

БОРСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ: АМИНОБОРАНОВЫЕ АДДУКТЫ

Т. А. Копылова^{1,2}, А. С. Соколова¹, О. И. Яровая¹ ✉, Н. Ф. Салахутдинов¹¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова, Новосибирск, Россия² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

В статье рассматривается проблема недостаточной изученности аминоксаноновых аддуктов как перспективного класса борсодержащих соединений, несмотря на успешное клиническое применение пяти борорганических препаратов на основе бороновых кислот. Цель обзора — систематизировать данные о механизмах действия одобренных борсодержащих лекарств и проанализировать доступные сведения о структуре, стабильности и биологической активности аминоксаноновых аддуктов как возможных лекарственных кандидатов. Дизайн работы носит аналитико-обзорный характер: рассмотрены типы борорганических фармакофоров, донорно-акцепторная природа связи B–N и ее зависимость от электронных и стерических факторов, а также результаты фармакологических испытаний *in vitro* и *in vivo* для нескольких групп аминоксанонов, включая аддукты с α-аминокислотами, нуклеозидами и гетероциклическими аминами. В качестве ключевых методов использованы сравнительный анализ структурно-активных зависимостей, оценка противоопухолевой, противовоспалительной, гиполипидемической и анальгетической активности в стандартных доклинических моделях (асцитная карцинома Эрлиха, L1210, P388, HLB, SW480, модели отека и плеврита), а также анализ цитотоксичности по значениям ED₅₀ на панелях опухолевых клеточных линий. В заключение отмечено, что аминоксаноновые аддукты представляют собой перспективный многопрофильный класс с противоопухолевой, противовоспалительной и гиполипидемической активностью и выраженными структурно-активными зависимостями, однако их дальнейшее развитие как лекарственных кандидатов критически зависит от детального изучения устойчивости координационной связи B–N и поведения этих систем в условиях гидролиза, окислительного стресса и взаимодействия с биологическими нуклеофилами *in vivo*.

Ключевые слова: аминоксаноновые аддукты, борсодержащие соединения, медицинская химия бора, противоопухолевая активность, противовоспалительная активность

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Ивановна Яровая
Пр. Ак. Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, 630090, Россия; oyar@rambler.ru

Статья поступила: 29.01.2026 **Статья принята к печати:** 07.05.2026 **Опубликована онлайн:** 30.05.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.006

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

BORON-CONTAINING COMPOUNDS IN MEDICINAL CHEMISTRY: AMINE-BORANE ADDUCTS

Kopylova TA², Sokolova AS¹, Yarovaya OI¹ ✉, Salakhutdinov NF¹¹ Novosibirsk Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Novosibirsk, Russia² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Despite the clinical success of five boronic acid-based organoboron compounds, the literature highlights a critical gap in our understanding of amine-borane adducts, a highly promising class of boron compounds. The objective of this paper is to classify data regarding the mechanisms of action of existing boron-based pharmaceuticals, while assessing the structural, stability, and biological properties of amine-borane adducts as future therapeutic candidates. This analytical review examines organoborane pharmacophores, specifically analyzing the donor-acceptor properties of the B–N bond and how electronic and steric factors influence them. It also summarizes the *in vitro* and *in vivo* pharmacological test results for various amine-boranes, including adducts of alpha amino acids, nucleosides, and heterocyclic amines. The study's core methodologies included evaluating structural activity relationships and testing antitumor, anti-inflammatory, lipid-lowering, and pain-relieving effects in standard preclinical models (e.g., Ehrlich ascites, L1210, P388, HLB, SW480, and edema/pleurisy models). Additionally, cytotoxicity was measured using ED₅₀ values across various tumor cell lines. In summary, amine-borane complexes are a highly promising class of compounds with proven antitumor, anti-inflammatory, and lipid-lowering properties, which are strongly dictated by their structures. Nevertheless, their successful translation into clinical drugs relies on closely examining the stability of the B–N coordination bond and their reactivity under physiological conditions, including hydrolysis, oxidative stress, and interactions with biological nucleophiles *in vivo*.

Keywords: amine-borane adducts, boron-containing compounds, medical boron chemistry, antitumor activity, anti-inflammatory activity

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga I. Yarovaya
Academician Lavrentiev Pr., 9, Novosibirsk, 630090, Russia; oyar@rambler.ru

Received: 29.01.2026 **Accepted:** 07.05.2026 **Published online:** 30.05.2026

DOI: 10.24075/dc.2026.006

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Подавляющее большинство лекарственных средств, применяемых в клинической практике, создано на основе ограниченного набора элементов — C, H, N, O, S, P, что закономерно отражает их ключевую роль в физиологии человека [1]. Однако расширение химического разнообразия за пределы этого классического набора открывает принципиально новые возможности для

дизайна лекарств. Одним из перспективных направлений в этой области является медицинская химия бора. Несмотря на то что бор не относится к числу типичных для живых систем элементов, его уникальная способность формировать специфические координационные связи и имитировать ключевые переходные состояния в биохимических реакциях позволяет создавать

препараты с новыми принципами действия [2, 3]. Использование бора в разработке лекарств относительно новое явление, и большинство биологических свойств этих соединений было описано за последние два десятилетия [4]. Долгое время соединения с бором игнорировались в исследованиях медицинской химии, поскольку считались токсичными, главным образом из-за их использования в отравлениях муравьев. В настоящее время это убеждение развеялось, и борсодержащие соединения обычно считаются нетоксичными [5]. Это подтверждается успешной разработкой и регистрацией борсодержащих препаратов, а также активным поиском новых соединений на различных стадиях клинических исследований [6]. Данный обзор посвящен анализу борсодержащих лекарственных средств, одобренных для клинического применения, с акцентом на их механизмы действия. Отдельное внимание уделяется оценке потенциала аминокислотных аддуктов — представителей класса борсодержащих соединений — в контексте разработки новых терапевтических агентов в медицинской химии.

ОДОБРЕННЫЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ БОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

В медицинской химии среди всего разнообразия борорганических соединений (рис. 1) наиболее широко и успешно применяются производные борных кислот, в частности бороновые кислоты ($\text{RB}(\text{OH})_2$) и бороновые эфиры ($\text{RB}(\text{OR}')_2$) [7].

На сегодняшний день в клинической практике применяется пять одобренных лекарственных средств, содержащих бор, которые относятся к производным бороновых кислот (рис. 2).

Первым и наиболее известным борсодержащим препаратом является бортезомиб (Велкейд®), одобренный FDA США в 2005 г. [8] и Министерством здравоохранения Канады в 2008 г. для лечения множественной миеломы [9]. Он действует как обратимый, ковалентный ингибитор 26S протеасомы [10]. Этот крупный белковый комплекс отвечает за деградацию полиубиквитинилированных белков, выполняя ключевую роль в клеточном гомеостазе [11]. Бортезомиб избирательно связывается

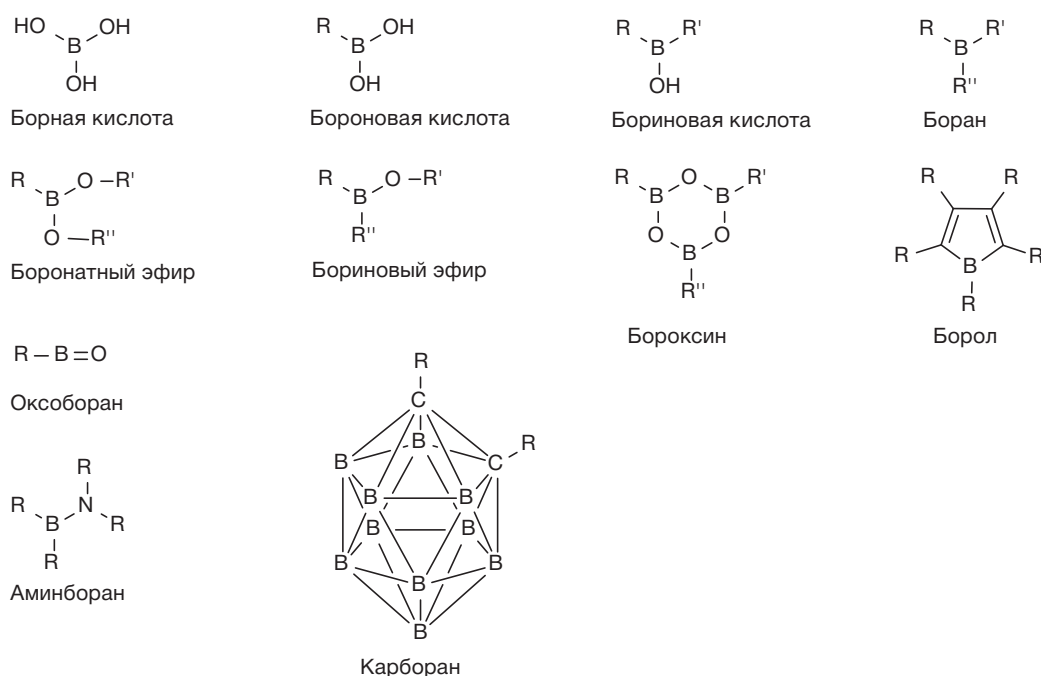


Рис. 1. Общие структуры борорганических соединений

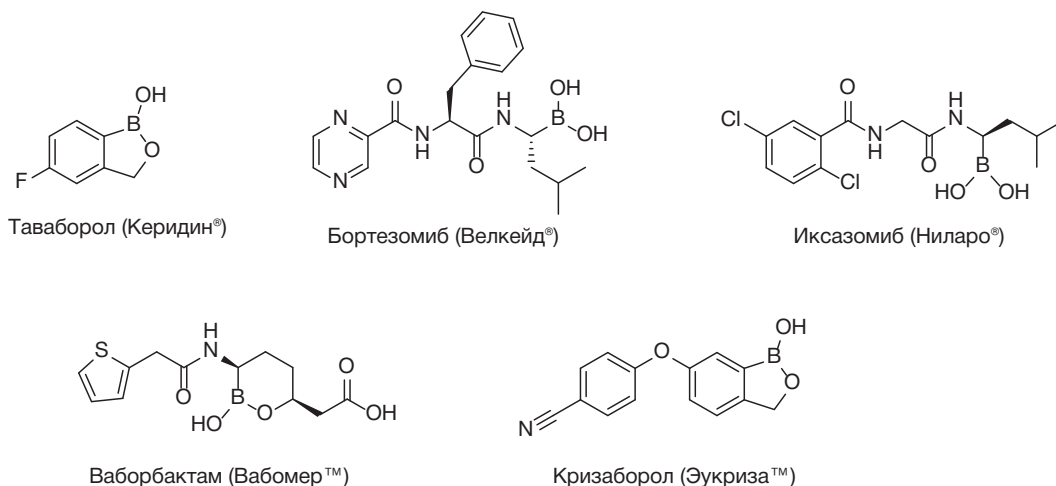


Рис. 2. Химические структуры борсодержащих лекарственных средств, одобренных FDA

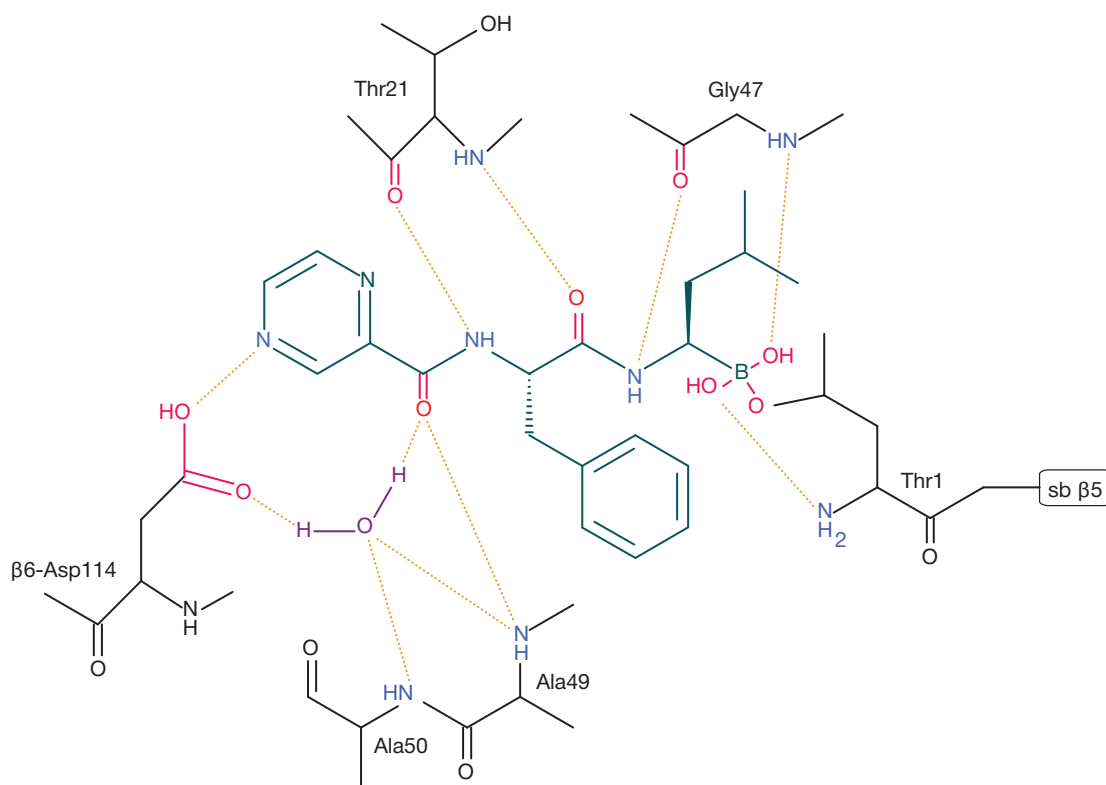


Рис. 3. Схема обратимой ковалентной связи бортезомиба с каталитическим треонином (Thr1) β 5-субъединицы протеасомы

с каталитической β 5-субъединицей протеасомы (рис. 3), ингибируя ее химотрипсинаподобную активность [10]. Это блокирует распад регуляторных белков, что приводит к дисбалансу протеостаза, накоплению проапоптотических факторов, подавлению пути NF- κ B и, в конечном счете, к гибели раковой клетки [10]. Несмотря на высокую эффективность, особенно в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, применение бортезомиба может вызывать ряд побочных эффектов, среди которых наиболее значимым является дозозависимая периферическая нейропатия [12].

Вслед за бортезомибом был одобрен иксазомиб (Ниларо®) — первый пероральный и более селективный ингибитор протеасомы второго поколения [13]. Его основной механизм действия аналогичен механизму бортезомиба — обратимое ковалентное ингибирование β 5-субъединицы 26S протеасомы [14]. Ключевые отличия заключаются в улучшенной фармакокинетике: иксазомиб обладает значительно более коротким периодом полувыведения из активного центра (около 18 минут против 110 минут у бортезомиба), что, наряду с пероральным путем введения, способствует лучшему профилю переносимости и снижению риска дозолimitирующих токсичностей, таких как периферическая нейропатия [15].

Таваборол (Керидин®), одобренный в 2014 г., применяется для лечения онихомикоза (грибкового поражения ногтей) [16]. В отличие от цитотоксических ингибиторов протеасом, таваборол реализует принципиально иной механизм, нацеленный на специфический метаболический путь грибковой клетки. Его мишенью является цитоплазматическая лейцил-тРНК-синтетаза — ключевой фермент трансляции, ответственный за «зарядку» транспортной РНК

аминокислотой лейцином [17]. Атом бора в структуре таваборола, образуя тетраэдрический комплекс, с высокой аффинностью связывается в редактирующем (гидролитическом) сайте, что приводит к блокировке его функции (рис. 4). В результате 3'-конец правильно аминоацилированной лейцил-тРНК прочно «застревает» в активном центре, образуя неактивный тройной комплекс фермент-тРНК-таваборол. Это выводит из строя весь пул лейцил-тРНК, что вызывает полное и быстрое прекращение синтеза белка и гибель грибковой клетки [18]. Важным является то, что таваборол проявляет исключительную селективность (на три порядка выше) в отношении грибкового фермента по сравнению с человеческим аналогом, что обусловлено структурными различиями в их редактирующих сайтах и обеспечивает благоприятный профиль безопасности препарата [16].

Кризаборол (Эукриза™) представляет собой борсодержащее соединение, утвержденное для местного лечения атопического дерматита легкой и средней степени тяжести [19]. Его терапевтический эффект опосредован высокоселективным ингибированием фермента фосфодиэстеразы 4 типа (PDE-4), который играет ключевую роль в регуляции воспалительного ответа. Атом бора в структуре кризаборола обратимо связывается с активным центром PDE-4 [20]. При взаимодействии с гидрофобными остатками метионина (Met347) и лейцина (Leu393) в каталитическом домене фермента атом бора переходит в тетраэдрическую конфигурацию. Это позволяет молекуле кризаборола стерически перекрывать сайт связывания субстрата (цАМФ), эффективно блокируя гидролитическую активность фермента [21]. Ингибирование PDE-4 приводит к закономерному накоплению внутриклеточного цАМФ в ключевых воспалительных клетках — Т-лимфоцитах и макрофагах. Повышенный

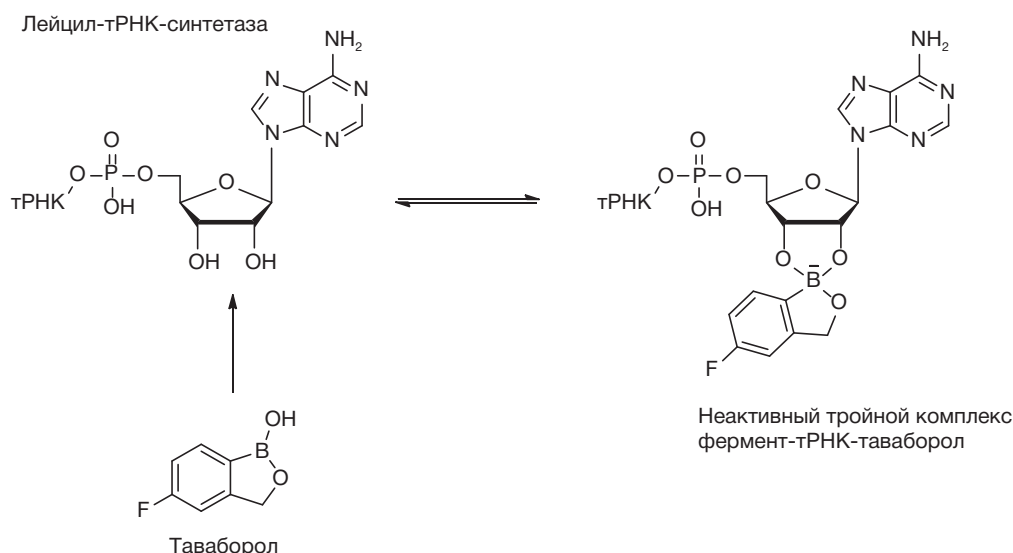


Рис. 4. Ингибирование таваборолом лейцил-тРНК-синтетазы путем связывания с сайтом редактирования тРНК

уровень цАМФ активирует протеинкиназу А (РКА), которая подавляет транскрипцию провоспалительных медиаторов, что в конечном итоге существенно снижает продукцию основных цитокинов, поддерживающих воспаление при atopическом дерматите: интерлейкинов IL-4 и IL-13, а также фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [18, 19].

Ваборбактам представляет собой борсодержащий ингибитор β -лактамаз (β LI), лишенный собственной антибактериальной активности [22]. Его клиническая ценность заключается в способности преодолевать один из основных механизмов резистентности грамотрицательных бактерий. В комбинации с карбапенемным антибиотиком меропенемом (препарат ВабомерTM) он одобрен для терапии тяжелых инфекций, таких как осложненные инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, а также нозокомиальная и вентилятор-ассоциированная пневмония [23].

Механизм действия ваборбактама направлен на ингибирование β -лактамаз классов А и С — ферментов, которые гидролизуют β -лактамное кольцо, обеспечивая резистентность к пенициллинам, цефалоспорином и карбапенемам. Ключевую роль играет атом бора в составе циклического боратного эфира молекулы. Он образует обратимую ковалентную связь с нуклеофильным сериновым остатком в активном центре β -лактамазы, имитируя переходное состояние реакции гидролиза. Это приводит к эффективному и конкурентному ингибированию фермента. В результате β -лактамаза инактивируется, и сопутствующий антибиотик (меропенем) избегает разрушения, сохраняя свою бактерицидную активность [18, 23].

СТРУКТУРА АМИНОБОРАНОВЫХ АДДУКТОВ

Бор склонен к образованию обширного класса соединений — боранов (гидридов бора). На сегодняшний день известно более 50 нейтральных боранов. Ключевым свойством боранов является их способность образовывать аддукты — соединения, возникающие за счет донорно-акцепторного взаимодействия. [24] Примером служит реакция с аминами, приводящая к образованию аминоборановых аддуктов общей формулы $R_3N \rightarrow BX_3$, где R и X — органические заместители

или атом водорода [25]. Природа химической связи между B и N в данных соединениях интерпретируется в рамках донорно-акцепторного (координационного) взаимодействия, в котором происходит некоторое p_π — взаимодействие между неподеленной парой электронов атома азота и вакантной орбиталью тригонального атома бора, что приводит к пирамидализации фрагмента бора с формированием тетраэдрической геометрии и изменению гибридизации бора с sp^2 на sp^3 . Данный тип связи обозначается $R_3N \rightarrow BX_3$ или $R_3N^+ - B^-X_3$. Формально аддукт не имеет заряда, но значения электроотрицательности показывают, что атом азота имеет частичный положительный заряд, а атом бора — частичный отрицательный заряд. [26]

Прочность связи B–N в аминоборановых аддуктах ($R_3N \rightarrow BX_3$) определяется несколькими факторами. Кислотно-основные свойства компонентов (кислоты Льюиса BX_3 и основания Льюиса NR_3) задают общий потенциал взаимодействия, однако энергия диссоциации связи не всегда прямо коррелирует с ними и может зависеть от конкретной пары реагентов. Ключевую роль играют заместители. Электронодонорные группы (например, алкильные) при атоме азота усиливают его основность и увеличивают прочность связи. Напротив, такие же заместители при атоме бора снижают его электрофильность, ослабляя аддукт. Существенное влияние оказывают стерические факторы. Объемные заместители как у азота, так и у бора, приводят к дестабилизации комплекса. Это происходит из-за пространственных препятствий, которые нарушают оптимальную геометрию для донорно-акцепторного взаимодействия и затрудняют переход атома бора от sp^2 - к sp^3 -гибридизации [26].

АМИНОБОРАНОВЫЕ АДДУКТЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Аминобораны — малоизученный класс соединений в медицинской химии. Он включает комплексы бора с α -аминокислотами, нуклеозидами и аминами (ароматическими, алифатическими, гетероциклическими). Кроме того, у атома бора могут быть разные функциональные группы: циано-, карбокси-,

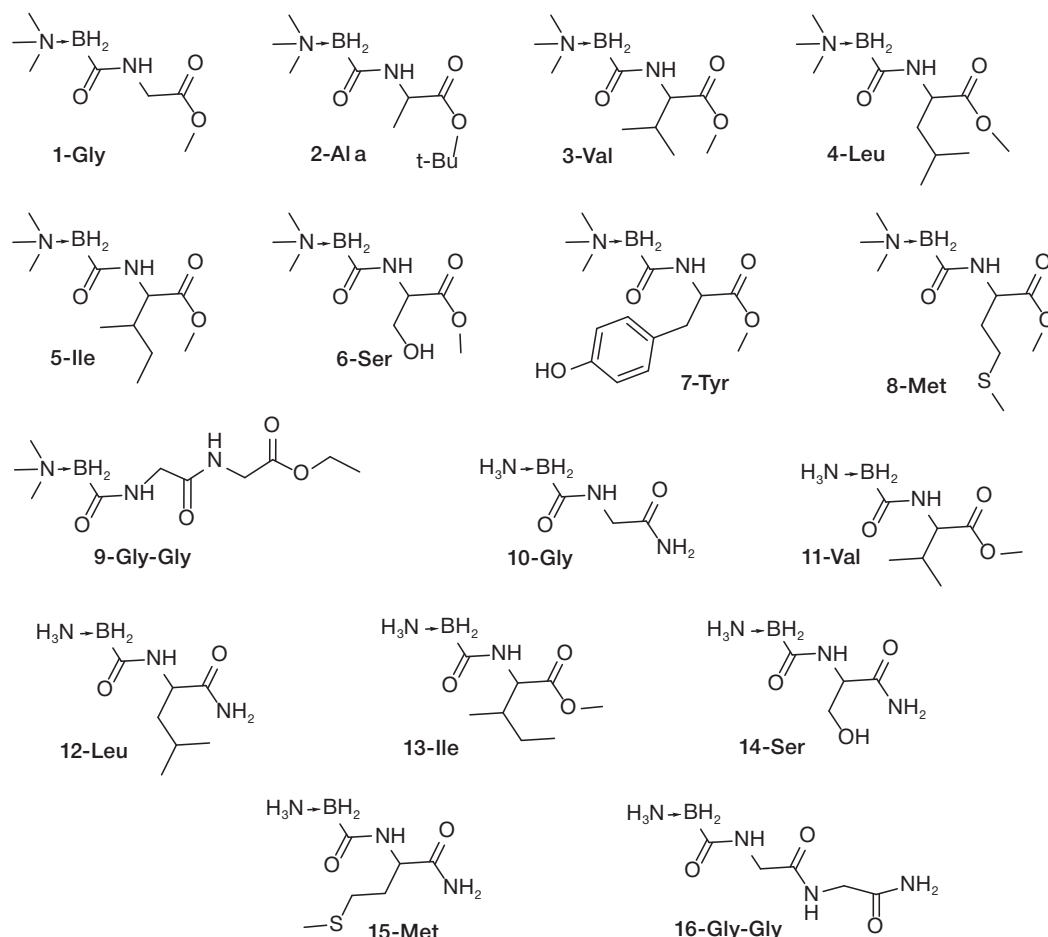


Рис. 5. Структуры аминокислотных аддуктов с α-аминокислотами

карбометоксигруппы. В литературе можно увидеть эффективность аминокислот в качестве анальгетиков, противовирусных, антибактериальных, противогрибковых и противоопухолевых агентов. [7, 27, 28].

В работе [29] изучена биологическая активность серии аддуктов борана с α-аминокислотами (рис. 5).

В исследованиях *in vivo* на модели асцитной карциномы Эрлиха наиболее выраженное ингибирование роста опухоли (более 80%) продемонстрировали соединения **1-Gly** (89%), **7-Tyr** (81%) и **11-Val** (87%). Также высокую активность показали соединения **4-Leu** (77%), **5-Ile** (74%), **13-Ile** (77%) и **15-Met** (75%). Умеренную активность (60–67%) проявили соединения **3-Val**, **6-Ser**, **9-Gly-Gly** и **10-Gly**, тогда как наименьшее подавление роста отмечено для соединений **8-Met** (44%), **12-Leu** (46%) и **14-Ser** (52%). В тестах на цитотоксичность в отношении лимфоидной лейкемии L1210 *in vitro* наиболее эффективными оказались соединения **6-Ser** ($ED_{50} = 1.98$ мкг/мл), **10-Gly** (1.40 мкг/мл) и **11-Val** (3.44 мкг/мл). Также низкие значения ED_{50} показали соединения **7-Tyr**, **9-Gly-Gly**, **12-Leu** и **15-Met**. Наименьшую цитотоксичность продемонстрировали соединения **3-Val** (12.62 мкг/мл) и **13-Ile** (14.70 мкг/мл) [29].

При оценке противовоспалительной активности наилучшие результаты показали соединения **4-Leu** (7.0 мг/кг), **5-Ile** (7.8 мг/кг) и **12-Leu** (8.1 мг/кг). При этом они оставались менее активными, чем стандартный препарат индометацин ($IC_{50} = 5.4$ мг/кг). Умеренную активность проявили соединения **3-Val**, **6-Ser**, **7-Tyr**, **11-Val**, **13-Ile**, **14-Ser** и **15-Met** (IC_{50} в диапазоне 9.8–11.8 мг/кг), тогда

как наименьшей противовоспалительной активностью обладали соединения **1-Gly**, **2-Ala**, **8-Met**, **9-Gly-Gly** и **10-Gly** (IC_{50} от 13.2 до 29.0 мг/кг). [29] Таким образом, среди изученных соединений можно выделить несколько перспективных структур, сочетающих высокую противоопухолевую, цитотоксическую и/или противовоспалительную активность, что делает их интересными объектами для дальнейших исследований.

Помимо этого, соединения тестировали на гипохолестеринемическую активность у мышей. Проведенные исследования гипохолестеринемической активности у мышей показали, что все изученные соединения проявляют гипохолестеринемический эффект после 16 дней внутрибрюшинного введения. Наиболее выраженная гипохолестеринемическая активность (снижение уровня холестерина более чем на 40% по сравнению с контролем) наблюдалась у соединений **1-Gly**, **8-Met**, **12-Leu** и **14-Ser**. В отношении снижения уровня триглицеридов наиболее активными оказались соединения **3-Val**, **7-Tyr**, **12-Leu** и **14-Ser**. Согласно приведенным данным, изученные соединения по гипохолестеринемической активности превосходят стандартный препарат клофибрат (Атромид-С®).

Борановые аддукты нуклеозидов (рис. 6) продемонстрировали выраженную комплексную активность в стандартных фармакологических тестах *in vivo* при дозе 8 мг/кг. Соединение **17** уменьшало развитие отека на 50–60% у мышей и крыс в тесте Уинтера. Соединения **18** и **19** проявляли несколько меньшую, но также значимую активность. В тесте

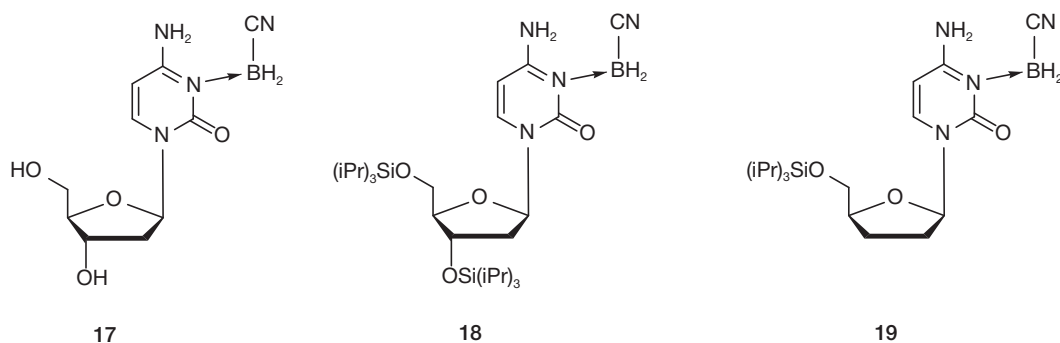


Рис. 6. Структурные формулы борановых аддуктов нуклеозидов

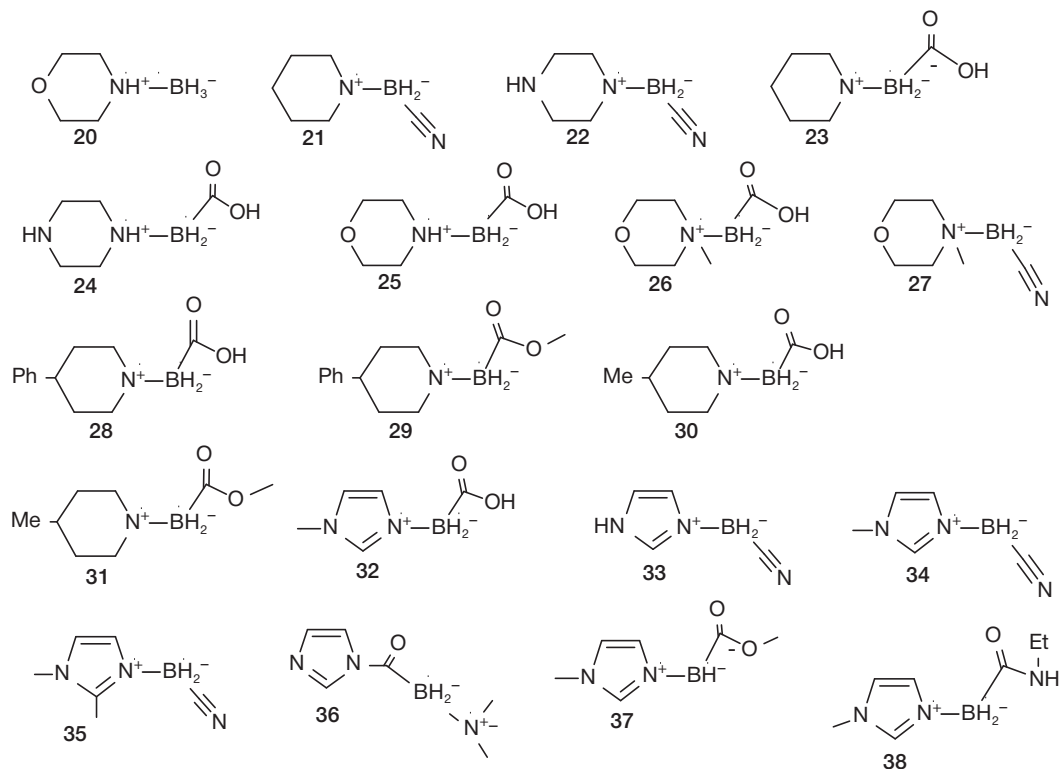


Рис. 7. Структуры аминокборановых аддуктов 20–38

«отдергивание хвоста» соединения увеличивали латентный период реакции, что свидетельствует о центральном анальгетическом действии, аналогичном морфину. Максимальный эффект (130% от контроля) зафиксирован для соединения **18**, соединение **17** показало 100%, а **19**–108% [30]. В модели плеврита, ключевом тесте для оценки способности соединений подавлять воспалительную экссудацию (выход жидкости и белков из сосудов в ткани), соединения **17–19** показали различную эффективность. Соединение **17** продемонстрировало наиболее выраженную активность, обеспечив 53,1% защиты (то есть снижение объема экссудата более чем наполовину по сравнению с контрольной группой). Соединение **18** проявило умеренную активность с показателем 42,2% защиты. Соединение **19** оказалось наименее активным в данной модели, показав лишь 12,2% защиты [30].

В работах [24] и [25] была изучена цитотоксичность ряда аминокборановых аддуктов *in vitro* (рис. 7, таблица).

Наиболее широким и эффективным профилем цитотоксической активности *in vitro* среди исследованных 19 соединений обладают аддукты **23** и **26**. Они

продемонстрировали активность в отношении клеточных линий мышиной лимфоидной лейкемии L1210, а также человеческих линий Tmolt3, Hela-S3 и глиомы. Углубленное изучение их механизма действия выявило способность ингибировать синтез ДНК, РНК и белков. Было установлено, что соединения **23** и **26** подавляют активность ключевых ферментов метаболизма нуклеотидов: тимидилатсинтетазы, карбамоилфосфатсинтетазы и аспаратамидотрансферазы. Это позволяет заключить, что их основной мишенью является путь синтеза пуринов. Таким образом, данные гетероциклические аминокборановые аддукты действуют как антиметаболиты, способные включаться в ДНК в качестве ложных оснований, что вызывает структурное напряжение и последующие разрывы цепи ДНК, приводящие к гибели опухолевой клетки [27, 28].

Анализ активности других соединений ряда позволяет выявить важные структурно-активные зависимости. В частности, все аддукты можно разделить на две группы: с насыщенным и ненасыщенным гетероциклическим фрагментом. Показано, что насыщенность цикла существенно влияет на профиль активности. Например,

Таблица

ED ₅₀ , мг/мл									
№	HLB ^a	Tmolt ₃ ^b	HOS ^c	L1210 ^d	Hela-S3 ^e	P388 ^f	SW480 ^g	KB ^h	U87
20	6.03	3,53	3,31	3,75	2,24	4,49	3,99	6,31	8,36
21	5.41	2,85	2,97	3,83	2,35	4,49	6,32	7,74	4,93
22	6.02	1,08	3,64	3,67	2,56	3,96	7,21	7,42	3,98
23	6.90	1,74	2,53	1,74	1,92	4,76	4,21	6,89	4,96
24	7.12	3,10	4,41	3,34	1,6	4,09	6,19	7,23	2,14
25	6.30	1,96	6,65	4,44	2,14	4,94	7,02	7,12	2,44
26	5.99	2,83	6,04	2,68	2,46	4,76	6,54	6,65	3,22
27	5.37	1,63	6,24	4,06	2,3	3,64	6,22	6,39	2,57
28	4.96	2,83	7,06	3,56	1,23	2,93	5,32	6,54	2,23
29	4.75	2,34	6,65	2,62	2,92	4	7,41	5,62	2,36
30	3.51	2,61	7,47	2,85	1,71	3,89	6,5	6,19	2,53
31	3.72	4,19	6,26	3	2,03	4,87	6,63	2,18	1,67
32	2.78	2,72	7,17	2,46	1,97	9,66	4,43	4,43	3,04
33	2.92	2,93	4,09	5,12	1,92	4,83	4,16	6,15	3,22
34	2.66	2,39	6,86	3,12	2,4	5,13	6,77	7,18	3
35	3.09	0,65	6,48	3,56	1,44	4,47	4,66	2,18	2,06
36	1.28	2,17	1,92	1,78	2,46	4,88	1,69	1,85	0,472
37	1.76	1,08	6,89	3,69	3,47	5,63	4,06	6,54	1,715
38	3.36	1,79	2,53	1,8	2,24	6	7,76	2,52	—

^aHLB (Human Lung Bronchogenic) — рак легкого человека, бронхогенная карцинома. ^bTmolt₃ (Human Lymphocyte Tmolt₃) — клеточная линия molt₃ — модель для исследования Т-клеточного лейкоза, полученная из лейкозных клеток пациента с острым лимфобластным лейкозом в стадии рецидива. ^cHOS — клеточная линия остеосаркомы человека. ^dL1210 — линия мышинной лимфоидной лейкемии L1210. ^eHela-S3 — эпителиальные клетки, полученные из карциномы шейки матки. ^fP388 — перевиваемая мышинная модель острого лимфобластного лейкоза. ^gSW480 — линия клеток рака толстой кишки человека. ^hKB — клеточная линия, используемая в исследованиях рака полости рта. U87 — линия глиобластомы человека.

соединения **32–38** (с ненасыщенным гетероциклом) проявляют значительно более высокую активность против роста бронхогенной карциномы легких (HLB), чем их насыщенные аналоги **30–31**, тогда как соединения **20–29** в этом скрининге неактивны. Различные представители ряда демонстрируют селективную активность в отношении специфических типов опухолей: аддукты **20–23**, **36** и **38** наиболее эффективны против остеосаркомы человека; **27**, **28** и **30** — в скрининге на лимфоцитарную лейкемию мышей P388; **20** и **36** — против аденокарциномы толстой кишки SW480. Активность в отношении других линий, таких как глиома человека, карцинома носоглотки KB и карцинома легкого Льюиса, также варьируется в зависимости от конкретной структуры аддукта [27, 28]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аминоборановые аддукты представляют собой перспективный, но еще недостаточно изученный класс борсодержащих соединений с широким спектром биологической активности, включая противоопухолевое,

противовоспалительное, гиполипидемическое и анальгетическое действие. Продемонстрированная способность некоторых представителей этого класса к селективному ингибированию ключевых ферментов и взаимодействию с биологическими мишенями подчеркивает их потенциал в дизайне новых терапевтических агентов. Однако для успешной трансляции этих результатов в клиническую практику принципиально важным остается вопрос устойчивости аминокборановых аддуктов в организме [31–33]. Прочность координационной связи B–N, являющейся основой их структуры, напрямую зависит от электронных и стерических свойств заместителей и может существенно варьироваться. Эта особенность определяет не только активность, но и стабильность соединения в физиологических условиях. Несмотря на известную устойчивость некоторых классов борорганических соединений (например, бороновых кислот) *in vivo*, поведение собственно аминокборановых аддуктов, особенно в условиях возможного гидролиза, окислительного стресса или взаимодействия с биологическими нуклеофилами, требует отдельного и тщательного изучения.

Литература

- Chellan P, Sadler PJ. The elements of life and medicines. *Phil Trans R Soc A*. 2015; 373 (2037): 20140182. PubMed PMID: 25666066.
- Grams RJ, Santos WL, Scorei IR, Abad-García A, Rosenblum CA, Bitá A, et al. The rise of boron-containing compounds: advancements in synthesis, medicinal chemistry, and emerging pharmacology. *Chem Rev*. 2024; 124 (5): 2441–511.
- Xiao YC, Yu JL, Dai QQ, Li G, Li GB. Targeting metalloenzymes by boron-containing metal-binding pharmacophores. *J Med Chem*. 2021; 64 (24): 17706–27.
- Fernandes GFS, Denny WA, Dos Santos JL. Boron in drug design: recent advances in the development of new therapeutic agents. *Eur J Med Chem*. 2019; 179: 791–804.
- Baker SJ, Ding CZ, Akama T, Zhang YK, Hernandez V, Xia Y. Therapeutic potential of boron-containing compounds. *Future Med Chem*. 2009; 1 (7): 1275–88.
- Das BC, Nandwana NK, Das S, Nandwana V, Shareef MA, Das Y, et al. Boron chemicals in drug discovery and development: synthesis and medicinal perspective. *Molecules*. 2022; 27 (9): 2615.
- Soriano-Ursúa MA, Das BC, Trujillo-Ferrara JG. Boron-containing compounds: chemico-biological properties and expanding medicinal potential in prevention, diagnosis and therapy. *Expert Opin Ther Pat*. 2014; 24 (5): 485–500.
- Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, Pazdur R. United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clin Cancer Res*. 2006; 12 (10): 2955–60.
- Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (4): CD010816.
- Groll M, Berkers CR, Ploegh HL, Ovaá H. Crystal structure of the boronic acid-based proteasome inhibitor bortezomib in complex with the yeast 20S proteasome. *Structure*. 2006; 14 (3): 451–6.
- Bard JAM, Goodall EA, Greene ER, Jonsson E, Dong KC, Martin A. Structure and function of the 26S proteasome. *Annu Rev Biochem*. 2018; 87: 697–724.
- Mujtaba T, Dou QP. Advances in the understanding of mechanisms and therapeutic use of bortezomib. *Discov Med*. 2011; 12 (67): 471–80.
- Shirley M. Ixazomib: first global approval. *Drugs*. 2016; 76 (3): 405–11.
- Perbandt M, Werner N, Prester A, Rohde H, Aepfelbacher M, Hinrichs W, et al. Structural basis to repurpose boron-based proteasome inhibitors bortezomib and ixazomib as β -lactamase inhibitors. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 5510.
- Gupta N, Hanley MJ, Xia C, Labotka R, Harvey RD, Venkatakrishnan K. Clinical pharmacology of ixazomib: the first oral proteasome inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2019; 58 (4): 431–49.
- Elewski BE, Tosti A. Tavorole for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15 (10): 1439–48.
- Cusack S, Yaremchuk A, Tukalo M. The 2 Å crystal structure of leucyl-tRNA synthetase and its complex with a leucyl-adenylate analogue. *EMBO J*. 2000; 19 (10): 2351–61.
- Das BC, Shareef MA, Das S, Nandwana NK, Das Y, Saito M, et al. Boron-containing heterocycles as promising pharmacological agents. *Bioorg Med Chem*. 2022; 63: 116748.
- Paton DM. Crisaborole: phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis. *Drugs Today (Barc)*. 2017; 53 (4): 239–45.
- Messner K, Vuong B, Tranmer GK. The boron advantage: the evolution and diversification of boron's applications in medicinal chemistry. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (3): 264.
- Akama T, Baker SJ, Zhang YK, Hernandez V, Zhou H, Sanders V, et al. Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2009; 19 (8): 2129–32.
- Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, et al. Vaborbactam: spectrum of beta-lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (11): e01443–17.
- Tsivkovski R, Lomovskaya O. Biochemical activity of vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (2): e01935–19.
- Гринвуд Н., Эрншо А. Химия элементов. М.: Лаборатория знаний, 2008. Т. 1. 607 с.
- Banu T, Sen K, Ghosh D, Debnath T, Das AK. Cyclic amine-borane adducts [CnH2n+1N-BH3 (n = 2–6)] as chemical hydrogen storage systems: a computational analysis. *RSC Adv*. 2014; 4 (3): 1352–61.
- Staubitz A, Robertson APM, Sloan ME, Manners I. Amine- and phosphine-borane adducts: new interest in old molecules. *Chem Rev*. 2010; 110 (7): 4023–78.
- Burnham BS. Synthesis and pharmacological activities of amine-boranes. *Curr Med Chem*. 2005; 12 (17): 1995–2010.
- Sood CK, Sood A, Spielvogel BF, Yousef JA, Burnham B, Hall IH. Synthesis and antineoplastic activity of some cyano-, carboxy-, carbomethoxy-, and carbamoylborane adducts of heterocyclic amines. *J Pharm Sci*. 1991; 80 (12): 1133–40.
- Sood A, Sood CK, Spielvogel BF, Hall IH. Boron analogues of amino acids VI. Synthesis and characterization of di- and tripeptide analogues as antineoplastic, anti-inflammatory and hypolipidemic agents. *Eur J Med Chem*. 1990; 25 (4): 301–8.
- Rajendran KG, Burnham BS, Chen SY, Sood A, Spielvogel BF, Shaw BR, et al. Anti-inflammatory and anti-osteoporotic activities of base-boronated nucleosides and phosphate-boronated nucleotides in rodents. *J Pharm Sci*. 1994; 83 (10): 1391–5.
- Yang F, Zhu M, Zhang J, Zhou H. Synthesis of biologically active boron-containing compounds. *Med Chem Commun*. 2018; 9 (2): 201–11.
- Khalik H. Exploring the role of boron-containing compounds in biological systems: potential applications and key challenges. *J Trace Elem Med Biol*. 2025; 81: 127594.
- Diaz DB, Yudin AK. The versatility of boron in biological target engagement. *Nat Chem*. 2017; 9 (8): 731–42.

References

- Chellan P, Sadler PJ. The elements of life and medicines. *Phil Trans R Soc A*. 2015; 373 (2037): 20140182. PubMed PMID: 25666066.
- Grams RJ, Santos WL, Scorei IR, Abad-García A, Rosenblum CA, Bitá A, et al. The rise of boron-containing compounds: advancements in synthesis, medicinal chemistry, and emerging pharmacology. *Chem Rev*. 2024; 124 (5): 2441–511.
- Xiao YC, Yu JL, Dai QQ, Li G, Li GB. Targeting metalloenzymes by boron-containing metal-binding pharmacophores. *J Med Chem*. 2021; 64 (24): 17706–27.
- Fernandes GFS, Denny WA, Dos Santos JL. Boron in drug design: recent advances in the development of new therapeutic agents. *Eur J Med. Chem*. 2019; 179: 791–804.
- Baker SJ, Ding CZ, Akama T, Zhang YK, Hernandez V, Xia Y. Therapeutic potential of boron-containing compounds. *Future Med Chem*. 2009; 1 (7): 1275–88.
- Das BC, Nandwana NK, Das S, Nandwana V, Shareef MA, Das Y, et al. Boron chemicals in drug discovery and development: synthesis and medicinal perspective. *Molecules*. 2022; 27 (9): 2615.
- Soriano-Ursúa MA, Das BC, Trujillo-Ferrara JG. Boron-containing compounds: chemico-biological properties and expanding medicinal potential in prevention, diagnosis and therapy. *Expert Opin Ther Pat*. 2014; 24 (5): 485–500.
- Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, Pazdur R. United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the

- treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clin Cancer Res.* 2006; 12 (10): 2955–60.
9. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4 (4): CD010816.
 10. Groll M, Berkers CR, Ploegh HL, Ova H. Crystal structure of the boronic acid-based proteasome inhibitor bortezomib in complex with the yeast 20S proteasome. *Structure.* 2006; 14 (3): 451–6.
 11. Bard JAM, Goodall EA, Greene ER, Jonsson E, Dong KC, Martin A. Structure and function of the 26S proteasome. *Annu. Rev Biochem.* 2018; 87: 697–724.
 12. Mujtaba T, Dou QP. Advances in the understanding of mechanisms and therapeutic use of bortezomib. *Discov Med.* 2011; 12 (67): 471–80.
 13. Shirley M. Ixazomib: first global approval. *Drugs.* 2016; 76 (3): 405–11.
 14. Perbandt M, Werner N, Prester A, Rohde H, Aepfelbacher M, Hinrichs W, et al. Structural basis to repurpose boron-based proteasome inhibitors bortezomib and ixazomib as β -lactamase inhibitors. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 5510.
 15. Gupta N, Hanley MJ, Xia C, Labotka R, Harvey RD, Venkatakrishnan K. Clinical pharmacology of ixazomib: the first oral proteasome inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58 (4): 431–49.
 16. Elewski BE, Tosti A. Tavorole for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15 (10): 1439–48.
 17. Cusack S, Yaremchuk A, Tukalo M. The 2 Å crystal structure of leucyl-tRNA synthetase and its complex with a leucyl-adenylate analogue. *EMBO J.* 2000; 19 (10): 2351–61.
 18. Das BC, Shareef MA, Das S, Nandwana NK, Das Y, Saito M, et al. Boron-containing heterocycles as promising pharmacological agents. *Bioorg Med Chem.* 2022; 63: 116748.
 19. Paton DM. Crisaborole: phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis. *Drugs Today (Barc).* 2017; 53 (4): 239–45.
 20. Messner K, Vuong B, Tranmer GK. The boron advantage: the evolution and diversification of boron's applications in medicinal chemistry. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (3): 264.
 21. Akama T, Baker SJ, Zhang YK, Hernandez V, Zhou H, Sanders V, et al. Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19 (8): 2129–32.
 22. Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, et al. Vaborbactam: spectrum of beta-lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (11): e01443–17.
 23. Tsivkovski R, Lomovskaya O. Biochemical activity of vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64 (2): e01935–19.
 24. Greenwood N., Earnshaw A. *Khimiya elementov.* Moscow: Laboratoriya znaniy, 2008. Vol. 1. 607 p. Russian.
 25. Banu T, Sen K, Ghosh D, Debnath T, Das AK. Cyclic amine-borane adducts $[\text{CnH}_{2n+1}\text{N-BH}_3 \text{ (n = 2–6)}]$ as chemical hydrogen storage systems: a computational analysis. *RSC Adv.* 2014; 4 (3): 1352–61.
 26. Staubitz A, Robertson APM, Sloan ME, Manners I. Amine- and phosphine-borane adducts: new interest in old molecules. *Chem Rev.* 2010; 110 (7): 4023–78.
 27. Burnham BS. Synthesis and pharmacological activities of amine-boranes. *Curr Med Chem.* 2005; 12 (17): 1995–2010.
 28. Sood CK, Sood A, Spielvogel BF, Yousef JA, Burnham B, Hall IH. Synthesis and antineoplastic activity of some cyano-, carboxy-, carbomethoxy-, and carbamoylborane adducts of heterocyclic amines. *J Pharm Sci.* 1991; 80 (12): 1133–40.
 29. Sood A, Sood CK, Spielvogel BF, Hall IH. Boron analogues of amino acids VI. Synthesis and characterization of di- and tripeptide analogues as antineoplastic, anti-inflammatory and hypolipidemic agents. *Eur J Med Chem.* 1990; 25 (4): 301–8.
 30. Rajendran KG, Burnham BS, Chen SY, Sood A, Spielvogel BF, Shaw BR, et al. Anti-inflammatory and anti-osteoporotic activities of base-boronated nucleosides and phosphate-boronated nucleotides in rodents. *J Pharm Sci.* 1994; 83 (10): 1391–5.
 31. Yang F, Zhu M, Zhang J, Zhou H. Synthesis of biologically active boron-containing compounds. *Med Chem Commun.* 2018; 9 (2): 20–11.
 32. Khaliq H. Exploring the role of boron-containing compounds in biological systems: potential applications and key challenges. *J Trace Elem Med Biol.* 2025; 81: 127594.
 33. Diaz DB, Yudin AK. The versatility of boron in biological target engagement. *Nat. Chem.* 2017; 9 (8): 731–42.