапевтической концентрации, и поэтому не дали положительного результата.

Синтез стабильных полиэдрических гидридов бора в 1960-х годах [12–20] дал новый импульс исследованиям в области бор-нейтронозахватной терапии. Возможность модификации полиэдрических гидридов бора путем замены атомов водорода различными функциональными заместителями открывает путь к синтезу соединений, способных избирательно накапливаться в клетках опухоли, в то время как наличие десяти и более атомов бора в одной молекуле облегчает достижение необходимой терапевтической концентрации в ткани опухоли.

В настоящее время в клинической практике БНЗТ используются два препарата: 4-дигидросиборфенилаланин (BPA) и меркапто-*клозо*-додекаборат натрия (BSH) (схема 2), которые относятся ко второму поколению БНЗТ препаратов.

Рацемическая форма BPA была впервые получена в 1958 году [21]. Позднее были разработаны более удобные и эффективные методы синтеза как рацемической

[22–24], так и оптически активной формы дигидросиборфенилаланина (*L*-BPA) [25–32].

Меркапто-*клозо*-додекаборат натрия $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}]$ был впервые получен реакцией кислотной формы *клозо*-додекаборатного аниона $(\text{H}_3\text{O})_2[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]$ с сероводородом в автоклаве [33, 34]. Позднее были предложены более удобные методы получения BSH взаимодействием *клозо*-додекаборатного аниона с тиоамидами в кислой среде [34, 35], электрохимический [36] и химический [37] синтез тиомочевинного производного с последующим щелочным гидролизом образующихся продуктов.

Однако, данные препараты не обладают высокой селективностью накопления в опухоли, а механизм их накопления в ней, несмотря на многочисленные исследования, окончательно не ясен. В связи с этим ведется активная работа по созданию препаратов третьего поколения, обладающих высокой селективностью накопления в клетках опухоли. Селективность накопления изотопа ${}^{10}\text{B}$ определяется эффективностью его доставки в клетки опухоли и его внутриклеточным удержанием. Борная часть препарата на данной стадии (до облучения нейтронами) является неактивной, и поэтому селективность накопления в опухоли всецело зависит от части препарата, определяющей его доставку и удержание в клетках опухоли. Таким образом, строение препарата для бор-нейтронозахватной терапии рака в общем виде может быть представлено в виде схемы (схема 3):

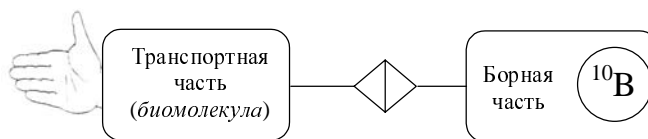
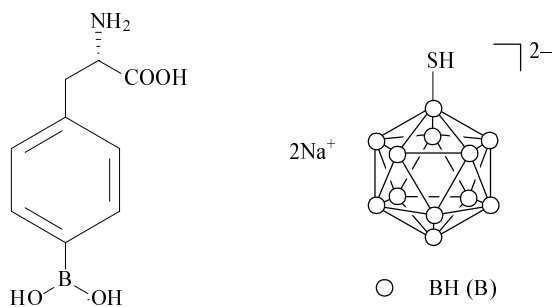


Схема 3

Основные типы борных соединений, используемые для синтеза БНЗТ-препаратов

В принципе, в качестве транспортной составляющей для синтеза БНЗТ-препаратов могут быть использованы самые разные биологически активные молекулы, способные селективно накапливаться в клетках опухоли. Вместе с тем, модификация биомолекул путем введения борного фрагмента может оказывать существенное влияние на их биологические свойства. Поэтому представляет интерес рассмотреть различные типы борных фрагментов, которые могут быть использованы для синтеза БНЗТ-препаратов.

Простейшим борным фрагментом является одиночный атом бора, который может присутствовать в соединении в виде фрагмента борной кислоты — $\text{B}(\text{OH})_2$ (структурного аналога карбоксильной группы), группы $-\text{BOH}$ (аналога карбонильной группы), фрагмента $-\text{B}(\text{OH})\text{NR}_2$ (аналога амидной группы), а также в виде триалкил- и триарилборановых фрагментов BR_3 . Данные фрагменты могут находиться как в качестве бокового заместителя на периферии биомолекулы, так и входить в состав азотсодержащих гетероциклических фрагментов, определяющих активность биомолекулы. Одним из основных недостатков соединений с одиночными атомами бора является, как правило, их плохая растворимость в воде, как,



L-н-Боронофенилаланин (*L*-BPA)

Меркапто-*клозо*-додекаборат натрия (BSH)

Схема 2

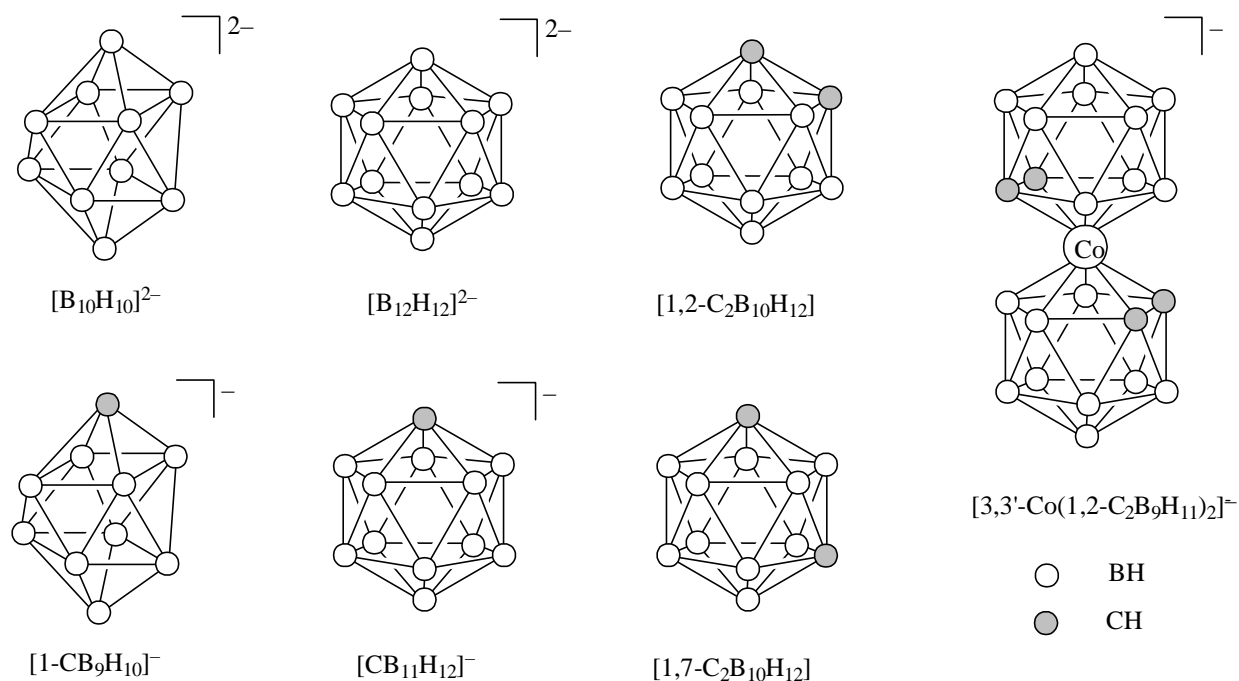


Схема 4

например, в случае ВРА, который для достижения необходимой растворимости в воде используется в виде комплекса с фруктозой. Другим типом соединений с одиночным атомом бора являются производные четырех-координационного бора, главным образом аминокорбораны RH_2B-NR_3 . Соединения такого типа являются структурными аналогами соединений с одинарной связью C—C и могут рассматриваться как цвиттер-ионные соединения с отрицательным зарядом на атоме бора и положительном заряде на атоме азота. Как правило, соединения, содержащие фрагменты с четырех-координированным бором, обладают большей растворимостью в воде по сравнению с аналогичными соединениями с трех-координированным бором. Общим недостатком соединений с одиночным атомом бора по сравнению с полиэдрическими гидридами бора является низкое содержание ^{10}B в молекуле, что может быть существенным препятствием для достижения необходимой терапевтической концентрации препарата в опухоли.

Синтез полиэдрических гидридов бора позволил использовать для синтеза БНЗТ-препаратов борные фрагменты, содержащие 10 и более атомов бора (схема 4), что при прочих равных условиях дает возможность на порядок увеличить концентрацию изотопа ^{10}B в клетках опухоли. Благодаря наличию в полиэдре двух атомов углерода, обладающих ярко выраженным «органическим» характером, наиболее востребованными для синтеза борсодержащих аналогов биомолекул оказались икосаэдрические карбораны $C_2B_{10}H_{12}$, в особенности *орто*-карборан *o*- $C_2B_{10}H_{12}$ [2, 38, 39] (схема 4). Однако присущая карборанам крайне высокая гидрофобность часто приводит к нерастворимости биомолекул на их основе в воде, что заставляет прибегать к введению в карборановый остов различных гидрофильных заместителей. Это в значительной степени усложняет дизайн препаратов и может приводить к возникновению их неспецифической активности.

Поэтому особый интерес представляет синтез препаратов на основе анионных полиэдрических гидридов бора. Наиболее изученный из них — икосаэдрический *клозо*-додекаборатный анион $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ [40, 41] (см. схему 4), являющийся изоструктурным и изоэлектронным аналогом карборанов $C_2B_{10}H_{12}$. Натриевая соль *клозо*-додекаборатного аниона обладает хорошей растворимостью в воде и низкой токсичностью ($LD_{50} \sim 1,0$ г/кг) — качествами, которые необходимы для создания медицинских препаратов. Важным преимуществом аниона $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ по сравнению с другими полиэдрическими гидридами бора является наличие удобных методов его синтеза из обогащенного по изотопу ^{10}B сырья. Основным недостатком *клозо*-додекаборатного аниона по сравнению с карборанами является отсутствие реакционного центра, обусловленное высокой, близкой к сферической, симметрией борного остова, и его высокая реакционная способность по отношению к электрофильным агентам. Это часто приводит к образованию смесей продуктов с различной степенью замещения. В то же время, синтез препаратов для БНЗТ требует, как правило, введения только одного заместителя. Поэтому первым шагом является введение в *клозо*-додекаборатную систему первичного заместителя (реакционного центра), который затем может быть модифицирован. В настоящее время предложены эффективные способы синтеза разнообразных производных *клозо*-додекаборатного аниона с использованием в качестве первичного заместителя меркапто- [42, 43], гидроксигруппы [44–46], аминогруппы [47], или оксониевого цикла [48] (схема 5).

клозо-Декаборатный анион $[B_{10}H_{10}]^{2-}$ (см. схему 4) обладает практически теми же достоинствами, что и *клозо*-додекаборатный анион, — высокой химической и гидролитической устойчивостью, хорошей растворимостью в воде в виде натриевой соли и низкой токсичностью. Вместе с тем, интерес к аниону $[B_{10}H_{10}]^{2-}$

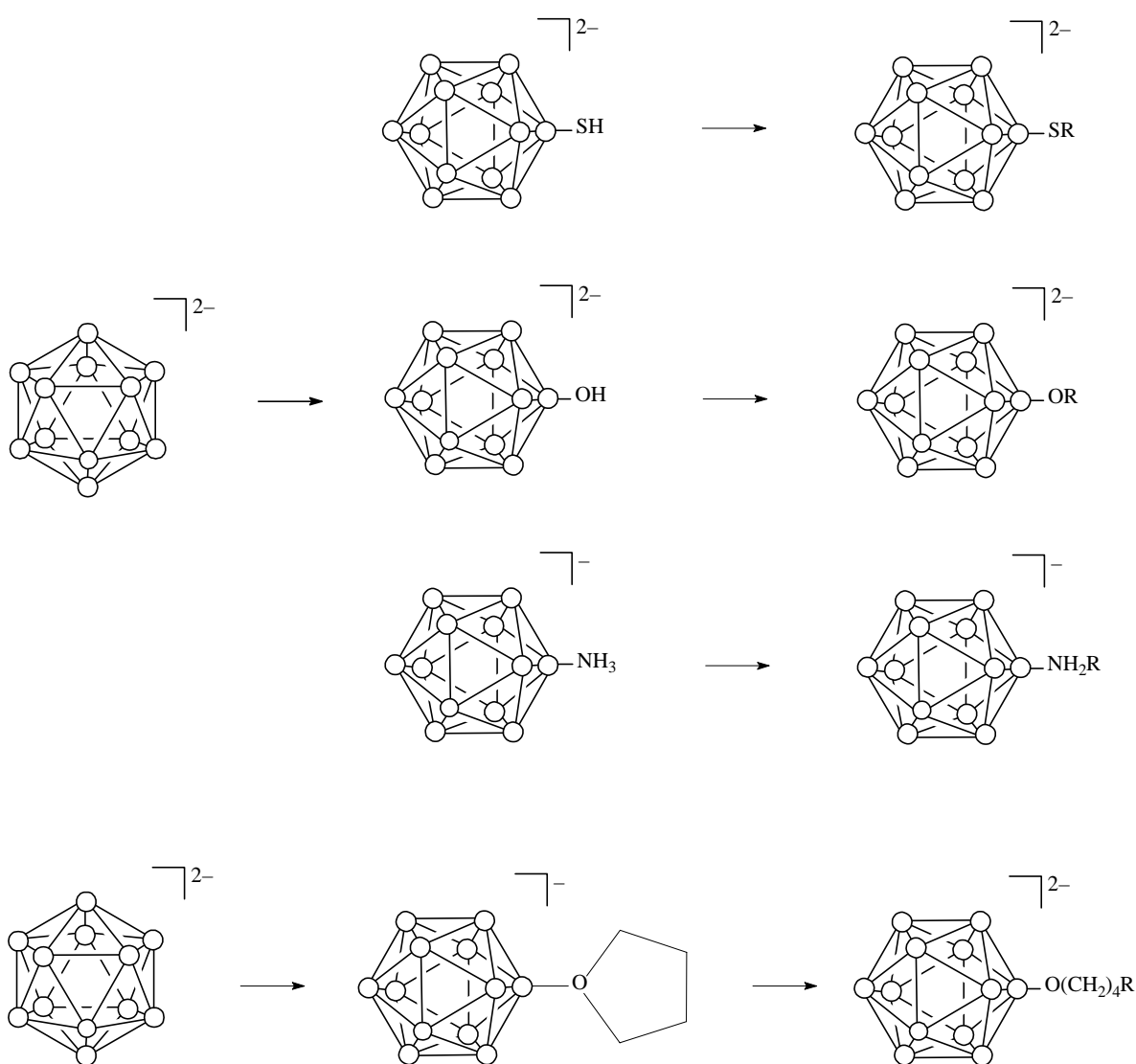


Схема 5

как исходному соединению для синтеза БНЗТ-препаратов был до последнего времени значительно ниже, чем в случае аниона $[B_{12}H_{12}]^{2-}$. Это можно объяснить несколькими причинами. Одна из них — историческая: меркаптопроизводное *клозо*-додекаборатного аниона, $Na_2[B_{12}H_{11}SH]$, быстро нашло применение в клинической практике, что вызвало повышенный интерес к синтезу производных на его основе. Другая причина — отсутствие препаративных методов синтеза *клозо*-декаборатного аниона из коммерчески доступного обогащенного по изотопу ^{10}B сырья. Следует отметить, что отсутствие интереса к использованию *клозо*-декаборатного аниона в БНЗТ обусловило некоторый застой в развитии его химии после бурного старта в 1960-х годах. Однако, наметившийся в последние годы прогресс в разработке методов синтеза производных *клозо*-декаборатного аниона [49—54] открывает новые возможности его использования для синтеза БНЗТ-препаратов.

Карба-*клозо*-додекаборатный анион $[CB_{11}H_{12}]^-$ (см. схему 4), занимающий промежуточное положение

между *клозо*-додекаборатным анионом $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ и карборанами $C_2B_{10}H_{12}$, соединяет в себе преимущества обоих — растворимость в воде и способность к замещению при атоме углерода. Основным недостатком аниона $[CB_{11}H_{12}]^-$ — сложность его синтеза [19, 55], что до недавнего времени было препятствием для его практического использования. Однако разработанный недавно двухстадийный способ его получения из тетрагидробората натрия [56] делает его перспективным кандидатом для синтеза БНЗТ-препаратов. То же самое можно сказать и о 1-карба-*клозо*-декаборатном анионе $[1-CB_9H_{10}]^-$ (см. схему 4) — изоэлектронном и изоэлектронном аналоге аниона $[B_{10}H_{10}]^{2-}$. До недавнего времени этот анион практически не рассматривался в качестве кандидата для синтеза БНЗТ-препаратов вследствие сложности и многостадийности его синтеза [19]. Однако после того, как недавно был разработан простой двухстадийный метод его синтеза на основе декаборана(14) [57, 58], этот анион вошел в обиход борных соединений, которые могут быть использованы для синтеза БНЗТ-препаратов.

Отдельно следует упомянуть о 7,8-дикарба-нидо-ундекаборатном анионе $[7,8-C_2B_9H_{12}]^-$, образующемся при взаимодействии $o-C_2V_{10}H_{12}$ с основаниями. Трансформация производных орто-карборана в ионную форму часто используется для достижения их водорастворимости. Таким образом, производные нидо-ундекаборатного аниона обычно легче доступны, чем соответствующие производные клозо-полиэдрических гидридов бора, однако нидо-соединения, как правило, более токсичны, чем производные клозо-боратных анионов, что может быть вызвано их неспецифическим связыванием с белками.

Среди других потенциальных кандидатов на роль борных фрагментов для синтеза БНЗТ-препаратов следует назвать металлокарбораны и, в первую очередь, бис(дикарболлидные) комплексы кобальта, никеля и железа $[3,3'-M(1,2-C_2B_9H_{11})_2]^-$ ($M = Co, Ni, Fe$) [20, 59, 60] (см. схему 4). Эти соединения обладают высокой устойчивостью и могут быть легко получены из 7,8-дикарба-нидо-ундекаборатного аниона. Бис(дикарболлидные) комплексы содержат удвоенное по сравнению с дикарба-нидо-ундекаборатным анионом количество атомов бора и хорошо растворимы в воде в виде натриевых солей. Важно также, что бис(дикарболлидные) комплексы переходных металлов обладают, как правило, достаточно высокой липофильностью. Основная проблема при их использовании в синтезе БНЗТ-препаратов — получение монозамещенных функциональных производных. К настоящему времени описано лишь несколько примеров синтеза аналогов биологически активных соединений на основе кобальт бис(дикарболлидного) аниона [59, 61, 62].

Другим примером борных соединений, содержащих в своей структуре 2 борных полиэдра, являются продукты окисления клозо-декаборатного аниона — анионы $[B_{20}H_{18}]^{2-}$, $[B_{20}H_{19}]^{3-}$ и $[B_{20}H_{18}]^{4-}$, для каждого из которых возможно существование нескольких изомеров [63–65]. Эти частицы обладают высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным реагентам и к настоящему времени получен ряд функциональных производных на их основе [66–70]. Основным недостатком этих соединений — легкость их взаимопревращений в растворе в зависимости от кислотности среды, растворителя, температуры и других факторов, что обычно приводит к наличию в растворе смеси соединений (схема 6).

Другой недостаток — достаточно высокий заряд этих частиц. Следует отметить, что анионный заряд, обеспечивающий растворимость соединений в воде в виде натриевых солей, ухудшает их способность преодолевать внутриклеточные и мембранные барьеры. Известно, например, что BSH не способен преодолеть гематоэнцефалический барьер, находящийся на границе кровеносного русла, с одной стороны, и центральной нервной системой, с другой. Ожидается, однако, что введение в полиэдрические бороводородные анионы различных липофильных заместителей будет способствовать достижению приемлемого баланса между гидрофильными свойствами БНЗТ-препаратов и липофильными, способствующими их прохождению через биологические мембраны. Как пример такого подхода можно рассматривать соединения, содержащие в одной молекуле липофильные и гидрофильные борные фрагменты (карборан и клозо-додекаборат анион [71], карборан и тетрагидроборат анион [72]). Вместе

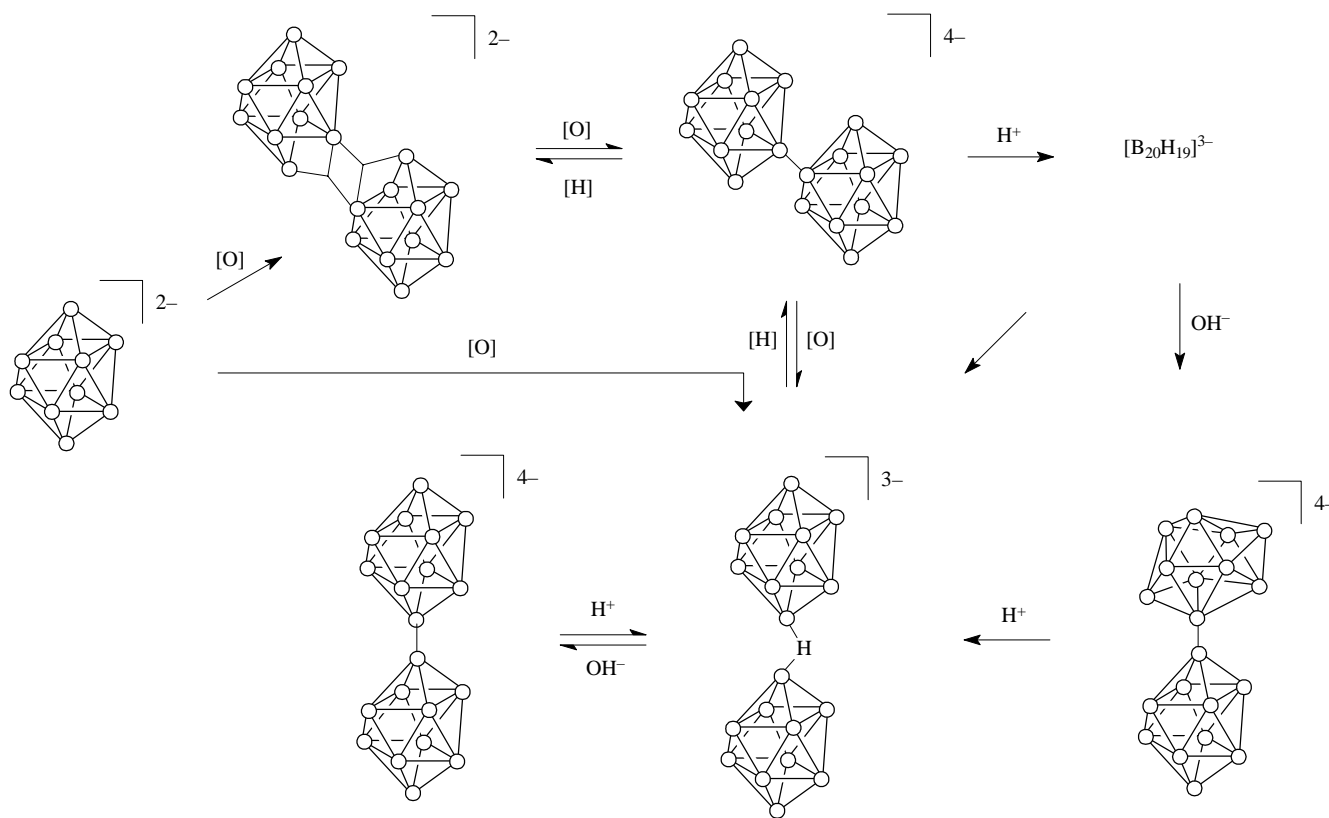


Схема 6

с тем, в настоящее время разрабатывается ряд различных подходов для селективной доставки борных препаратов в опухоли головного мозга, таких как гиперосмотическая модификация или биохимическое раскрытие гематоэнцефалического барьера, электропермеабилитация, прямое внутричерепное введение лекарственных форм и др. [2, 73—75].

Основные типы соединений перспективных в качестве БНЗТ-препаратов

После обсуждения различных видов борных соединений рассмотрим, какие типы биологически активных соединений, обеспечивающих избирательную доставку изотопа ^{10}B , могут быть использованы для синтеза БНЗТ-препаратов.

Фундаментальное различие между нормальными и раковыми клетками — повышенная скорость роста и деления последних. Это означает, что раковые клетки поглощают значительно большее количество веществ, необходимых для репликации клеток. Таким образом, соединения, представляющие собой клеточные строительные блоки (главным образом предшественники нуклеиновых кислот, а также аминокислоты и пептиды, или их аналоги), будут поглощаться преимущественно раковыми клетками, что открывает возможность селективной доставки ^{10}B в опухоль.

Боросодержащие предшественники нуклеиновых кислот

Боросодержащие предшественники нуклеиновых кислот (гетероциклические основания, нуклеозиды и нуклеотиды) представляют особый интерес, так как они могут обеспечить селективную доставку и накопление ^{10}B непосредственно в ядре раковой клетки, что в значительной мере увеличивает поражающий эффект продуктов деления и позволяет уменьшить необходимую терапевтическую концентрацию препарата. К настоящему времени получено большое количество боросодержащих соединений вышеуказанных классов, синтез и свойства которых были предметом ряда обзорных статей [76—80].

Одним из первых синтезированных боросодержащих оснований нуклеиновых кислот был 5-(дигидроксидрибурил)урацил. Позднее был получен 5-(дигидроксидрибурил)-2-тиоурацил и ряд других производных пири-

мидинов, содержащих дигидроксидрибурильную группу. Наряду с этим был получен ряд карборанильных производных нуклеиновых оснований (схема 7).

Однако основные усилия при создании боросодержащих предшественников нуклеиновых кислот были сосредоточены на синтезе нуклеозидов. Эти усилия привели к получению ряда боросодержащих нуклеозидов, в которых борный фрагмент представлен дигидроксидрибурильной группой $-\text{B}(\text{OH})_2$, борановым комплексом $\text{N}-\text{B}(\text{H})_2\text{CN}$ или карборановым кластером. В подавляющем большинстве этих нуклеозидов борный фрагмент связан с нуклеиновым основанием [76—80], и лишь в нескольких случаях — с рибозой [81—84] (схема 8).

Одним из основных недостатков карбораносодержащих нуклеозидов является их крайне высокая липофильность, затрудняющая исследование их взаимодействия с фосфорилирующими ферментами и оценку активности *in vitro* на клеточном уровне. Для того чтобы преодолеть этот недостаток и достичь приемлемого гидрофильно-липофильного баланса, был получен ряд карбораносодержащих нуклеозидов, содержащих различные гидрофильные заместители [85—88]. Описан также синтез нуклеозидов с бис(дикарболлид)кобальтом в качестве борной составляющей [62]. Увеличение водорастворимости соединений в ряде случаев приводит к увеличению скорости фосфорилирования карбораносодержащих нуклеозидов. Вместе с тем в свете имеющихся данных о специфичности фосфорилирующих ферментов очевидно, что необходимо разрабатывать альтернативные стратегии синтеза боросодержащих нуклеозидов.

Помимо боросодержащих нуклеозидов получен также ряд нуклеотидов (схема 9) и олигонуклеотидов, содержащих борные фрагменты различной природы [62, 72, 73, 75, 87—91].

Боросодержащие аминокислоты и пептиды

Другой тип клеточных строительных блоков — аминокислоты и пептиды. Помимо основополагающего тезиса о большем потреблении аминокислот раковыми клетками, повышенный интерес к синтезу боросодержащих аминокислот в значительной степени обусловлен тем, что *L*-пара-боронофенилаланин (ВРА) является одним из двух клинически используемых БНЗТ-препаратов.

Как упоминалось выше, из-за своей крайне низкой растворимости в воде ВРА в клинической практике используется в виде растворимого в воде комплекса с фруктозой [92, 93]. Поэтому одним из направлений дизайна производных ВРА было достижение их растворимости в воде путем введения в молекулу различных гидрофильных заместителей [94, 95]. Другим важным производным ВРА является его фторпроизводное. Особый интерес к этому производному связан с возможностью введения в молекулу ВРА радиоактивной метки ^{19}F , позволяющей исследовать фар-

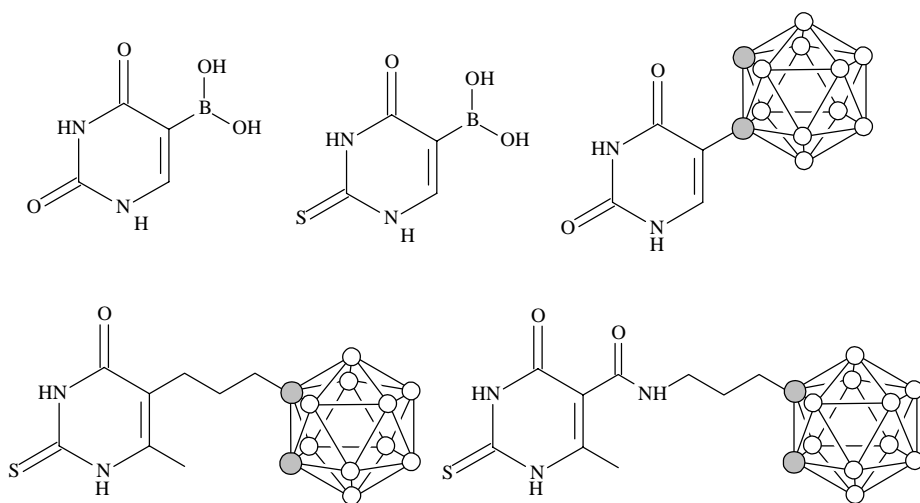


Схема 7

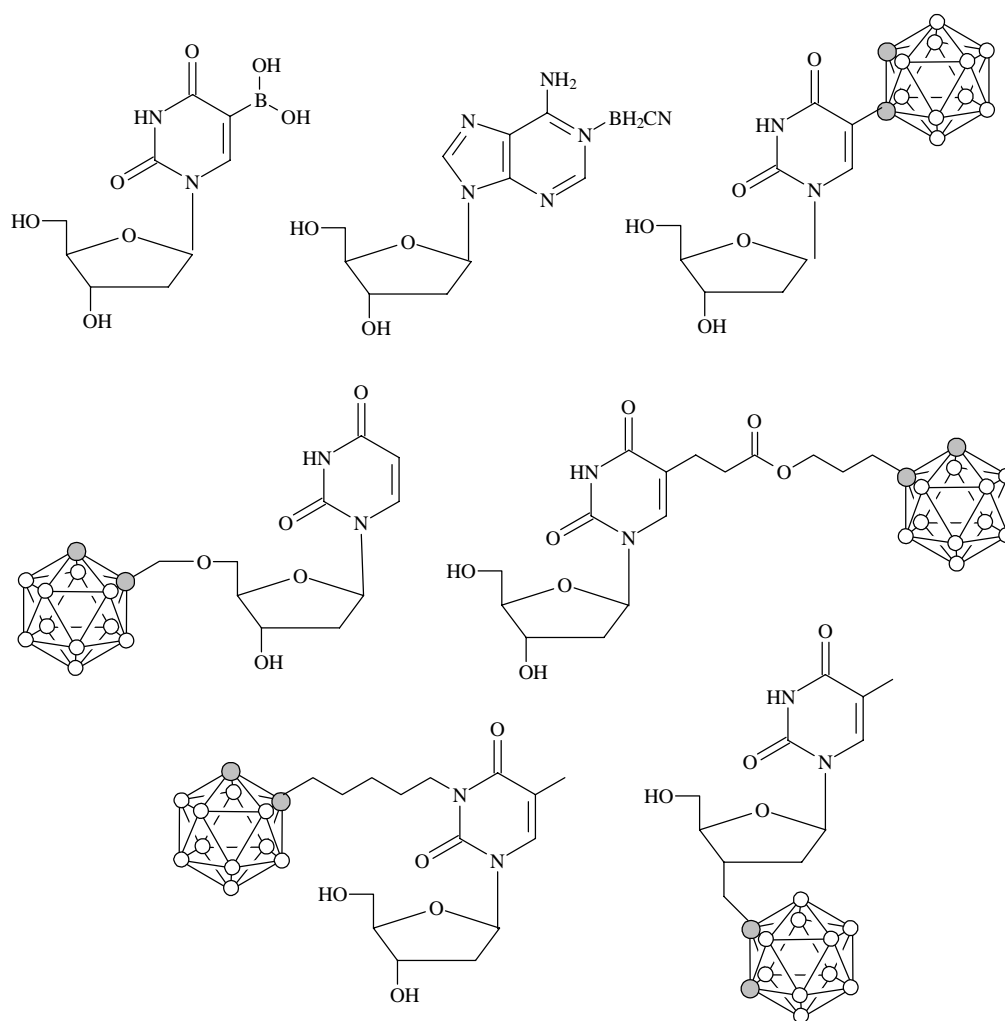


Схема 8

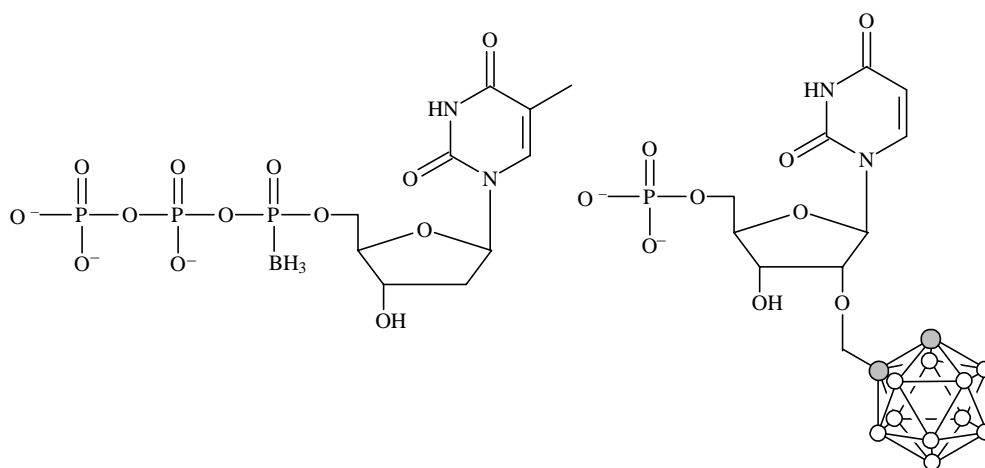


Схема 9

макодинамику БНЗТ-препарата с помощью позитронной эмиссионной томографии [96]. Кроме этого был получен ряд других аминокислот, содержащих дигидроборильную группу [32, 97–101] (схема 10).

Помимо аминокислот, содержащих группу $-\text{B}(\text{OH})_2$ в качестве бокового заместителя, получен ряд соединений, в которых она играет роль карбоксильной группы аминокислоты [102–104]. Кроме

аминокислот, содержащих дигидроборильную группу, получен также ряд аминокислот, в которые бор входит в качестве $-\text{BH}_2$ или $-\text{BH}$ группы, замещающей насыщенный атом углерода. Простейшим примером таких аминокислот является аналог глицина $\text{H}_3\text{NBH}_2\text{COOH}$ [105, 106].

Однако как и в случае нуклеозидов, наибольшее число борсодержащих аминокислот получено на осно-

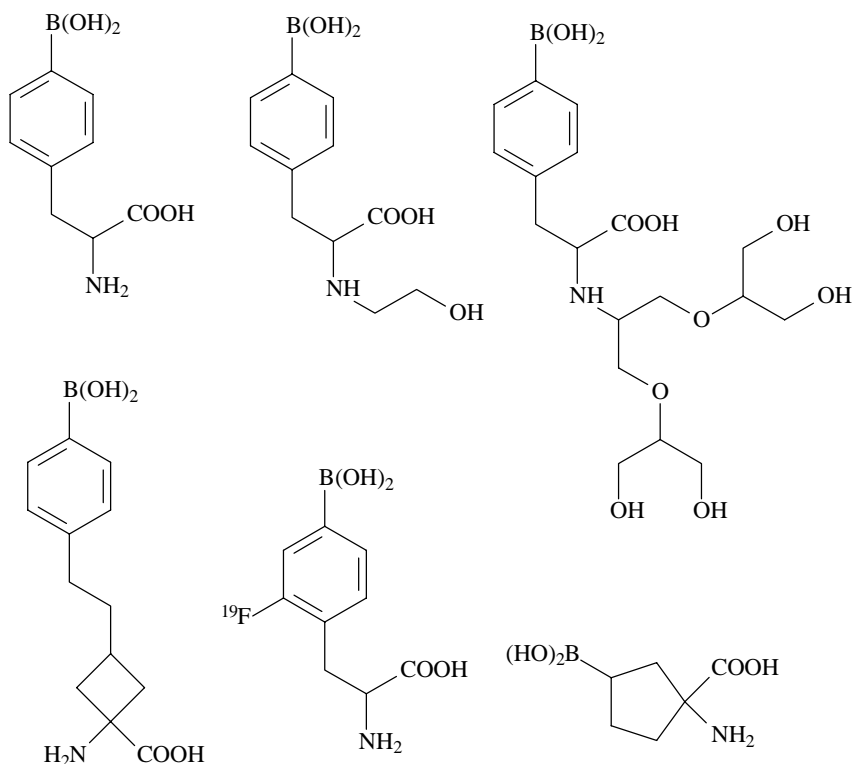


Схема 10

ве карборанов (схема 11). Первая из карборансодержащих аминокислот, *o*-карборанилаланин, была получена еще в конце 1960-х годов [107, 108]. Позднее были разработаны ряд других методов получения *o*-карборанилаланина как в виде рацемата [109—

111], так и в виде *L*- и *D*-форм [112—115]. К настоящему времени наряду с *o*-карборанилаланином получен ряд других карборансодержащих кислот различного строения [110, 111, 116—131], среди которых стоит отметить *n*-карборановый аналог тирозина [126] и карборановые производные 1-амино-циклобутанкарбоновой кислоты [128—131].

К сожалению, большая гидрофобность карборанового остова, как правило, приводит к нерастворимости полученных карборановых аминокислот в воде. Для решения этой проблемы было предложено несколько методов, включая введение гидрофильного заместителя [116, 130, 131] (схема 11) или частичную деструкцию *клизо*-карборанового остова в *нидо*-карборановый [120] (схема 12). Кроме того, получен ряд аминокислот на основе полиэдрических борводородных анионов [48, 61, 132, 133] (схема 12).

Помимо аминокислот был получен также ряд борсодержащих пептидов, как на основе борсодержащих аминокислот [103, 112, 117, 134—

136], так и полученных привязкой кислотных производных боранов к концевым аминогруппам пептидов [137, 138]. Кроме синтеза коротких борсодержащих пептидов было описано получение ряда борсодержащих антител (см. ниже).

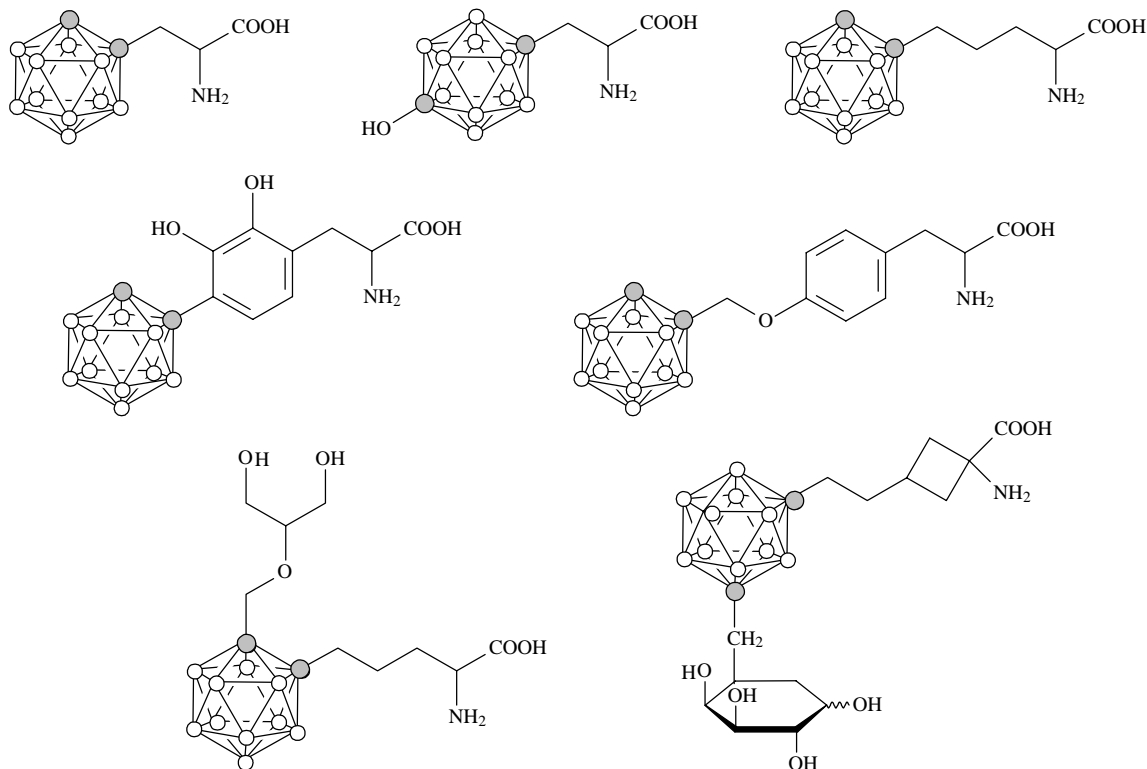


Схема 11

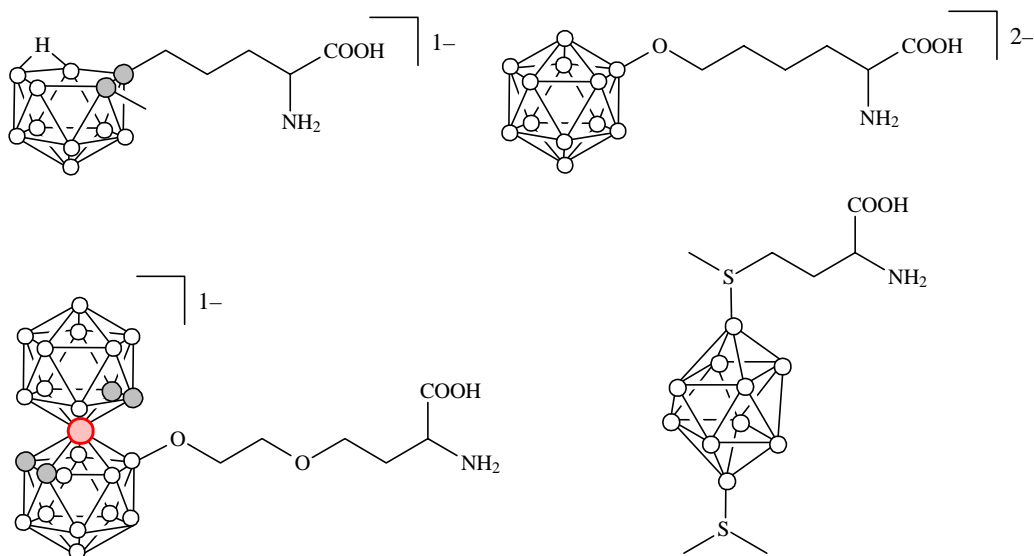


Схема 12

Борсодержащие углеводы

Еще одним типом соединений, которые могут использоваться для селективной доставки бора в раковую опухоль, являются углеводы. Первоначально производные сахаров получали для достижения водорастворимости карборановых соединений [81, 139–141], причем этот метод не потерял своей актуальности до настоящего времени [131, 142]. Однако в последнее время большее внимание уделяется синтезу карборансодержащих сахаров как транспортных систем для направленной доставки изотопа ^{10}B в опухоль [143–150] (схема 13). В основе этого подхода лежат различия в углеводном составе поверхности клеточной мембраны здоровых и раковых клеток.

Борсодержащие порфирины и фталоцианины

При лечении злокачественных опухолей при помощи метода фотодинамической терапии было обнаружено, что порфирины способны селективно накапливаться в ткани опухоли. Это вызвало активный интерес к возможности их использования в БНЗТ и привело к получению большого количества карборансодержащих порфиринов, синтез и свойства которых были рассмотрены недавно в обзоре [151] (схема 14). Одно из наиболее перспективных среди полученных соединений — калиевая соль тетракарборанкарбоксилатного эфира 2,4-бис-(α,β -дигидроксиэтил)дейтериопорфирина IX (ВОРР). В настоящее время лекарственное средство на

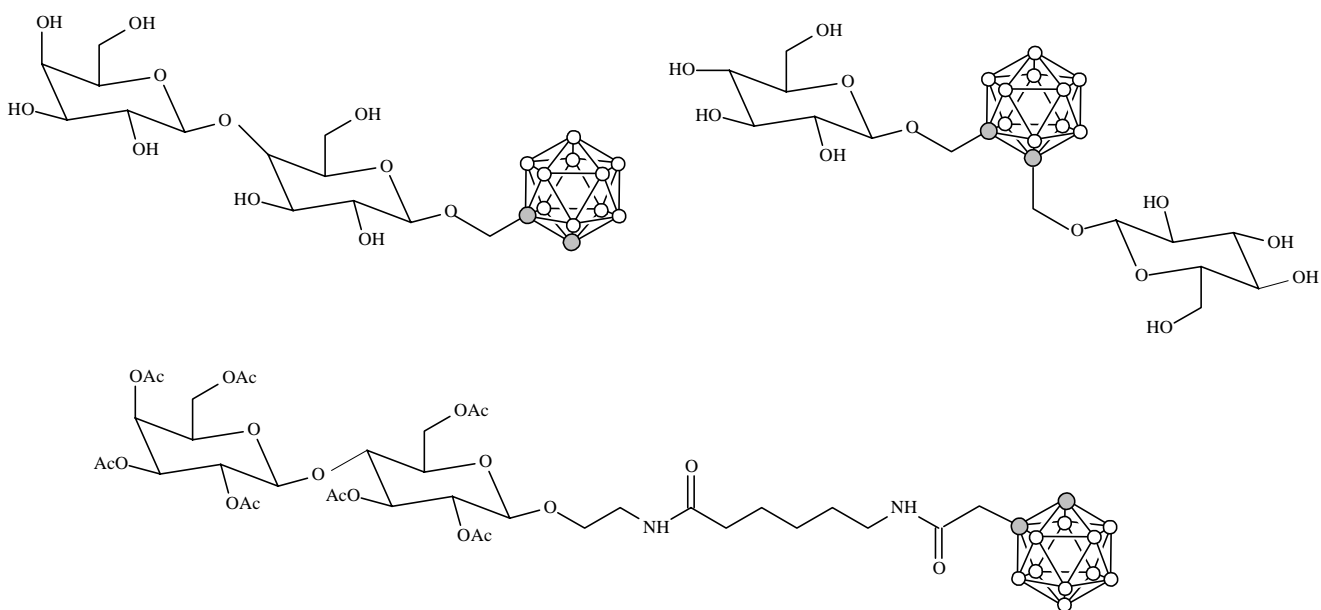


Схема 13

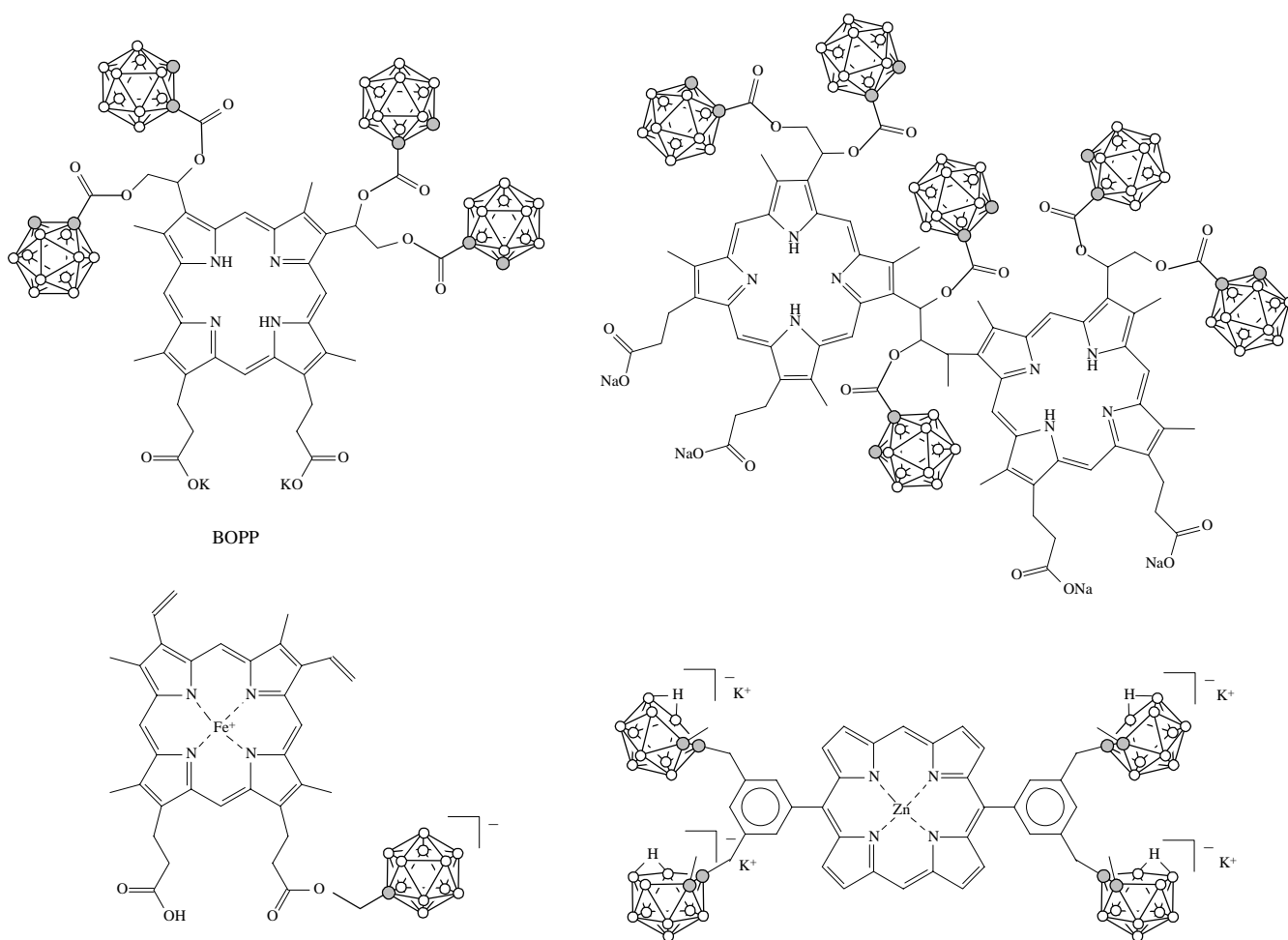


Схема 14

основе этого соединения проходят клинические испытания I—II стадии как препарата для фотодинамической терапии рака (Photofrin®-II), а также оно рассматривается в качестве потенциального препарата для БНЗТ [152, 153].

За последние несколько лет был получен ряд новых борсодержащих порфиринов [154—164] и фталоцианинов [165], которые в настоящее время проходят биологическую оценку.

Борсодержащие соединения, способные связываться с ДНК

Как отмечалось выше, особый интерес представляют соединения, способные доставлять изотоп ^{10}B в ядро раковой клетки. Помимо нуклеозидов и нуклеотидов существует ряд других соединений, способных накапливаться в ядре клетки за счет связывания с ДНК. К таким соединениям принадлежат интеркаляторы ДНК, внедряющиеся между парами оснований ДНК, и соединения, способные связываться с полостью ДНК.

Акридины хорошо известны как интеркаляторы ДНК, и поэтому синтез борсодержащих акридинов был одной из первых целей исследователей. Синтез первого борсодержащего акридина, содержащего две

дигидроксиборилбензильные группы и оказавшегося крайне токсичным, был описан еще в 1964 году [166]. Позднее был получен ряд карборансодержащих акридинов [167, 168]. Другие известные интеркаляторы ДНК — производные фенантридина. Синтез ряда карборансодержащих фенантридинов был недавно описан [169, 170]. Полученные борсодержащие акридины и фенантридины (схема 15) демонстрируют связывание с ядром клетки, но не обладают специфичностью к раковым клеткам [171].

Другим направлением является синтез соединений бора, способных связываться с внутренней бороздкой двойной спирали ДНК. Здесь большое внимание было уделено синтезу борных аналогов Hoechst 33258 — бибензимидазола, демонстрирующего очень высокую специфичность связывания с ДНК. Был получен ряд соединений содержащих в качестве борного компонента дигидроксиборильную группу и карборановый остов [172, 173] (схема 16).

Еще одним примером соединений, связывающихся с бороздкой двойной спирали ДНК, являются борные аналоги дистамицина и нетропина [174] (схема 17)

Полиамины, такие как путресцин, спермидин и спермин, в физиологических условиях существуют в виде протонированных катионных частиц, которые

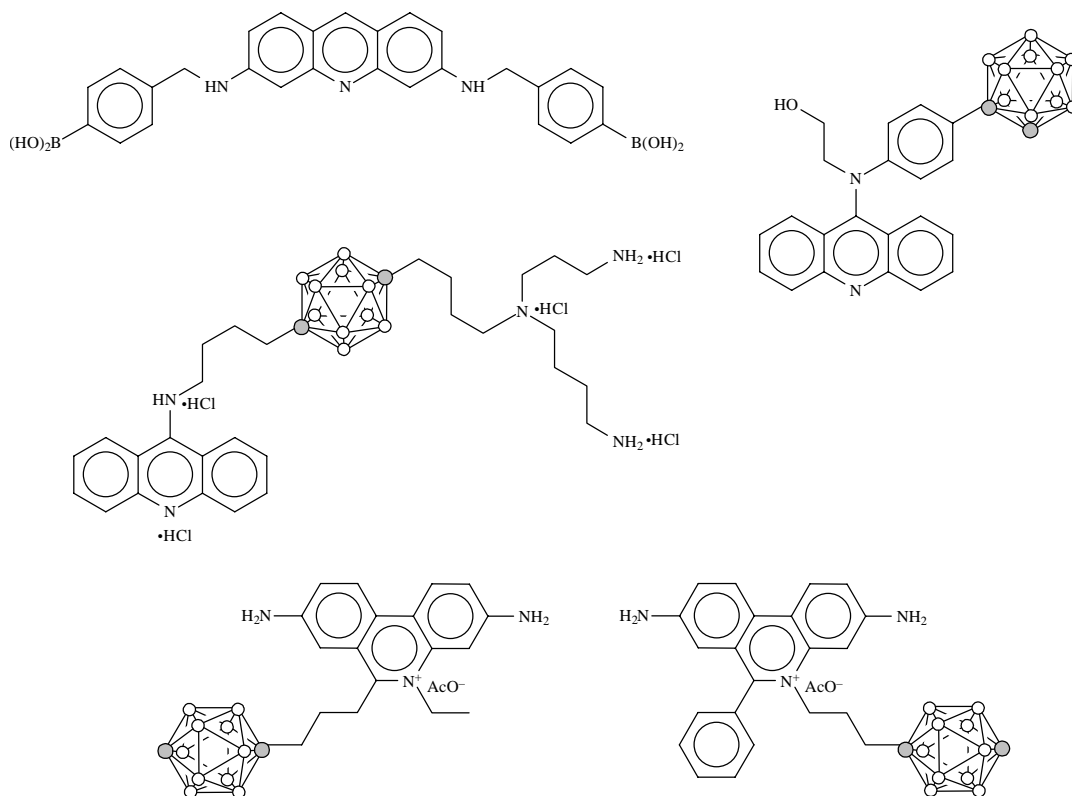


Схема 15

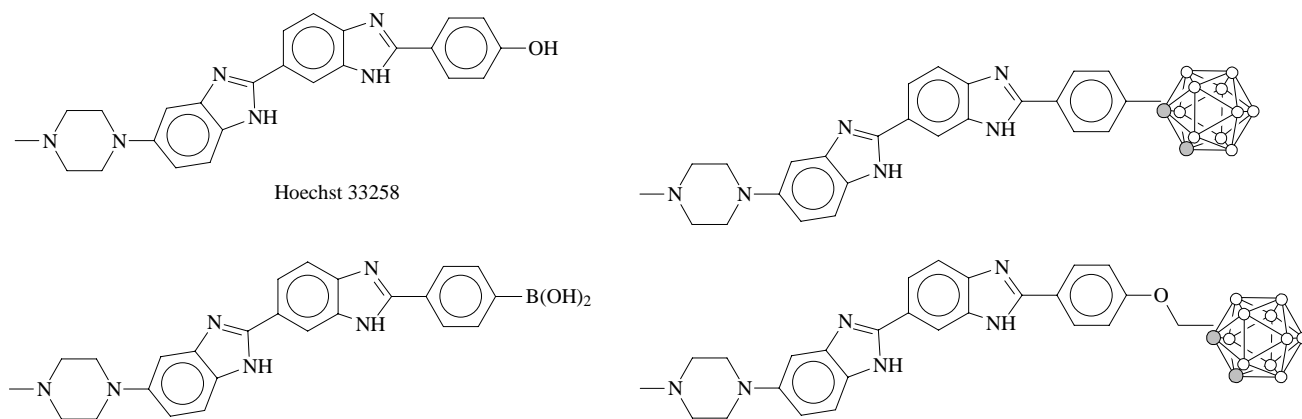


Схема 16

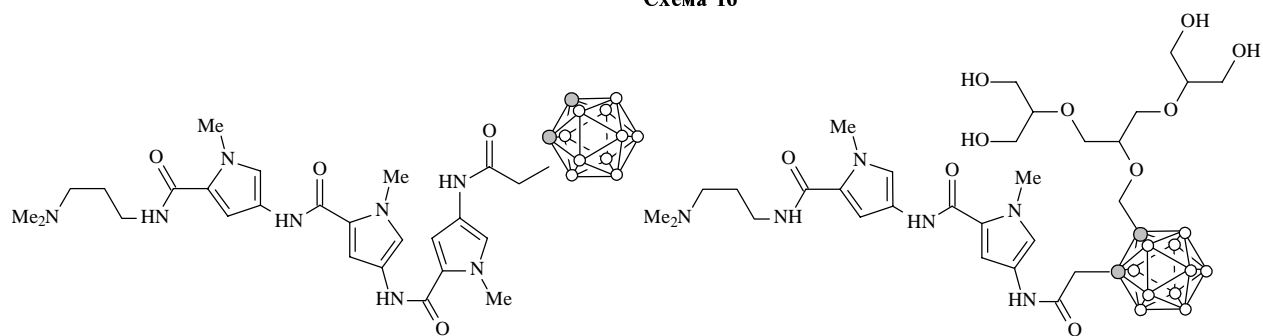


Схема 17

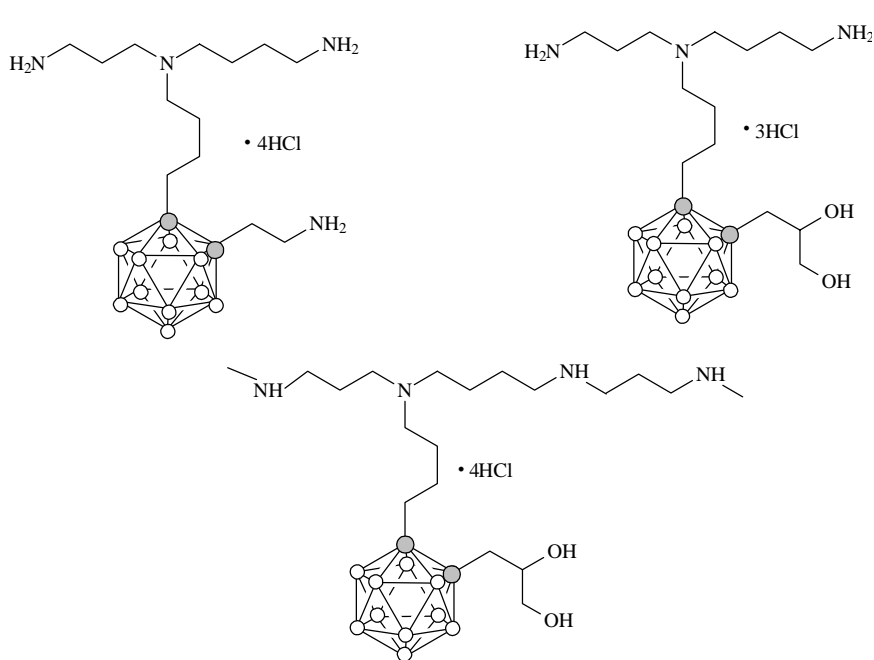


Схема 18

могут прочно связываться с ДНК за счет электростатических взаимодействий. Кроме того, что особенно важно с точки зрения БНЗТ, повышенная концентрация этих соединений обнаружена в быстрорастущих раковых клетках. Было показано, что внедрение полиаминовых заместителей в молекулы противораковых химиотерапевтических препаратов увеличивает их фармакологическую активность [175]. Исходя из этого был синтезирован ряд борсодержащих полиаминов [168, 176—179] (схема 18). Полученные соединения в экспериментах *in vitro* успешно конкурируют за связывание с ДНК с натуральными полиаминами и накапливаются в раковых клетках в 10—100 раз эффективнее по сравнению с клинически используемыми препаратами BSH и ВРА. Основным недостатком этих достаточно простых соединений является их довольно высокая токсичность [177, 178].

Борсодержащие антитела и факторы роста

Очень заманчива идея использовать для направленной доставки изотопа ^{10}B в клетки опухоли макромолекулы белковой природы, например антитела. Первые борсодержащие белковые конъюгаты были получены в 1970-х годах. Сначала использовались синтезированные с этой целью, достаточно простые производные анионных полиэдрических гидридов бора с различными функциональными группами, обеспечивающими связывание с белками (COOH , NH_2 , NCS , N_2^+) [132, 133, 180—183]. Однако одновременно с этим было подсчитано, что для достижения необходимой терапевтической концентрации в клетке опухоли требуется введение 200—1000 атомов изотопа ^{10}B (или 20—100 борных остовов) на молекулу антитела. В связи с этим возник вопрос — возможно ли введение такого количества бора, с использованием 20—100 функциональных групп белка, без денатурации или изменения конформации антитела и потери его специфичности? Ответ оказался отрицательным. Было показано, что введение

1300 атомов ^{10}B (в виде $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{COO}(\text{N}(\text{CO})_2(\text{CH}_2)_2)]^{2-}$) на молекулу антитела приводит к потере около 90% его иммунореактивности [184]. Таким образом, внедрение в молекулы белков борных фрагментов, обладающих малым молекулярным весом, оказалось непродуктивным для БНЗТ. Следует отметить, что позже этот подход обрел вторую жизнь для получения борсодержащих антител для радиоиммунодиагностики и радиоиммунотерапии, поскольку в данном случае не требуется достижение высокой концентрации бора в опухоли [185—187].

Использование антител для направленной доставки изотопа ^{10}B в клетки опухоли потребовало разработки другого подхода, заключающегося в присоединении к белку малого количества небольших борных фрагментов с использованием соответствующего количества функциональных групп белка, и одного (в идеальном случае) борного фрагмента, содержащего большое количество атомов ^{10}B — при использовании минимального числа функциональных групп антитела. Понятно, что такой борный фрагмент должен представлять собой макромолекулу, объединяющую 20—100 борных кластеров, которая может быть привязана к молекуле антитела для селективной доставки в опухоль. Было предложено несколько вариантов таких макромолекул, включая молекулы полилизина [188, 189], полиорнитина [190] и декстрана [191]. При использовании этих макромолекул были получены борные фрагменты, содержащие около 1500 атомов бора. Другим подходом является использование синтетических макромолекул — звездчатых дендримеров [192, 193].

Важная проблема — связывание борсодержащего олигомера с антителом. Для ее решения были использованы различные способы ковалентного связывания при помощи различных моно- и бифункциональных агентов [188, 194—196]. Результаты исследований *in vitro* показывают, что полученные борсодержащие моноклональные антитела обладают высокой иммунореактивностью, сравнимой с иммунореактивностью натуральных антител [188, 192]. Однако в экспериментах *in vivo* оказалось, что основная часть этих иммуноконъюгатов накапливается в печени [192, 194—197]. Причиной этого, по-видимому, является значительное увеличение молекулярной массы модифицированного антитела — если борный олигомер содержит около 1000 атомов бора (при содержании бора 35 % масс.), то его молекулярная масса составляет около 30 кДа и присоединение такого фрагмента к антителам должно в значительной степени изменять их биораспределение.

Для решения этой проблемы было предложено два подхода. Один из них заключается в использовании стрептавидин-биотинового конъюгата. В его основе лежит очень высокая константа связывания этих двух молекулярных структур друг с другом. В этом подходе

модифицированная биотином молекула антитела сначала связывается с раковой клеткой, а затем связывается с борсодержащей стрептавидиновой частью конъюгата [198, 199]. Возможен также и обратный вариант — с использованием антител, модифицированных стрептавидином, и борсодержащих производных биотина [200]. Иной подход заключается в использовании биспецифических антител. При этом молекула антитела сначала связывается с раковой клеткой, а затем с борсодержащей макромолекулой [201, 202].

Другой разновидностью белковых биомолекул, которая может быть использована для направленной доставки изотопа ^{10}B в клетки опухоли являются факторы роста и, в частности, эпидермальный фактор роста (EGF). Известно, что факторы роста играют важную роль в трансформации нормальных клеток в злокачественные, а их молекулярная масса составляет от 6 до 25 кДа, что делает их промежуточным звеном между соединениями с высокой и низкой молекулярной массой. Был получен ряд конъюгатов EGF с борсодержащими декстранами [203, 204], а также с борсодержащими дендримерами [205—207] и проведена оценка их биоактивности. Как и в случае с иммуноконъюгатами антител, при внутривенном введении обнаружено большое накопление бора в печени; приемлемые результаты получены при введении борсодержащих EGF конъюгатов непосредственно внутрь опухоли.

Борсодержащие липопротеины и липосомы

Одно из различий между здоровыми и раковыми клетками — скорость метаболизма липопротеинов низкой плотности. В основе этого различия лежит повышенная потребность раковых клеток в холестерине, необходимом для строительства мембран новых клеток. Таким образом, при замене холестерина в липопротеинах имитирующими его борными соединениями (как правило, производными липофильного карборана) липопротеины могут использоваться для селективной доставки бора в опухоль [208—210].

Липосомы можно рассматривать как искусственные аналоги липопротеинов низкой плотности. Они состоят из фосфолипидного бислоя в виде сферической оболочки, окружающей водное ядро. В основе использования липосом для доставки изотопа ^{10}B в опухоль лежит их свойство проникать через мембрану раковых клеток — свойство, связанное с малым размером липосом. Этот подход можно применять для доставки внутрь раковых клеток различных водорастворимых производных анионных гидридов бора, которые сами по себе не способны проникать через клеточные мембраны [1, 66, 67, 211, 212]. Липосомный транспорт может быть использован также для доставки в злокачественные клетки самых различных типов борных соединений, таких как интеркаляторы ДНК, полиамины и другие. Эффективность липосомной доставки может быть многократно усилена при присоединении к липосомам различных лигандов, способных селективно связываться с раковыми клетками [213—216].

Следует отметить, что спектр потенциальных БНЗТ-препаратов не ограничивается вышеописанными соединениями, для селективной доставки изотопа ^{10}B в опухоль могут быть использованы и другие биомолекулы-носители [1, 2]. Вместе с тем разработка

новых препаратов требует тщательного анализа влияния борного фрагмента на свойства модифицируемой биомолекулы. Необходима активная обратная связь между химиками-синтетиками, биохимиками и биологами.

Современное состояние и перспективы БНЗТ

БНЗТ всегда тесно ассоциировалась с лечением опухолей мозга, таких как различные формы глиобластомы и анапластическая астроцитома, в последнее время она также используется для лечения меланомы. Новыми потенциальными областями применения БНЗТ являются также лечение рака шеи [217] и печени [218], а также неопухолевых заболеваний локализованной природы, таких как ревматоидные артриты (бор-нейтронозахватная синовектомия) [219—221].

К настоящему времени в целом ряде стран созданы возможности для проведения БНЗТ, и проводится лечение пациентов со злокачественными опухолями. В число этих стран входят Япония [222—226], США [227, 228], Европейский Союз (Нидерланды) [229], Швеция [230], Финляндия [231], Чехия [232], Аргентина [233] и Италия [218]. В России в настоящий момент проводятся предклинические исследования по использованию БНЗТ для лечения злокачественных опухолей у животных на исследовательском реакторе Московского инженерно-физического института [234].

ЛИТЕРАТУРА

1. Hawthorne M.F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, v. 32, p. 950.
2. Soloway A.H., Tjarks W., Barnum B.A. *e. a. Chem. Rev.*, 1998, v. 98, p. 1515.
3. Locher G.L. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.*, 1936, v. 36, p. 1.
4. Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B. *Chem Rev.*, 1999, v. 99, p. 2293.
5. Salt C., De Stasio G., Schürch S., Casalbore P. *e. a. In: Research and Development in Neutron Capture Therapy. Bologna, Monduzzi Editore*, 2002, p. 803.
6. Oyewumi M.O., Mumper R.J. *Bioconjugate Chem.*, 2002, v. 13, p. 1328.
7. *Neutron capture cross sections (3rd ed.)*, BNL-325, Brookhaven National Laboratory, 1976.
8. Barth R.F., Soloway A.H., Fairchild R.G. *Cancer Res.*, 1990, v. 50, p. 1061.
9. Harling O.K., Riley K.J. *J. Neurooncol.*, 2003, v. 62, p. 7.
10. Blue T.E., Yanch J.C. *J. Ibid.*, 2003, v. 62, p. 19.
11. Binns P.J., Riley K.J., Harling O.K. *In: Research and Development in Neutron Capture Therapy. Bologna, Monduzzi Editore*, 2002, p. 405.
12. Hawthorne M.F., Pitochelli A.R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, v. 81, p. 5519.
13. Hawthorne M.F., Pitochelli A.R. *Ibid.*, 1960, v. 82, p. 3228.
14. Miller H.C., Miller N.E., Muettterties E.L. *Ibid.*, 1963, v. 85, p. 3885.
15. Greenwood N.N., Morris J.H. *Proc. Chem. Soc.*, 1963, p. 338.
16. Adams R.M., Siedle A.R., Grant J. *Inorg. Chem.*, 1964, v. 3, p. 461.
17. Heying T.L., Ager J.W., Clark S.L. *e. a. Inorg. Chem.*, 1963, v. 2, p. 1089.
18. Захаркин Л.И., Станко В.И., Братцев В.А. *и др. Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1963, с. 2238.
19. Knoth W.H. *Inorg. Chem.*, 1971, v. 10, p. 598.
20. Hawthorne M.F. *Acc. Chem. Res.*, 1968, v. 1, p. 281.
21. Snyder H.R., Reedy A.J., Lennarz W.J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, v. 80, p. 835.

22. *Sato Y., Gude C., Chan K., Firooznia F.* Tetrahedron Lett., 1997, v. 38, p. 7645.
23. *Kirihara M., Morimoto T., Ichimoto I.* Biosci. Biotech. Biochem., 1993, v. 57, p. 1940.
24. *Park K.C., Yoshino K., Tomiyasu H.* Synthesis, 1999, p. 2041.
25. *Roberts D.C., Suda K., Samanen J., Kemp D.S.* Tetrahedron Lett., 1980, v. 21, p. 3435.
26. *Samsel E.G., Simpson B.M.* In: Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer. New York, Plenum Press, 1992, p. 251.
27. *Malan C., Morin C.* Synlett, 1996, p. 167.
28. *Malan C., Morin C. J.* Org. Chem., 1998, v. 63, p. 8019.
29. *Jung M.E., Lazarova T.I.* Ibid., 1999, v. 64, p. 2976.
30. *Nakamura H., Fujiwara M., Yamamoto Y.* Ibid., 1998, v. 63, p. 7529.
31. *Nakamura H., Fujiwara M., Yamamoto Y.* Bull. Chem. Soc. Jap., 2000, v. 73, p. 231.
32. *Zaidlewicz M., Sokol W., Cytarska J. e. a.* In: Boron Chemistry at the Beginning of the 21st Century. Moscow, Editorial URSS, 2003, p. 78.
33. *Knoth W.H., Sauer J.C., England D.C. e. a.* J. Am. Chem. Soc., 1964, v. 86, p. 3973.
34. *Tolpin E.I., Wellum G.R., Berley S.A.* Inorg. Chem., 1978, v. 17, p. 2867.
35. *Komura M., Aono K., Nagasawa K., Sumimoto S.* Chem. Express, 1987, v. 2, p. 173.
36. *Brattsev V.A., Morris J.H.* In: Advances in Neutron Capture Therapy, Vol. 2, Chemistry and Biology. Amsterdam, Elsevier Science, 1997, p. 51.
37. *Brattsev V.A., Morris J.H., Danilova G.N.* In: Boron Chemistry at the Beginning of the 21st Century. Moscow, Editorial URSS, 2003, p. 321.
38. *Morin C.* Tetrahedron, 1994, v. 50, p. 12521.
39. *Valliant J.F., Guenther K.J., King A.S. e. a.* Coord. Chem. Rev., 2002, v. 232, p. 173.
40. *Sivaev I.B., Bregadze V.I., Sjöberg S.* Collect. Czech. Chem. Commun., 2002, v. 67, p. 679.
41. *Сиваев И.Б., Брегадзе В.И., Кузнецов Н.Т.* Изв. АН, Сер. хим., 2002, с. 1256.
42. *Gabel D., Moller D., Harfst S. e. a.* Inorg. Chem., 1993, v. 32, p. 2276.
43. *Swenson D. H., Laster B.H., Metzger R.L.* J. Med. Chem., 1996, v. 39, p. 1540.
44. *Peymann T., Lork E., Gabel D.* Inorg. Chem., 1996, v. 35, p. 1355.
45. *Семиошкин А.А., Петровский П.В., Сиваев И.Б. и др.* Изв. АН, Сер. хим., 1996, с. 722.
46. *Sivaev I.B., Sjöberg S., Bregadze V.I., Gabel D.* Tetrahedron Lett., 1999, v. 40, p. 3451.
47. *Sivaev I.B., Bruskin A.B., Nesterov V.V. e. a.* Inorg. Chem., 1999, v. 38, p. 5887.
48. *Sivaev I.B., Semioshkin A.A., Brellochs B. e. a.* Polyhedron, 2000, v. 19, p. 627.
49. *Жи́жин К.Ю., Малинина Е.А., Полякова И.Н. и др.* Ж. неорган. химии, 2002, т. 47, с. 1285.
50. *Naoufal D., Grüner B., Bonnetot B., Mongeot H.* Polyhedron, 1999, v. 18, p. 931.
51. *Sivaev I.B., Votínova N.A., Bragin V.I. e. a.* J. Organomet. Chem., 2002, v. 657, p. 163.
52. *Сиваев И.Б., Брагин В.И., Вотинова Н.А. и др.* Изв. АН, Сер. хим., 2004, № 10 (в печати).
53. *Жи́жин К.Ю., Мустьяца В.Н., Малинина Е.А. и др.* Ж. неорган. химии, 2004, т. 49, с. 221.
54. *Bernard R., Cornu D., Perrin M. e. a.* J. Organomet. Chem., 2004, v. 689, p. 2581.
55. *Plesek J., Jelinek T., Drdakova E. e. a.* Collect. Czech. Chem. Commun., 1984, v. 49, p. 1559.
56. *Franken A., King B.T., Rudolph J. e. a.* Ibid., 2001, v. 66, p. 1238.
57. *Brellochs B.* In: Contemporary Boron Chemistry. Cambridge, Royal Chem. Soc., 2000, p. 212.
58. *Sivaev I.B., Sjöberg S., Bregadze V.I.* In: Boron Chemistry at the Beginning of the 21st Century. Moscow, Editorial URSS, 2003, p. 334.
59. *Sivaev I.B., Bregadze V.I.* Collect. Czech. Chem. Commun., 1999, v. 64, p. 783.
60. *Sivaev I.B., Bregadze V.I.* J. Organomet. Chem., 2000, v. 614—615, p. 27.
61. *Sivaev I.B., Starikova Z.A., Sjöberg S., Bregadze V.I.* Ibid., 2002, v. 649, p. 1.
62. *Olejniczak A.B., Plesek J., Kriz O., Lesnikowski Z.J.* Angew. Chem. Int. Ed., 2003, v. 43, p. 5740.
63. *Chamberland B.L., Muetterties E.L.* Inorg. Chem., 1964, v. 3, p. 1450.
64. *Ng L.-L., Ng B.K., Knobler C.B., Hawthorne M.F.* Ibid., 1992, v. 31, p. 3669.
65. *Watson-Clark R.A., Knobler C.B., Hawthorne M.F.* Ibid., 1996, v. 35, p. 2963.
66. *Shelly K., Hawthorne M.F., Schmidt P.G.* In: Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer. New York: Plenum Press, 1992, p. 259.
67. *Feakes D.A., Shelly K., Knobler C.B., Hawthorne M.F.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, v. 91, p. 3029.
68. *Li F., Shelly K., Kane R.R. e. a.* J. Am. Chem. Soc., 1996, v. 118, p. 6506.
69. *Georgiev E.M., Shelly K., Feakes D.A. e. a.* Inorg. Chem., 1996, v. 35, p. 5412.
70. *Watson-Clark R.A., Shelly K., Hawthorne M.F.* Ibid., 2000, v.39, p.1901.
71. *Sivaev I.B., Sjöberg S., Bregadze V.I.* J. Organomet. Chem., 2003, v. 680, p. 106.
72. *Spielvogel B.F., Rana G., Vyakaranam K. e. a.* Collect. Czech. Chem. Commun., 2002, v. 67, p. 1095.
73. *Metha S.C., Lu D.R.* Pharmaceutical Res., 1996, v. 13, p. 344.
74. *Chen W., Metha S.C., Lu D.R.* Adv. Drug Delivery Rev., 1997, v. 26, p. 231.
75. *Gutman R.L., Peacock G., Lu D.R.* J. Controlled Release, 2000, v. 65, p. 31.
76. *Goudgaon N.M., El-Kattan G.F., Schinazi R.F.* Nucleosides Nucleotides, 1994, v. 13, p. 849.
77. *Lesnikowski Z.J., Schinazi R.F.* Polish J. Chem., 1995, v. 69, p. 827.
78. *Soloway A.H., Zhuo J.-C., Rong F.G. e. a.* J. Organomet. Chem., 1999, v. 581, p. 150.
79. *Lesnikowski Z.J., Shi J., Schinazi R.F.* Ibid., 1999, v. 581, p. 156.
80. *Tjarks W.* J. Organomet. Chem., 2000, v. 614—615, p. 37.
81. *Tjarks W., Anisuzzaman A.K.M., Liu L. e. a.* J. Med. Chem., 1992, v. 35, p. 1628.
82. *Yan J., Naeslund C., Al-Madhoun A.S. e. a.* Bioorgan. Med. Chem. Lett., 2002, v. 12, p. 2209.
83. *Byun Y., Yan J., Al-Madhoun A.S. e. a.* Appl. Radiation and Isotopes, 2004, v. 61, p. 1125.
84. *Olejniczak A.B., Semenuk A., Kwiatkowski M., Lesnikowski Z.J.* J. Organomet. Chem., 2003, v. 680, p. 124.
85. *Nemoto H., Cai J., Yamamoto Y.* J. Chem. Commun., 1994, p. 577.
86. *Nemoto H., Cai J., Yamamoto Y.* In: Cancer Neutron Capture Therapy. New York: Plenum Press, 1996, p. 173.
87. *Rong F.-G., Soloway A.H., Ikeda S., Ives D.H.* Nucleosides Nucleotides, 1997, v. 16, p. 379.
88. *Soloway A.H., Cai J., Rong F.-G. e. a.* In: Advances in Neutron Capture Therapy, Vol. 2, Chemistry and Biology. Amsterdam, Elsevier Science, 1997, p. 66.
89. *Hasan A., Tomasz J., Shaw B.R.* Bioconjugate Chem., 1997, v. 8, p. 813.
90. *Lin J., Shaw B.R.* Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, p. 6701.
91. *Vyakaranam K., Rana G., Delaney S. e. a.* Inorg. Chem. Commun., 2003, v. 6, p. 654.
92. *Yoshino K., Suzuki A., Mori Y. e. a.* Strahlenther. Onkol., 1989, v. 165, p. 127.
93. *Shull B.K., Spielvogel D.E., Head G. e. a.* J. Pharm. Sci., 2000, v. 89, p. 215.

94. Nemoto H., Iwamoto S., Nakamura H., Yamamoto Y. Chem. Lett., 1993, p. 465.
95. Nemoto H., Cai J., Asao N. J. Med. Chem., 1995, v. 38, p. 1673.
96. Ishiwata K., Ido T., Mejia A. e. a. Appl. Radiat. Isot., 1991, v. 42, p. 325.
97. Srivastava R.R., Kabalka G.W. J. Org. Chem., 1997, v. 62, p. 8730.
98. Kabalka G.W., Srivastava R.R., Das B.C. e. a. In: Contemporary Boron Chemistry. Cambridge, Royal Chem. Soc., 2000, p. 120.
99. Kabalka G.W., Das B.C., Das S. Tetrahedron Lett., 2001, v. 41, p. 7145.
100. Kabalka G.W., Wu Z.Z., Yao M.-L., Natarajan N. Appl. Radiation and Isotopes, 2004, v. 61, p. 1111.
101. Zaidlewicz M., Cytarska J., Dzielendziak A., Ziegler-Borowska M. ARKIVOC, 2004, iii, p. 11.
102. Kettner C.A., Shenvi A.B. J. Biol. Chem., 1984, v. 259, p. 15106.
103. Bachovchin W.W., Plaut A.G., Flentke G.R. e. a. J. Biol. Chem., 1990, v. 265, p. 3738.
104. Coutts S.J., Kelly T.A., Snow R.J. e. a. J. Med. Chem., 1996, v. 39, p. 2087.
105. Hall I.H., Gilbert C.J., McPhail A.T. e. a. J. Pharm. Sci., 1985, v. 74, p. 755.
106. Sutton C.H., Baize M.W., Mills W.J., Todd L.J. Inorg. Chem., 1992, v. 31, p. 4911.
107. Братцев В.А., Станко В.И. Ж. общей химии, 1969, т. 39, с. 1175.
108. Захаркин Л.И., Гребенников А.В., Львов А.И. Изв. АН СССР, Сер. хим., 1970, с. 106.
109. Leukart O., Caviezel M., Eberle A. e. a. Helv. Chem. Acta, 1976, v. 59, p. 546.
110. Wyzlic I.M., Soloway A.H. Tetrahedron Lett., 1992, v. 33, p. 7489.
111. Wyzlic I.M., Tjarks W., Soloway A.H. e. a. Inorg. Chem., 1996, v. 35, p. 4541.
112. Fauchere J.L., Leukart O., Eberle A., Schwyzer R. Helv. Chim. Acta, 1979, v. 62, p. 1386.
113. Radel P.A., Kahl S.B. J. Org. Chem., 1996, v. 61, p. 4582.
114. Lindström P., Naeslund C., Sjöberg S. Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, p. 751.
115. Karnbrock W., Musiol H.-J., Moroder L. Tetrahedron, 1995, v. 51, p. 1187.
116. Malmquist J., Sjöberg S. Ibid., 1996, v. 52, p. 9207.
117. Wyzlic I.M., Beeson J.C., Soloway A.H. e. a. In: Cancer Neutron Capture Therapy. New York, Plenum Press, 1996, p. 105.
118. Malmquist J., Carlsson J., Markides K.E. e. a. In: Cancer Neutron Capture Therapy. New York, Plenum Press, 1996, p. 131.
119. Sjöberg S., Hawthorne M.F., Wilmouth S., Lindström P. Chem. Eur. J., 1995, v. 1, p. 128.
120. Varadarajan A., Hawthorne M.F. Bioconjugate Chem., 1991, v. 2, p. 242.
121. Prashar J.K., Moore D.E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1993, p. 1051.
122. Prashar J.K., Lama D., Moore D.E. Tetrahedron Lett., 1993, v. 34, p. 6779.
123. Kessels M.M., Qualmann B. J. Prakt. Chem., 1996, v. 338, p. 89.
124. Kasar R.A., Knudsen G.M., Kahl S.B. Inorg. Chem., 1999, v. 38, p. 2936.
125. Rho K.Y., Cho Y.J., Yoon C.M. Tetrahedron Lett., 1999, v. 40, p. 4821.
126. Ujvary I., Nachman R.J. Peptides, 2001, v. 22, p. 287.
127. Beletskaya I.P., Bregadze V.I., Osipov S.N. e. a. Synlett, 2004, p. 1247.
128. Srivastava R.R., Singhaus R.R., Kabalka G.W. J. Org. Chem., 1997, v. 62, p. 4476.
129. Srivastava R.R., Kabalka G.W. J. Ibid., 1997, v. 62, p. 8731.
130. Das B.C., Kabalka G.W., Srivastava R.R. e. a. J. Organomet. Chem., 2000, v. 614–615, p. 255.
131. Kabalka G.M., Das B.C., Das S. e. a. Collect. Czech. Chem. Commun., 2002, v. 67, p. 836.
132. Jacobs P.M., Sneath R.L., Soloway A.H., Dey A.S. J. Pharm. Sci., 1976, v. 65, p. 604.
133. Sneath R.L., Wright J.E., Soloway A.H. e. a. J. Med. Chem., 1976, v. 19, p. 1290.
134. Fischli W., Leukart O., Schwyzer R. Helv. Chim. Acta, 1977, v. 60, p. 959.
135. Leukart O., Escher E., Regiolo D. Ibid., 1979, v. 62, p. 546.
136. Leusch A., Jungblut L., Moroder L. Synthesis, 1994, p. 305.
137. Nachman R.J., Teal P.E.A., Radel P.A. e. a. Peptides, 1996, v. 17, p. 747.
138. Schirmacher E., Schirmacher R., Beck C. e. a. Tetrahedron Lett., 2003, v. 44, p. 9143.
139. Maurer J.L., Serino A.J., Hawthorne M.F. Organometallics, 1988, v. 7, p. 2519.
140. Maurer J.L., Berchier F., Serino A.J. e. a. J. Org. Chem., 1990, v. 57, p. 838.
141. Dahlhoff W.V., Bruckmann J., Angermund K., Krüger C. Liebigs Ann. Chem., 1993, p. 831.
142. Ronchi S., Prospero D., Compostella F., Panza L. Synlett, 2004, p. 1007.
143. Giovenzana G.B., Lay L., Monty D. e. a. Tetrahedron, 1999, v. 55, p. 14123.
144. Tietze L.F., Bothe U. Chem. Eur. J., 1998, v. 4, p. 1179.
145. Tietze L.F., Bothe U., Schubert I. Ibid., 2000, v. 6, p. 836.
146. Tietze L.F., Bothe U., Griesbach U. e. a. Bioorg. Med. Chem., 2001, v. 9, p. 1747.
147. Tietze L.F., Bothe U., Griesbach U. e. a. Chem. Biol. Chem., 2001, v. 2, p. 326.
148. Tietze L.F., Griesbach U., Schubert I. e. a. Chem. Eur. J., 2003, v. 9, p. 1296.
149. Basak P., Lowary T.L. Can. J. Chem., 2002, v. 80, p. 943.
150. Орлова А.В., Зинин А.И., Малышева Н.Н. и др. Изв. АН, Сер. хим., 2003, с. 2617.
151. Bregadze V.I., Sivaev I.B., Gabel D., Wöhrle D. J. Porphyrins Phthalocyanines, 2001, v. 5, p. 767.
152. Hill J.S., Kahl S.B., Stylli S.S. e. a. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, v. 92, p. 12126.
153. Rosenthal M.A., Kavar B., Hill J.S. e. a. J. Clin. Oncol., 2001, v. 19, p. 519.
154. Vicente M.G.H., Shetty S.J., Wickramasinghe A., Smith K.M. Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, p. 7623.
155. Laueri R., Purrello R., Shetty S.J., Vicente M.G.H. J. Am. Chem. Soc., 2001, v. 123, p. 5835.
156. Chayer S., Laquinod L., Smith K.M., Vicente M.G.H. Tetrahedron Lett., 2001, v. 42, p. 7759.
157. Vicente M.G.H., Edwards B.F., Shetty S.J. e. a. Bioorg. Med. Chem., 2002, v. 10, p. 481.
158. Vicente M.G.H., Wickramasinghe A., Nurco D.J. e. a. Ibid., 2003, v. 11, p. 3101.
159. Luguya R., Jaquinod L., Fronczek F.R. e. a. Tetrahedron, 2004, v. 60, p. 2757.
160. Isaac M.F., Kahl S.B. J. Organomet. Chem., 2003, v. 680, p. 232.
161. Евстигнеева П.П., Ольшевская В.А., Лузгина В.Н. и др. Докл. АН, 2000, т. 375, с. 631.
162. Ol'shevskaya V.A., Evstigneeva R.P., Luzgina V.N. e. a. Mendeleev Commun., 2001, p. 14.
163. Евстигнеева П.П., Зайцев А.В., Ольшевская В.А. и др. Докл. АН, 2003, т. 390, с. 631.
164. Genady A.R., El-Zaria M.E., Gabel D. J. Organomet. Chem., 2004, v. 689, p. 3242.
165. Fabris C., Jori G., Giuntini F., Roncucci G. J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 2001, v. 64, p. 1.
166. Soloway A.H. In: Progress in Boron Chemistry, Vol. 1. New York: Pergamon Press, 1964, p. 203.
167. Davis M.A., Soloway A.H. J. Med. Chem., 1967, v. 10, p. 730.
168. Ghaneolhosseini H., Tjarks W., Sjöberg S. Tetrahedron, 1998, v. 54, p. 3877.
169. Tjarks W., Ghaneolhosseini H., Henssen C.L.A. e. a. Tetrahedron Lett., 1996, v. 37, p. 6905.

170. Ghaneolhosseini H., Tjarks W., Sjöberg S. *Tetrahedron*, 1997, v. 55, p. 17519.
171. Gedda L., Ghaneolhosseini H., Nilsson P. e. a. *Anti-Cancer Drug Res.*, 2000, v. 15, p. 277.
172. Kelly D.P., Bateman S.A., Martin R.F. e. a. *Aust. J. Chem.*, 1994, v. 47, p. 247.
173. Argentini M., Dos Santos D.F., Weinreich R., Hansen H.-J. In: *Advances in Neutron Capture Therapy*, Vol. 2, Chemistry and Biology. Amsterdam: Elsevier Science, 1997, p. 82.
174. Yamamoto Y., Cai J., Nakamura H. e. a. *J. Org. Chem.*, 1995, v. 60, p. 3352.
175. Holley J.L., Mather A., Wheelhouse R.T. e. a. *Cancer Res.*, 1992, v. 52, p. 4190.
176. Hariharan J.R., Wyzlic I.M., Soloway A.H. *Polyhedron*, 1995, v. 14, p. 823.
177. Caj J., Soloway A.H. *Tetrahedron Lett.*, 1996, v. 37, p. 9283.
178. Cai J., Soloway A.H., Barth R.F. e. a. *J. Med. Chem.*, 1997, v. 40, p. 3887.
179. Zhuo J.-C., Cai J., Soloway A.H. e. a. *Ibid.*, 1999, v. 42, p. 1282.
180. Hawthorne M.F., Wiersema R.J. *Ibid.*, 1972, v. 15, p. 449.
181. Tolpin E.I., Wong H.S., Lipscomb W.N. *Ibid.*, 1974, v. 17, p. 792.
182. Sneath R.L., Soloway A.H., Dey A.S. *Ibid.*, 1974, v. 17, p. 796.
183. Mizusawa E.A., Thompson M.R., Hawthorne M.F. *Inorg. Chem.*, 1985, v. 24, p. 1911.
184. Alam F., Soloway A.H., McGuire J.E. e. a. *J. Med. Chem.*, 1985, v. 28, p. 522.
185. Tolmachev V., Sjöberg S. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2002, v. 67, p. 913.
186. Tolmachev V., Orlova A., Bruskin A. e. a. *Eur. J. Nucl. Med.*, 2002, v. 29, p. S76.
187. Bruskin A., Sivaev I., Persson M. e. a. *Nucl. Chem. Biol.*, 2004, v. 31, p. 205.
188. Alam F., Soloway A.H., Barth R.F. e. a. *J. Med. Chem.*, 1989, v. 32, p. 2326.
189. Barth R.F., Mafune N., Alam F. e. a. *Strahlenther. Onkol.*, 1989, v. 165, p. 142.
190. Tamat S.R., Patwardhan A., Moore D.E. e. a. *Ibid.*, 1989, v. 165, p. 145.
191. Abraham R., Müller R., Gabel D. *Ibid.*, 1989, v. 165, p. 148.
192. Barth R.F., Adams D.M., Soloway A.H. e. a. *Bioconjugate Chem.*, 1994, v. 5, p. 58.
193. Yang W., Barth R.F., Adams, D.M. e. a. In: *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. Bologna, Monduzzi Editore, 2002, p. 841.
194. Paxton R.J., Beatty B.G., Varadarajan A., Hawthorne M.F. *Bioconjugate Chem.*, 1992, v. 3, p. 241.
195. Chen C.-J., Kane R.R., Primus F.J. e. a. *Bioconjugate Chem.*, 1994, v. 5, p. 557.
196. Yanagie H., Takahashi T., Fujii M. e. a. In: *Advantages in Neutron Capture Therapy*. New York: Plenum Press, 1993, p. 367.
197. Kane R.R., Guan L., Shelly K., Hawthorne M.F. In: *Advances in Neutron Capture Therapy*, Vol. 2, Chemistry and Biology. Amsterdam: Elsevier Science, 1997, p. 362.
198. Ferro V.A., Morris J.H., Stimson W.H. *Drug Des. Discovery*, 1995, v. 13, p. 13.
199. Sano T. In: *Advances in Neutron Capture Therapy*, Vol. 2, Chemistry and Biology. Amsterdam: Elsevier Science, 1997, p. 408.
200. Wilbur D.S., Hamlin D.K., Chyan M.-K. e. a. *Bioconjugate Chem.*, 2004, v. 15, p. 601.
201. Liu L., Barth R.F., Adams D.M. e. a. *Anticancer Res.*, 1996, v. 16, p. 2581.
202. Primus F.J., Pak R.H., Rickard-Dickson K.J. e. a. *Bioconjugate Chem.*, 1996, v. 7, p. 533.
203. Olsson P., Black M., Malmquist J. e. a. In: *Advances in Neutron Capture Therapy*, Vol. 2, Chemistry and Biology. Amsterdam: Elsevier Science, 1997, p. 386.
204. Gedda L., Olsson P., Carlsson J. *Bioconjugate Chem.*, 1996, v. 7, p. 584.
205. Cappala J., Barth R.F., Bendayan M. e. a. *Ibid.*, 1996, v. 7, p. 7.
206. Cappala J., Barth R.F., Bailey M.Q. e. a. *Ibid.*, 1997, v. 8, p. 289.
207. Yang W., Barth R.F., Wu G. e. a. *Appl. Radiation and Isotopes*, 2004, v. 61, p. 981.
208. Kahl S.B., Pate D., Laster B.H. e. a. In: *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer*. New York: Plenum Press, 1992, p. 365.
209. Feakes D.A., Spinler J.K., Harris F.R. *Tetrahedron*, 1999, v. 55, p. 11177.
210. Ji B., Peacock G., Lu D.R. *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, 2002, v. 12, p. 2455.
211. Hawthorne M.F., Feakes D.A., Shelly K. In: *Cancer Neutron Capture Therapy*. New York, Plenum Press, 1996, p. 27.
212. Metha S.C., Olson J.C., Lu D.R. *Drug Delivery*, 1995, v. 2, p. 175.
213. Carlsson J., Bohl Kullberg E., Capala J. e. a. *J. Neurooncol.*, 2003, v. 62, p. 47.
214. Bohl Kullberg E., Bergstrand N., Carlsson J. e. a. *Bioconjugate Chem.*, 2002, v. 13, p. 737.
215. Shukla S., Sudimack J., Adams D. e. a. In: *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. Bologna, Monduzzi Editore, 2002, p. 43.
216. Koning G.A., Fretz M.M., Woroniecka U. e. a. *Appl. Radiation and Isotopes*, 2004, v. 61, p. 963.
217. Kato I., Ono K., Sakurai Y. e. a. *Appl. Radiat. Isotopes*, 2004, v. 61, p. 1069.
218. Pinelli T., Zonta A., Altieri S. e. a. In: *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. Bologna, Monduzzi Editore, 2002, p. 1065.
219. Yanch J., Shortkroff S., Shefer R. e. a. In: *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. Bologna, Monduzzi Editore, 2002, p. 1007.
220. Watson-Clark R.A., Banquerigo M.L., Shelly K. e. a. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, v. 95, p. 2531.
221. Valliant J.F., Schaffer P., Britten J.F. e. a. *Tetrahedron Lett.*, 2000, v. 41, p. 1355.
222. Nakagawa Y., Hatanaka H. *J. Neurooncol.*, 1997, v. 33, p. 105.
223. Nakagawa Y., Pooh R., Kobayashi T. e. a. *J. Ibid.*, 2003, v. 62, p. 87.
224. Kageji T., Nagahiro S., Uyama S. e. a. In: *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. Bologna, Monduzzi Editore, 2002, p. 1085.
225. Matsumura A., Yamamoto T., Shibata Y. e. a. In: *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. Bologna, Monduzzi Editore, 2002, p. 1073.
226. Ono K., Masunaga S., Kinashi Y., Takagaki M. In: *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. Bologna, Monduzzi Editore, 2002, p. 1097.
227. Diaz A.Z. *J. Neurooncol.*, 2003, v. 62, p. 101.
228. Busse P.M., Harling O.K., Palmer M.R. e. a. *Ibid.*, 2003, v. 62, p. 111.
229. Hideghety K., Sauerwein W., Wittig A. e. a. *Ibid.*, 2003, v. 62, p. 145.
230. Capala J., Stenstam B.H., Skuld K. e. a. *Ibid.*, 2003, v. 62, p. 135.
231. Joensuu H., Kankaanranta L., Seppälä T. e. a. *Ibid.*, 2003, v. 62, p. 123.
232. Burian J., Marek M., Rataj J. a. a. In: *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. Bologna, Monduzzi Editore, 2002, p. 1107.
233. Gonzalez S.J., Bonomi M.R., Santa Cruz G.A. e. a. *Appl. Radiat. Isotopes*, 2004, v. 61, p. 1101.
234. Khokhlov V.F., Kulakov V.N., Portnov A.A. e. a. In: *Research and Development in Neutron Capture Therapy*. Bologna, Monduzzi Editore, 2002, p. 769.