

УДК 546.271–386

ЗАМЕЩЕННОЕ ПРОИЗВОДНОЕ КЛОЗО-ДОДЕКАБОРАТНОГО АНИОНА НА ОСНОВЕ ПАРА-ЙОД-L-ФЕНИЛАЛАНИНА — НОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ БНЗТ С ВОЗМОЖНОСТЬЮ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЕТОДОМ КТ

© 2024 г. М. Н. Рябчикова^a, А. В. Нелюбин^b, Ю. А. Финогенова^c,
В. А. Скрибичский^{c, d}, А. П. Жданов^{b, *}, А. А. Липенгольц^{c, d}, Е. Ю. Григорьева^c,
К. Ю. Жижин^b, Н. Т. Кузнецов^b

^aНациональный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Мясницкая ул., 20,
Москва, 101000 Россия

^bИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр-т, 31,
Москва, 119991 Россия

^cНациональный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
Каширское ш., 23, Москва, 115522 Россия

^dНациональный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Каширское ш., 31,
Москва, 115409 Россия

*e-mail: zhdanov@igic.ras.ru

Поступила в редакцию 21.11.2023 г.

После доработки 26.12.2023 г.

Принята к публикации 27.12.2023 г.

Получено замещенное производное клозо-додекаборатного аниона $[B_{12}H_{11}NH=C(CH_3)NHC_2H_4-4-I-C_6H_4(COOCH_3)]^-$, содержащее в своей структуре элементы для векторной доставки и диагностики методами лучевой визуализации. Строение соединения установлено методами мультijядерной ЯМР-спектроскопии, ESI-масс-спектрометрии. Для водных растворов соединения $Na[B_{12}H_{11}NH=C(CH_3)NHC_2H_4-4-I-C_6H_4(COOCH_3)]^-$ измерена рентгенологическая плотность и изучено распределение препарата в органах лабораторных животных методом КТ.

Ключевые слова: клозо-додекаборатный анион, бор-нейтронозахватная терапия, рентгеновская компьютерная томография, йодсодержащие производные

DOI: 10.31857/S0044457X24050088, EDN: YFBRER

ВВЕДЕНИЕ

Тераностические препараты, объединяющие в себе лечебную и диагностическую функции, играют важную роль в развитии современных методов лечения, в том числе для персонализированной медицины. Такие соединения могут включать различные типы диагностических и терапевтических агентов [1–4].

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) является простым и удобным методом для прижизненного скрининга биораспределения новых перспективных соединений, содержащих рентгеноконтрастный агент (йод, гадолиний, золото или др.) [5, 6]. Также для клинического применения бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) крайне важно получать количественные данные по распределению борсодержащего препарата в тканях

пациента для планирования и проведения терапии. Использование борсодержащих соединений, включающих рентгеноконтрастный агент, позволило бы использовать КТ для количественной оценки содержания бора в тканях пациента, направляемого на БНЗТ.

Развитие БНЗТ на сегодняшний день направлено на поиск новых препаратов с таргетной доставкой изотопа ^{10}B . Такие препараты должны обладать высокой степенью функциональной пригодности (накопление в опухолевом узле не менее 15 (мкг В)/г при соотношении T/N не менее 3), возможностью оценки накопления такого соединения с помощью методов прижизненной визуализации [7–10].

Для функционализации клозо-додекаборатного аниона применяют процессы модификации аминокислот [11–13], гидроксигрупп [14, 15] и меркаптогрупп [16, 17],

реакции нуклеофильного раскрытия циклических ониевого заместителей [18, 19], нуклеофильного присоединения к кратным связям [20–24], реакции *in situ*-замещения атомов галогенов [25–27] и фенилиодониевых групп [28–31].

В настоящей работе впервые получено замещенное производное на основе 4-йод-L-фенилаланина. Показана принципиальная возможность использования данного соединения для БНЗТ и лучевой визуализации методом КТ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

^1H , $^{11}\text{B}\{\text{H}\}$, $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР-спектры получали для растворов исследуемых соединений в CD_3CN . При регистрации спектров ^1H и $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ в качестве внутренних стандартов использовали сигналы дейтерированного растворителя, при регистрации спектров $^{11}\text{B}\{\text{H}\}$ внешним стандартом служил раствор $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

ИК-спектры снимали на ИК-спектрометре ФТ-08 Инфралюм в диапазоне волновых чисел $4000\text{--}600\text{ см}^{-1}$ с разрешением 1 см^{-1} . Регистрацию спектров проводили в виде тонких пленок раствора исследуемого вещества в CH_2Cl_2 .

ESI-масс-спектры растворов исследуемых веществ в подходящем растворителе записывали на спектрометре LCMS-IT-TOF (Shimadzu). Масс-спектры регистрировали в режиме непосредственного введения. Ширина спектрального окна (m/z) составляла от 100 до 1000 Да, напряжение детектора — 1.55 кВ, скорость распыления — 1.50 л/мин, напряжение ЭСИ — 4.50 кВ.

ОФ-ВЭЖХ проводили на изократической ВЭЖХ-системе Knauer: детектор PDA Smartline 2800, насос Smartline 1000, колонка Диасфер-110-C18 250×4.6 мм. Образец вводили вручную, петля имела объем 20 мкл. В качестве элюента А использовали 99.8/0.2 $\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}$, в качестве элюента В — 100% MeCN.

Препаративную ОФ-ВЭЖХ проводили на хроматографе FPLC серии Unique AutoPure100 M402 с УФ-детектором, автоматическим коллектором фракций и петлей объемом 1000 мкл на колонке Hawach Spherical C18 Flash Column SLC18SP10025PF. Фракции, содержащие целевое вещество объемом 15 мл, собирали в автоматическом режиме по сигналу УФ-детектора на длине волны 254 нм. Элюент А — 99.8/0.2 $\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}$, элюент В — 100% MeCN, скорость потока 20 мл/мин (0 мин — 30% А, 25 мин — 60% А).

Исследование фантома с веществом методом КТ. Рентгенологическую плотность вещества определяли методом КТ с использованием доклинического трехмодального томографа ПЭТ/ОФЭКТ/КТ Vector 6 (MiLabs, Нидерланды). Сканирование фантома с микропробирками, содержащими вещество в различных концентрациях (4), проводили при анодном напряжении рентгеновской трубки 50 кВ, токе 0.21 мА и времени экспозиции одной проекции 75 мс. Реконструкцию КТ-изображения выполняли автоматически с преобразованием Радона с использованием встроенного ПО MiLabs Res 12.00. Постобработку изображения осуществляли с помощью программного обеспечения π -mod.

Органические растворители L-фенилаланин, трифторуксусная кислота и тетрафенилборат натрия марок “х. ч.” и “о. с. ч.” были приобретены в коммерческих источниках (Химмед, ПанЭко, ABCR) и использовались без дополнительной очистки.

Синтез и очистка исходных веществ

$(\text{Bu}_4\text{N})[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NCCCH}_3)]$ (1) получали по методике [32].

4-I-L-фенилаланин $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-I})\text{COOH}$ (2). Растворяли 0.1 моль L-фенилаланина в смеси 90 мл ледяной уксусной кислоты и 11.9 мл концентрированной серной кислоты. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 0.04 моль I_2 и 0.021 моль NaIO_3 . Реакционный раствор нагревали при 70°C в течение 20 ч. Полноту протекания реакции контролировали методом ВЭЖХ по исчезновению пика исходного фенилаланина. После завершения реакции к раствору приливали 300 мл дистиллированной воды и трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Водный слой охлаждали льдом и титровали 5%-ным раствором NaOH до pH 6. Полученный осадок отфильтровывали, промывали 100 мл воды и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты. Выход целевого продукта составил 55%.

^1H ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.): 7.45 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 8.3$ Гц), 6.77 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 8.1$ Гц), 4.03 (т, 1H, CH, $J = 6.5$ Гц), 2.91 (м, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.): 170.7 (COOH), 137.9 (C_6H_4), 133.4 (C_6H_4), 131.2 (C_6H_4), 92.7 (C-I), 53.6 (CH), 34.9 (CH_2). ВЭЖХ (А : В = 70 : 30): $\tau_{\text{уд}} = 6.3$ мин, $\lambda_{\text{max}} = 204, 231$ нм.

Гидрохлорид метилового эфира 4-I-L-фенилаланина $\text{HCl} \cdot \text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-I})\text{COOCH}_3$ (3). Суспендировали 0.035 моль соединения 2 в 500 мл

безводного метанола. Реакционную массу охлаждали до -15°C и по каплям приливали 0.1 моль тионилхлорида, поддерживая температуру ниже -10°C . После добавления всего тионилхлорида реакционный раствор нагревали до кипения и кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 5 ч. После охлаждения реакционный раствор упаривали на роторном испарителе до сиропообразного состояния, к полученному остатку приливали 0.5 л сухого диэтилового эфира. Полученный осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. Выход количественный.

^1H ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.): 7.66 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 8.3$ Гц), 6.94 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 8.3$ Гц), 4.23 (т, 1H, CH, $J = 6.7$ Гц), 3.70 (с, 3H, CH_3), 3.12 (м, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР-спектр (D_2O , δ , м.д.): 169.8 (COOH), 138.2 (C_6H_4), 133.4 (C_6H_4), 131.3 (C_6H_4), 93.0 (C-I), 53.8 (CH), 53.6 (CH_3), 35.1 (CH_2). ВЭЖХ (A : B = 65 : 35): $\tau_{\text{уд}} = 9.3$ мин, $\lambda_{\text{max}} = 203, 232$ нм.

(Bu₄N)[B₁₂H₁₁(NH₂C(CH₃)CH(CH₂C₆H₄I)COOCH₃)] (4). Суспендировали 0.68 г (2 ммоль) гидрохлорида метилового эфира 4-*I*-фенилаланина в 20 мл CH_2Cl_2 , реакционную массу охлаждали на ледяной бане и приливали 200 мкл (0.145 г, 1.44 ммоль) триэтиламина. Суспензию перемешивали в течение 10 мин, приливали к ней раствор 0.424 г (1 ммоль) соединения **1**. Ледяную баню убрали

и довели температуру раствора до комнатной. Промывали 0.1 М раствором HCl до кислой реакции среды, сушили над безводным Na_2SO_4 , после чего упаривали на роторном испарителе. Продукт перекристаллизовывали из этанола и сушили в вакууме. Выход **(Bu₄N)[B₁₂H₁₁(NH₂C(CH₃)CH(CH₂C₆H₄I)COOCH₃)]** 92%.

$^{11}\text{B}\{\text{H}\}$ ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): -7.0 (с, 1B, B-N), -15.5 (м, 11B, B-H(B(2-11))), B-H (B12)). ^1H ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): 2.5–0.0 (уш. м, 11H, B-H), 8.29 (уш. д, $J = 9.7$ Гц, 1H, NH=C(NH)-CH₃), 7.67 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.11 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C_6H_4), 6.74 (уш. с, 1H, NH=C(NH)-CH₃), 4.41 (тд, $J = 9.1, 4.8$ Гц, 1H, CH-CH₂-C₆H₄), 3.73 (с, 3H, COOCH₃), 3.23–2.90 (м, 10H, Bu₄N, CH-CH₂-C₆H₄), 1.73 (с, 3H, NH=C(NH)-CH₃), 1.60 (п, 8H, Bu₄N), 1.34 (геп, 8H, Bu₄N), 0.96 (т, $J = 7.3$ Гц, 12H, Bu₄N). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР (CD_3CN , м.д.): 171.1 (COOCH₃), 165.4 (NH=C(NH)-CH₃), 138.6 (C_6H_4), 136.7 (C_6H_4), 133.1 (C_6H_4), 93.2 (C_6H_4), 59.4 (Bu₄N), 58.7 (COOCH₃), 53.4 (CH-CH₂-C₆H₄), 39.3 (CH-CH₂-C₆H₄), 24.3 (Bu₄N), 20.3 (Bu₄N), 19.0 (NH=C(NH)-CH₃), 13.8 (Bu₄N). ИК-спектр (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3403, 3307, 3250 ν (N-H), 2493 ν (B-H), 1747 ν (C=O), 1647 ν (C=N). MS(ESI) $m/z = 487.2259$ (найдено для **[B₁₂H₁₁(NH-C(CH₃)CH(CH₂C₆H₄I)COOCH₃)]**, вычислено для **{[A]}⁻** 487.2242).

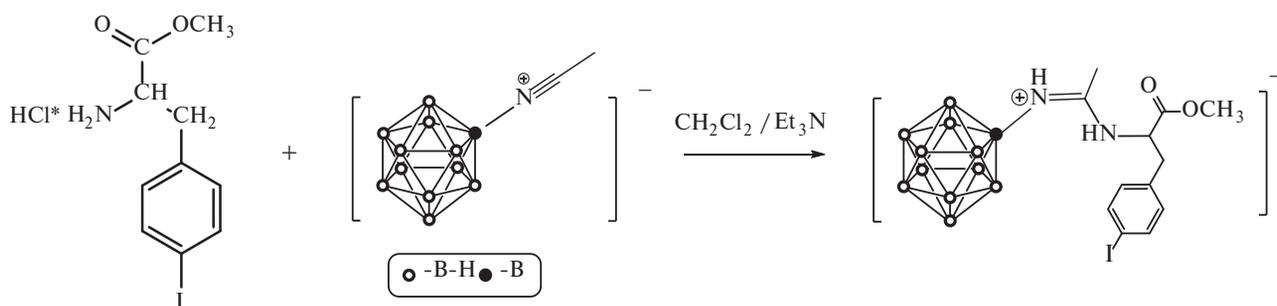


Рис. 1. Схема получения производного клозо-додекаборатного аниона на основе метилового эфира 4-йод-*L*-фенилаланина.

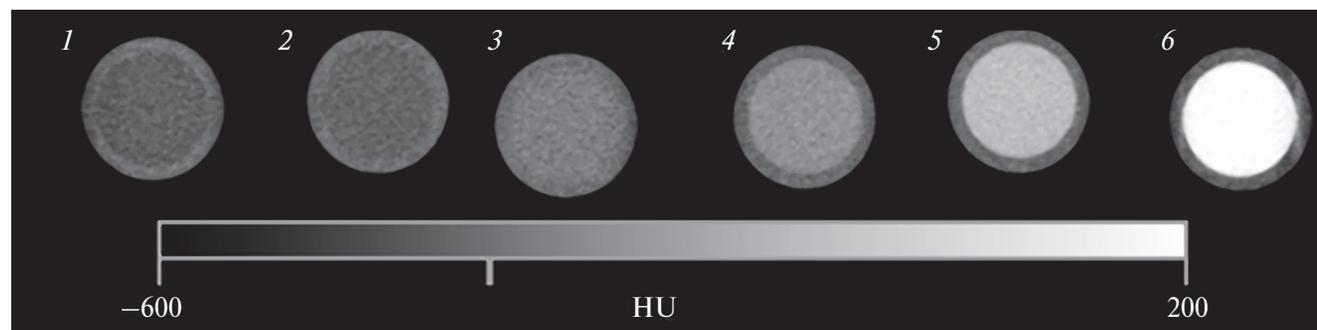


Рис. 2. КТ-изображение микропробирок с различной концентрацией йода. 1 – 0, 2 – 1, 3 – 2.5, 4 – 5, 5 – 10, 6 – 20 мг/мл.

$\text{Na}[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NHC}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOCH}_3)]\text{Na}$ (**5**). В 100 мл метанола растворяли 1.1 г (1.5 ммоль) соединения **4**. Готовили раствор 0.5 г (1.46 ммоль) $\text{Na}[\text{BPh}_4]$ в 30 мл воды. Растворы сливали при интенсивном перемешивании и отфильтровывали полученный осадок. Маточный раствор концентрировали на роторном испарителе и очищали с помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ. Фракции, содержащие целевой продукт (по данным аналитической ВЭЖХ), объединяли и упаривали на роторном испарителе. Выход $\text{Na}[\text{B}_{12}\text{H}_{11}(\text{NHC}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4)\text{COOCH}_3)]$ 73%.

$^{11}\text{B}\{\text{H}\}$ ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): -7.1 (с, 1В, В–N), -15.7 (м, 11В, В–Н(В(2–11)), В–Н(В12)). ^1H ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): 8.34 (уш. с, 1Н, $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$), 7.31 (д, $J = 8.1$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7.11 (д, $J = 8.1$ Гц, 2Н, C_6H_4), 6.33 (уш. с, 1Н, $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$), 4.40 (тд, $J = 9.0, 5.3$ Гц, 1Н, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 3.79 (с, 3Н, COOCH_3), 3.23–2.90 (м, 2Н, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 1.70 (с, 3Н, $\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ ЯМР-спектр (CD_3CN , δ , м.д.): 171.0 (COOCH_3), 165.4 ($\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$), 138.0 (C_6H_4), 136.7 (C_6H_4), 133.1 (C_6H_4), 93.6 (C_6H_4), 58.6 (COOCH_3), 53.4 ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 39.3 ($\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$), 19.2 ($\text{NH}=\text{C}(\text{NH})-\text{CH}_3$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения биораспределения потенциальных агентов для БНЗТ методом КТ требуется введение в его состав тяжелых атомов, поглощающих рентгеновское излучение ($Z > 52$). Наиболее подходящим для этого тяжелым элементом является йод.

Как было показано, единственный используемый в настоящее время агент для БНЗТ бор-фенилаланин поглощается опухолевыми клетками за счет активного транспорта при участии трансмембранного переносчика аминокислот LAT-1 [33]. Данный белок гиперэкспрессируется широким рядом клеток различных злокачественных опухолей. Ключевой особенностью LAT-1 является его сродство к аминокислотам, содержащим объемные гидрофобные боковые цепи, и способность распознавать не только протеиногенные аминокислоты, но и их искусственные аналоги. Таким образом, в качестве векторной группы нами был выбран 4-*I*-фенилаланин (**2**). Данное производное было синтезировано по известной методике [34]. Поскольку аминокислоты плохо растворяются в органических растворителях, для получения борилированного производного был использован метиловый эфир 4-*I*-фенилаланина (**3**). Реакция взаимодействия нитрильных производных со сложными эфирами аминокислот хорошо изучена, характеризуется высоким выходом и не требует дополнительных стадий очистки (рис. 1).

Для исследования биораспределения *in vivo* необходимо получение растворимых в воде натриевых солей. Натриевые соли борилированных амидинов *клозо*-додекаборатного аниона являются аморфными и имеют переменный состав из-за своей гигроскопичности. Для уменьшения влияния свободной карбоксильной группы и упрощения дальнейших операций было решено не проводить удаление сложноэфирной защитной группы. Натрие-

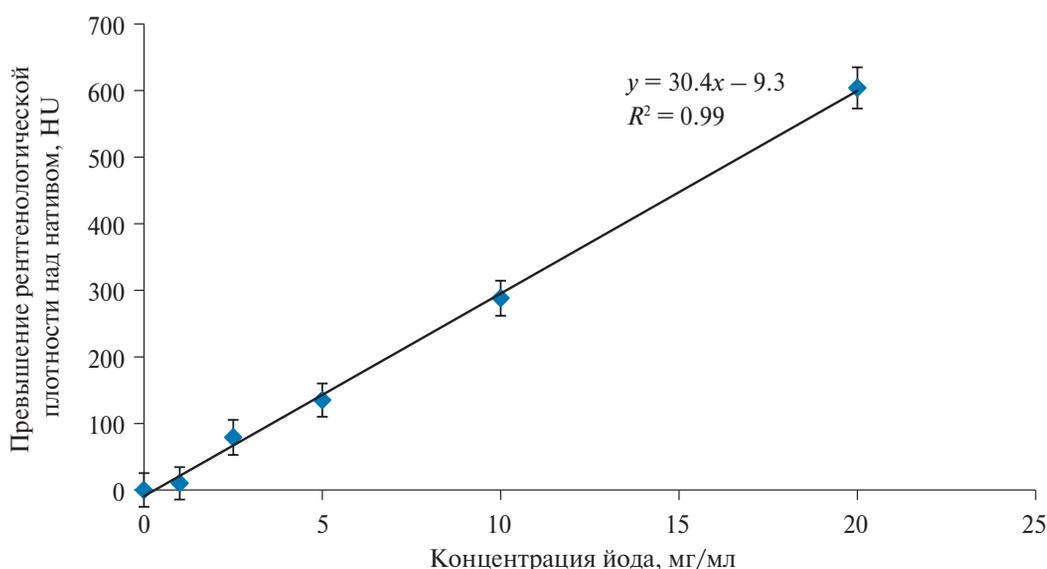


Рис. 3. График зависимости превышения рентгенологической плотности над чистым растворителем от концентрации йода.

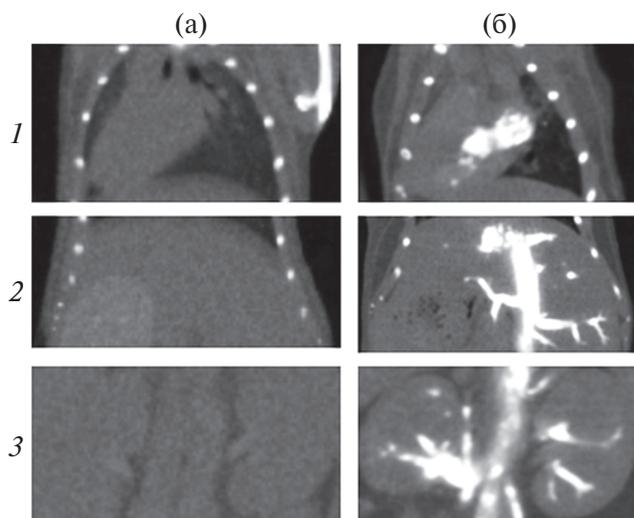


Рис. 4. Корональный срез КТ-изображения области грудной клетки мыши и сердца (1), области паренхимы печени (2), области почек (3) до введения препарата (а) и после (б).

вую соль конъюгата клозо-додекаборатного аниона с эфиром I-фенилаланина получали по известной методике путем замены катиона тетрабутиламония с помощью тетрафенилбората натрия. Для очистки целевого производного **4** от потенциально токсичных микропримесей использовали метод обращенной фазовой препаративной ВЭЖХ. Состав фракций, полученных после разделения, контролировали с помощью аналитической ВЭЖХ. Площадь пика целевого соединения в каждой из собранных фракций и итоговом производном составляла не менее 99% от общей площади хроматограммы при отсутствии четко выраженных пиков других соединений, что соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для БНЗТ для проведения клинических исследований.

Далее рентгенологическую плотность синтезированных соединений исследовали методом КТ. Для этого были приготовлены растворы соединения **4** с концентрацией йода 0, 1, 2.5, 5, 10, 20 мг/мл. Содержимое каждой микропробирки оконтуривали на КТ-изображении для достижения максимальной площади области интереса, не содержащей в себе пузырьков воздуха или стенок микропробирки (рис. 2). В полученной области интереса вычисляли значение рентгенологической плотности и ее стандартное отклонение. По полученным данным была построена зависимость превышения рентгенологической плотности над растворителем в единицах Хаунсфилда (HU) от концентрации йода в образце (рис. 3).

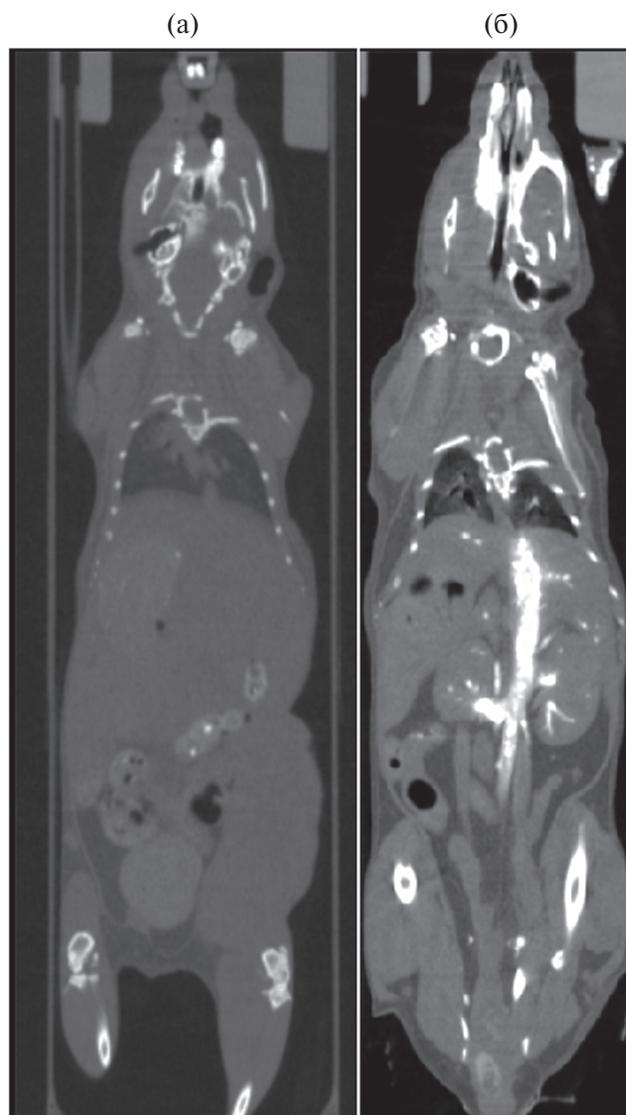


Рис. 5. Корональный срез КТ-изображения до введения препарата (а) и после (б).

Полученная зависимость аппроксимируется линейной функцией с коэффициентами $f(x) = 30.4x - 9.3$ и коэффициентом корреляции $R^2 > 0.99$.

Далее исследовали биораспределение полученного конъюгата в организме лабораторных мышей *in vivo* методом КТ. Для этого был приготовлен раствор производного с концентрацией 86 ± 5 мг/мл по йоду. Полученный раствор объемом 0.2 мл вводили внутривенно лабораторной мыши линии Balb/c массой 24.3 г. Мышь пала в течение 30 с после инъекции. Далее проводили микроКТ-исследование мыши *post mortem*. На рис. 4 и 5 представлены КТ-изображения органов и тканей, где наиболее достоверно визуализируется распределение вещества на момент гибели животного.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что предложенный метод исследования распределения потенциальных БНЗТ-агентов с помощью метода компьютерной томографии позволяет визуализировать распределение данного соединения в организме. Однако для проведения дальнейших исследований требуется предварительное определение максимальной переносимой дозы препарата. Также для повышения эффективности данного подхода необходимо создание препаратов, содержащих большее число атомов йода в исследуемых соединениях.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ФМИ ИОНХ РАН, функционирующего при поддержке государственного задания ИОНХ РАН в области фундаментальных научных исследований.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21–13–00450). <https://rscf.ru/project/21-13-00450/>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты проводили в соответствии с этическими стандартами экспериментов на животных и были одобрены локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Метод эвтаназии соответствовал статье 6 и Приложению IV Директивы 2010/63/EU.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar R., Shin W.S., Sunwoo K. et al. // Chem. Soc. Rev. 2015. V. 44. № 19. P. 6670. <https://doi.org/10.1039/c5cs00224a>
2. Huang H., Lovell J.F. // Adv. Funct. Mater. 2017. V. 27. № 2. P. 1603524. <https://doi.org/10.1002/adfm.201603524>
3. Nicolson F., Kircher M.F. // Molecular Imaging: Principles and Practice / Eds. Ross B.D., Gambhir S.S. Academic Press, 2021. P. 655. P. 655. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816386-3.00040-5>
4. Las'kova Yu.N., Serdyukov A.A., Sivaev I.B. // Russ. J. Inorg. Chem. 2023. V. 68. № 6. P. 621. <https://doi.org/10.1134/S0036023623600612>
5. Lipengolts A.A., Finogenova Y.A., Skribitsky V.A. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 24. № 1. P. 70. <https://doi.org/10.3390/ijms24010070>
6. Skribitsky V.A., Finogenova Yu.A., Lipengolts A.A. et al. // Phys. Atom. Nuclei. 2022. V. 85. № 9. P. 1598. <https://doi.org/10.1134/S1063778822090356>
7. Lux F., Sancey L., Bianchi A. et al. // Nanomedicine. 2015. V. 10. № 11. P. 1801. <https://doi.org/10.2217/nnm.15.30>
8. Popova T.V., Pyshnaya I.A., Zakharova O.D. et al. // Biomedicines. 2021. V. 9. № 1. P. 74. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010074>
9. Li J., Shi Y., Zhang Z. et al. // Bioconjugate Chem. 2019. V. 30. № 11. P. 2870. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.9b00578>
10. Kuthala N., Vankayala R., Li Y.N. et al. // Adv. Mater. 2017. V. 29. № 31. P. 1700850. <https://doi.org/10.1002/adma.201700850>
11. Hoffmann S., Justus E., Ratajski M. et al. // J. Organomet. Chem. 2005. V. 690. № 11. P. 2757. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.02.037>
12. Justus E., Vöge A., Gabel D. // Eur. J. Inorg. Chem. 2008. № 33. P. 5245. <https://doi.org/10.1002/ejic.200800770>
13. Sivaev I.B., Bruskin A.B., Nesterov V.V. et al. // Inorg. Chem. 1999. V. 38. № 25. P. 5887. <https://doi.org/10.1021/ic990013h>
14. Goswami L., Ma L., Chakravarty S. et al. // Inorg. Chem. 2012. V. 52. № 4. P. 1694. <https://doi.org/10.1021/ic3017613>
15. Goswami L.N., Chakravarty S., Cai Q.Y. et al. // ACS Appl. Bio Mater. 2021. V. 4. № 9. P. 6658. <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00717>
16. Kanygin V., Zaboronok A., Taskaeva I. et al. // J. Fluor. 2021. V. 31. № 1. P. 73. <https://doi.org/10.1007/s10895-020-02637-5>
17. Iguchi Y., Michiue H., Kitamatsu M. et al. // Biomaterials. 2015. V. 56. P. 10. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.03.061>
18. Semioshkin A.A., Sivaev I.B., Bregadze V.I. // Dalton Trans. 2008. V. 11. № 8. P. 977. <https://doi.org/10.1039/b715363e>
19. Prikaznov A.V., Bragin V.I., Davydova M.N. et al. // Collect. Czech. Chem. Commun. 2007. V. 72. № 12. P. 1689. <https://doi.org/10.1135/cccc20071689>
20. Nelyubin A.V., Selivanov N.A., Bykov A.Yu. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 24. P. 13391. <https://doi.org/10.3390/ijms222413391>
21. Nelyubin A.V., Selivanov N.A., Bykov A.Yu. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2022. V. 67. № 11. P. 1776. <https://doi.org/10.1134/S0036023622601106>
22. Nelyubin A.V., Sokolov M.S., Selivanov N.A. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2022. V. 67. № 11. P. 1751. <https://doi.org/10.1134/S003602362260109X>

23. Nelyubin A.V., Selivanov N.A., Klyukin I.N. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. V. 66. № 9. P. 1390.
<https://doi.org/10.1134/S0036023621090096>
24. Nelyubin A.V., Klyukvin I.N., Selivanov N.A. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2023. V. 68. № 6. P. 684.
<https://doi.org/10.1134/S003602362360048X>
25. Himmelspach A., Finze M., Vöge A. et al. // Z. Anorg. Allg. Chem. 2012. V. 638. № 3–4. P. 512.
<https://doi.org/10.1002/zaac.201100458>
26. Peymann T., Knobler C.B., Hawthorne M.F. // Inorg. Chem. 1998. V. 37. № 7. P. 1544.
<https://doi.org/10.1021/ic9712075>
27. Kultyshev R.G., Liu S., Leung H.T. et al. // Inorg. Chem. 2003. V. 42. № 10. P. 3199.
<https://doi.org/10.1021/ic020600u>
28. Nelyubin A.V., Selivanov N.A., Bykov A.Y. et al. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. V. 65. № 6. P. 795.
<https://doi.org/10.1134/S0036023620060133>
29. Kaszyński P., Ringstrand B. // Angew. Chem. Int. Ed. 2015. V. 54. № 22. P. 6576.
<https://doi.org/10.1002/anie.201411858>
30. Tokarz P., Kaszyński P., Domagała S. et al. // J. Organomet. Chem. 2015. V. 798. P. 70.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.07.035>
31. Ali M.O., Lasseter J.C., Żurawiński R. et al. // Chem. Eur. J. 2019. V. 25. № 10. P. 2616.
<https://doi.org/10.1002/chem.201805392>
32. Nelyubin A.V., Klyukin I.N., Novikov A.S. et al. // Inorganics (Basel). 2022. V. 10. № 11. P. 196.
<https://doi.org/10.3390/inorganics10110196>
33. Datta A., Cruickshank G.S. // Cancer Res. 2009. V. 69. № 5. P. 2126.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2345>
34. Boyle T.P., Bremner J.B., Coates J.A. et al. // Eur. J. Med. Chem. 2009. V. 44. № 3. P. 1001.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.07.001>

THE SUBSTITUTED DERIVATIVE OF CLOSO-DODECABORATE ANION BASED ON *PARA*-IODO-L-PHENYLALANINE IS A NOVEL COMPOUND FOR BNCT WITH CT IMAGING CAPABILITY

M. N. Ryabchikova^a, A. V. Nelyubin^b, Yu. A. Finogenova^c, V. A. Skribitsky^{c,d},
A. P. Zhdanov^{b,*}, A. A. Lipengolts^{c,d}, E. Yu. Grigorieva^c, K. Yu. Zhizhin^b, N. T. Kuznetsov^b

^aNational Research University Higher School of Economics, 101000, Moscow, Russia

^bKurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991, Moscow, Russia

^cBlokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russia

^dNational Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), 115409, Moscow, Russia

*e-mail: zhdanov@igic.ras.ru

A substituted derivative of *closo*-dodecaborate anion $[B_{12}H_{11}NH=C(CH_3)NHCH_2CH_4-I-C_6H_4(COOCH_3)]^-$ containing in its structure elements for vector delivery and diagnostics by beam imaging methods was obtained. The structure of the co-compound was established by multinuclear NMR spectroscopy and ESI-mass spectrometry. For aqueous solutions of the compound $Na[B_{12}H_{11}NH=C(CH_3)NHCH_2CH_4-I-C_6H_4(COOCH_3)]$, the X-ray density was measured and the distribution of the drug in the organs of laboratory animals was studied by computer tomography.

Keywords: *closo*-dodecaborate anion, BNCT, X-Ray computer tomography, iodine-containing derivatives