

СУБФТАЛОЦИАНИНЫ БОРА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ В ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: СИНТЕЗ И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

А.С. Агранат

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

BORON SUBSHTHALOCYANINES AS PROMISING AGENTS IN PHOTODYNAMIC THERAPY: SYNTHESIS AND OPTICAL PROPERTIES

A.S. Agranat (Moscow, Russia)

Актуальность. Активно развивающимся направлением терапии онкологических заболеваний является фотодинамическая терапия (ФДТ) – химиотерапия, активированная светом. Одно из требований к эффективным фотосенсибилизаторам для ФДТ – высокие значения квантового выхода генерации синглетного кислорода и коэффициентов экстинкции.

В связи с этим высокую значимость и актуальность приобретает поиск новых соединений, которые могут быть использованы в методе ФДТ одновременно в качестве фотосенсибилизатора для генерации активных форм кислорода и флуорофоров для визуализации клеток опухоли. Данный подход, сочетающий в себе диагностику, терапию и мониторинг результатов лечения, отвечает принципам нового направления – тераностики. Перспективными агентами для тераностики являются рассмотренные в данной работе аналоги порфиринов – субфталоцианины бора.

Субфталоцианины – трипиррольные комплексы бора, обладающие яркой флуоресценцией и способностью к генерации активных форм кислорода. Ранее данные молекулы рассматривались преимущественно как перспективные материалы для сенсоров и фотовольтаики. Фотодинамическая активность и возможность использования для флуоресцентной визуализации практически не изучена.

Цель: получение субфталоцианинов бора, замещенных различными группами по периферии макрокольца, изучение взаимосвязей, строения, фотодинамической активности. Кроме того, проведена функционализация аксиального положения субфталоцианина за счет введения молекулы диклофенака, обладающего собственной мишенью действия на раковые клетки и способствующего подавлению пролиферации.

Материалы и методы. Сборка субфталоцианинового макрокольца осуществлялась темплатным методом в присутствии BCl_3 с использованием высококипящих растворителей. Функциональные группы вводились на стадии получения исходных нитрилов.

Контакты: alina.agranat@gmail.com, +7 (903) 515-54-79

Арил и арилокси-фталонитрилы получали из 4,5-дихлорфталонитрила с использованием реакций Сузуки и нуклеофильного замещения соответственно. Аксиальный заместитель вводился через промежуточную стадию образования трифлатзамещенного субфталоцианина. Далее трифлат, являющийся легко уходящей группой, подвергался замене на диклофенак.

Структуры полученных веществ подтверждены при помощи ЯМР-спектроскопии ^1H , электронной спектроскопии поглощения, масс-спектрометрии высокого разрешения MALDI TOF и тонкослойной хроматографии.

Измерены выходы генерации $^1\text{O}_2$ по интенсивности фосфоресценции $^1\text{O}_2$ в ближней ИК-области. Показано, что целевые субфталоцианины обладают высокой эффективностью генерации $^1\text{O}_2$ ($\Phi_\Delta = 0,47 \div 0,85$). Для большинства субфталоцианинов наблюдались высокие выходы флуоресценции ($\Phi_f = 0,13 \div 0,50$). Среди периферически замещенных субфталоцианинов лучшую фотодинамическую активность *in vitro* проявляет трет-бутил замещенный комплекс. Введение аксиального заместителя – диклофенака позволило улучшить этот показатель и добиться значения $\text{IC}_{50} = 0,4$ мкМ, что превышает данный показатель для проходящего клинические испытания Бенгальского розового ($\text{IC}_{50} = 1,9$ мкМ). При этом темновая цитотоксичность достаточно низкая ($\text{IC}_{50} > 30$ мкМ). С использованием конфокальной микроскопии показано, что субфталоцианины преимущественно локализуются в митохондриях и мембранах клеток.

Выводы. Таким образом, оптимизированы методики синтеза субфталоцианинов бора и их различных модификаций, что позволяет варьировать оптические и фотодинамические свойства целевых соединений. Результаты исследований квантовых выходов генерации синглетного кислорода и флуоресценции, а также цитотоксичности показывают, что соединения данного класса могут быть перспективными агентами в тераностике.