

БИОАРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
BIOORGANIC CHEMISTRYУДК 547.792,547.829
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-1-81-87>Поступила в редакцию 17.09.2019
Received 17.09.2019**С. В. Адамчик, А. Л. Михальчук***Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ
И АНТИЭСТРОГЕННЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ
ПРОИЗВОДНЫХ СТИЛЬБЕНА И СТИЛЬБАЗОЛОВ**

Аннотация. Антиэстрогенная терапия занимает важное место в предупреждении, лечении и профилактике рецидивов гормонозависимого рака молочной железы. Одним из способов снижения продукции женских половых гормонов в постменопаузе является применение ингибиторов ароматазы, фермента семейства цитохромов, превращающего андрогены в эстрогены. С целью поиска новых ингибиторов и исследования взаимосвязи структура функция получен ряд производных *E*- и *Z*-стильбенов и стильбазолов: 4-(2-(пиридин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрила, 4-(2-(пиридин-3-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрила, 4-(2-(4-фторфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрила, 4-(2-(4-хлорфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрила, 4-(2-(4-бромфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрила и 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-(1P-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрила. Соединения получены конденсацией 4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)бензонитрила с соответствующим альдегидом с последующей дегидратацией образующегося спирта. Обнаружено, что в ходе дегидратации образуются преимущественно *Z*-изомеры стильбенов и стильбазолов. Соответствующие им *E*-изомеры получены фотоизомеризацией *Z*-олефинов.

Ключевые слова: ароматаза, эстрогены, стильбены, ингибиторы ароматазы, летрозол, азолы, органический синтез
Для цитирования. Адамчик, С. В. Потенциальные ингибиторы ароматазы и антиэстрогенные агенты на основе производных стильбена и стильбазолов / С. В. Адамчик, А. Л. Михальчук // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 81–87. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-1-81-87>

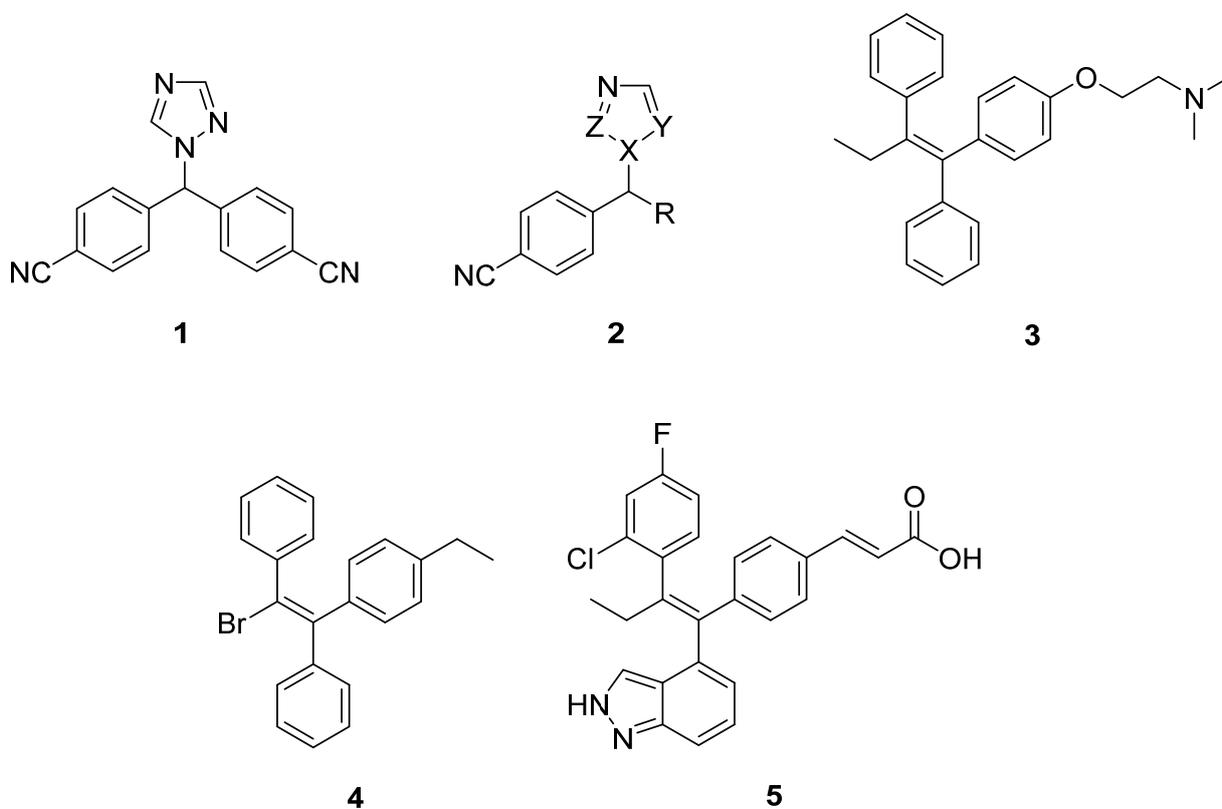
Siarhei V. Adamchyk, Alexander L. Michal'chuk*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***POTENTIAL AROMATASE INHIBITORS AND ANTIESTROGEN AGENTS BASED ON STILBENE
AND STILBAZOLE DERIVATIVES**

Abstract. Widely used forms of endocrine therapy for women with hormone-dependent breast cancer include blocking the biosynthesis of estrogens through using inhibitors of cytochrome P450 19A1 (aromatase). A series of new stilbene and stilbazole based aromatase inhibitors on are prepared. *Z*-isomers of 4-(2-(pyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)vinyl)benzonitrile, 4-(2-(pyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)vinyl)benzonitrile, 4-(2-(4-fluorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)vinyl)benzonitrile, 4-(2-(4-chlorophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)vinyl)benzonitrile, 4-(2-(4-bromophenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)vinyl)benzonitrile, 4-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)vinyl)benzonitrile were prepared by condensation of 4-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)benzonitrile and corresponding aldehyde in presence of strong base followed by dehydration of obtained alcohols. Isomerization to corresponded *E*-isomers was carried out in the presence of UV light.

Keywords: aromatase, estrogen, stilbene, aromatase inhibitors, letrozole, azoles, organic synthesis

For citation. Adamchyk S. V., Michal'chuk A. L. Potential aromatase inhibitors and antiestrogen agents based on stilbene and stilbazole derivatives // *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 81–87 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-1-81-87>

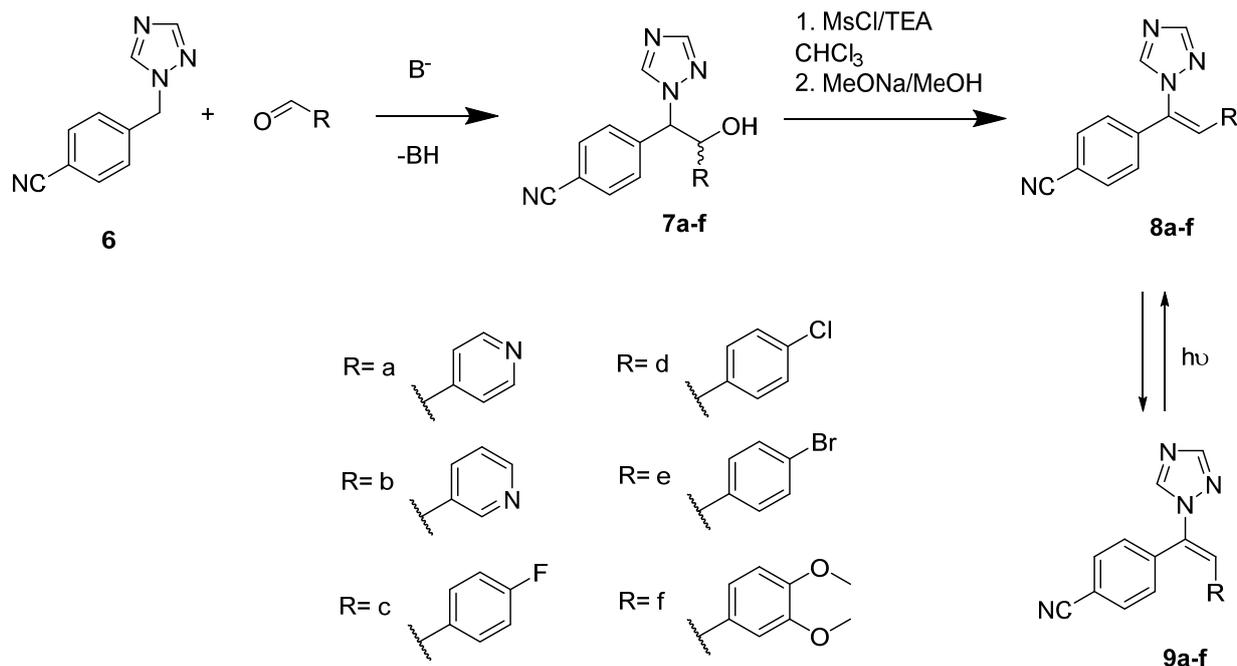
Введение. В настоящее время в антиэстрогенной терапии гормонозависимого рака молочной железы и некоторых заболеваний и состояний, связанных с функцией эстрогенов (задержка пубертатного созревания, прерывание беременности), широко применяются препараты третьего поколения ингибиторов ароматазы, одним из которых является «Летрозол» («Фемара», действующее вещество: 4-[(4-цианофенил)(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]бензонитрил, **1**) [1–7]. Действующее вещество препарата обратимо связывается с железом гема цитохрома P 450 ароматазы (19A1), ответственного за ароматизацию цикла A андрогенов в периферических тканях (жировая, мышечная), временно выключает фермент, снижая тем самым продукцию эстрогенов [2]. При низкой эффективной суточной дозе препарата (2,5 мг) достигается ингибирование 90–95 % негоннадной ароматазы [1]. Известен ряд структурных аналогов летрозола на основе азолов и *n*-цианобензола, сочлененных метиленовым звеном **2**, показавших *in vitro* высокую антиароматазную активность [2, 8, 9].



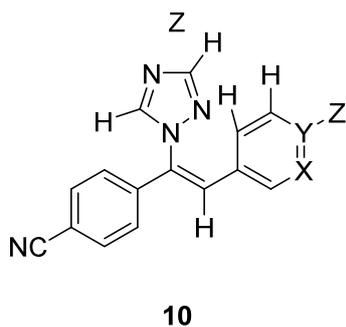
Другим эффективным подходом в антиэстрогенной терапии является применение конкурентных антагонистов эстрогенов. В частности, в качестве таковых используются производные стильбена (тамоксифен **3**, бопарестрол **4**, бриланестрант **5**) [10–12]. Учитывая высокую эффективность и широкий спектр препаратов обоих классов, применяемых в медицинской практике, представляется перспективным получение и исследование соединений двунаправленного действия, сочетающих в себе, с одной стороны, свойства ингибитора ароматазы, а с другой – конкурентного антагониста эстрогенов.

Опираясь на доступные данные [1–12] и взяв за базовую основу триазилилметилбензонитрил **6**, получены изомеры стильбенов и стильбазолов (**8**, **9**).

Результаты и их обсуждение. *Цис*-изомеры илиденовых производных триазилилметилбензонитрила **8 a–f** получены в рамках двухстадийной процедуры.



Генерируемый на первой стадии сильным основанием *in situ* (гидрид натрия или бутиллитий) из триазилилметилбензонитрила **6** карбанион присоединяется по карбонильной группе соответствующего ароматического альдегида с образованием диастереомерных спиртов **7 a–e** с выходами 24–68 %. Дегидратация полученных спиртов проводилась в условиях однокорешковой процедуры через соответствующе сульфозэфиры с последующим их элиминированием в присутствии метилата натрия с образованием преимущественно одного изомера, что указывает на механизм E2. Посредством спектроскопии ЯМР с эффектом Оверхаузера (NOESY) установлена корреляция протонов 3, 5 триазола с протонами β-ароматического кольца (при отсутствии корреляции протонов триазола с метиновым протоном) **10**. На основании данного факта изомерам **8** приписана Z-конфигурация.



Диметоксифенилтриазилилвинилбензонитрил **8 f** был получен в одну стадию по реакции Кнёвенагеля с использованием гидрида натрия в качестве основания. Вератровый альдегид конденсируется с карбанионом триазилилметилбензонитрила **6** с последующей спонтанной дегидратацией образующегося спирта в преимущественно Z-олефин. В случае прочих использованных альдегидов в аналогичных условиях компоненты реакционных смесей либо осмолются, либо дают сложную смесь побочных продуктов с малым содержанием целевых соединений.

Используя свойство фотоизомеризации стильбенов [13], были получены соответствующие E-изомеры **8 a–f**. Растворы исходных Z-изомеров в хлороформе экспонировали видимым светом при комнатной температуре до накопления соответствующего изомера в количестве 40–50 % от суммарной смеси. Получившуюся смесь *цис*- и *транс*-изомеров алкенов **8** и **9** разделяли дробной кристаллизацией, получая в индивидуальном виде соединения **9 a, d–f**.

Для смесей изомеров **8 b,c–9 b, c** провести разделение в препаративных количествах не удалось.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР были записаны на приборе Bruker Avance 500 (рабочая частота 500,13 МГц). За ходом реакций следили с помощью пластинок для тонкослойной хроматографии марки Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы Merck. Чистоту полученных продуктов контролировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с масс-детектором Agilent Triple Quad 6410. Колонка Zorbax Eclipse Plus C18 2,1×50 mm, 1,8 μm. Соотнесение *E*-, *Z*-изомеров полученных стилибенов и стилибазолов произведено с помощью ядерной спектроскопии с эффектом Оверхаузера (NOESY).

4-(2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил)бензонитрил 7 a. Навеску 2,14 г (11,6 ммоль) триазилилметилбензонитрила **3** растворяли в 85 мл сухого тетрагидрофурана в инертной атмосфере и охлаждали до –83 °С. Небольшими порциями при интенсивном перемешивании добавляли 4,84 мл 2,5 М раствора бутиллития в гексане, а затем 1,25 мл (13,3 ммоль) 4-пиридинкарбальдегида в 9 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при постепенном повышении температуры до комнатной. Получившийся раствор подкисляли до pH 7 раствором 6 М соляной кислоты и упаривали досуха под вакуумом. Остаток растворяли в 5 мл этанола и разбавляли 40 мл воды. Смесь оставляли при +5 °С на сутки. Выпавшие кристаллы (2,29 г, выход 68 %) отфильтровывали и промывали водой. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (д, 1H, J = 5,8 Гц), 8,35 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,76 (д, 2H, J = 8,3 Гц), 7,71 (д, 2H, J = 8,3 Гц), 7,31 (д, 2H, J = 5,8 Гц), 5,77 (д, 1H, J = 8,0 Гц), 5,57 (д, 1H, J = 8,0 Гц). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD) δ 152,83, 152,63, 150,09, 145,32, 142,66, 133,29, 131,29, 123,40, 119,42, 113,58, 74,43, 69,29. [M]⁺ 292,1. T_{пл} 193–195 °С.

Соединения **7 b–e** получали аналогично.

4-(2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил)бензонитрил 7b. Выход: 24 % (белый порошок). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (д, 1H, J = 1,9 Гц), 8,33 (дд, 1H, J₁ = 5,0 Гц, J₂ = 1,5 Гц), 8,32 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,79 (д, 2H, J = 8,4 Гц), 7,75 (д, 1H, J = 7,6 Гц), 7,70 (д, 2H, J = 8,1 Гц), 7,31–7,28 (м, 1H), 5,78 (д, 1H, J = 8,3 Гц), 5,57 (д, 1H, J = 8,3 Гц). ¹³C ЯМР (126 МГц, CD₃OD) δ 152,67, 149,76, 148,87, 145,28, 143,09, 138,94, 136,63, 133,32, 131,20, 125,08, 119,44, 113,56, 73,68, 69,52. [M]⁺ 292,1. T_{пл} 192–193 °С.

4-(2-(4-фтор)-2-гидрокси-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил)бензонитрил 7 c. Выход: 32 % (белый порошок). ¹H ЯМР (500 МГц, d6-DMCO) δ 8,41 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, 2H, J = 8,3 Гц), 7,78 (д, 2H, J = 8,3 Гц), 7,29 (м, 2H), 7,06 (т, 2H, J = 8,8 Гц), 6,00 (д, 1H, J = 4,94 Гц), 5,81 (д, 1H, J = 8,8 Гц), 5,43 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, d6-DMCO) δ 161,5 (д, аром. C-F), 151,61, 144,00, 142,95, 137,97, 132,07, 129,81, 128,65, 128,59, 118,67, 114,80, 114,63, 110,82, 72,89, 67,28. [M]⁺ 309,1. T_{пл} 213–214 °С.

4-(2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил)бензонитрил 7 d. Выход: 34 % (белый порошок). ¹H ЯМР (500 МГц, d6-DMCO) δ 8,42 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (д, 2H, J = 8,4 Гц), 7,77 (д, 2H, J = 8,4 Гц), 7,31–7,26 (м, 4H), 6,05 (д, 1H, J = 4,7 Гц), 5,82 (д, 1H, J = 8,6 Гц), 5,45–5,42 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, d6-DMCO) δ 151,65, 144,03, 142,81, 140,76, 132,15, 132,09, 129,81, 128,50, 127,93, 118,65, 110,85, 72,89, 67,10. [M]⁺ 325,0. T_{пл} 229–232 °С.

4-(2-(4-бромфенил)-2-гидрокси-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этил)бензонитрил 7 e. Выход: 24 % (белый порошок). ¹H ЯМР (500 МГц, d6-DMCO) δ 8,42 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (д, 2H, J = 8,2 Гц), 7,78 (д, 2H, J = 8,2), 7,41 (д, 2H, J = 8,2 Гц), 7,21 (д, 2H, J = 8,2 Гц), 6,06 (д, 1H, J = 5,0 Гц), 5,82 (д, 1H, J = 8,9 Гц), 5,42 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, d6-DMCO) δ 151,65, 144,03, 142,80, 141,18, 132,09, 130,84, 129,81, 128,86, 120,76, 118,64, 110,86, 72,95, 67,04. [M]⁺ 369,0. T_{пл} 220–221 °С.

(Z)-4-(2-(пиридин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 8 a. К суспензии 0,92 г (3,2 ммоль) пиридинилгидрокситриазилилэтилбензонитрила **7 a** в 60 мл хлороформа при интенсивном перемешивании добавляли 2 мл триэтиламина. Смесь охлаждали до +5 °С, добавляли 0,37 мл (4,8 ммоль) метансульфохлорида и перемешивали 15 мин при постепенном повышении температуры до комнатной. Полученный раствор промывали 1 %-ным водным раствором аммиака, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток растворяли в 20 мл метанола и при интенсивном перемешивании вносили 0,25 г (4,8 ммоль) метилата натрия. Смесь перемешивали 10 мин, затем растворитель упаривали, остаток разбавляли водой и экстрагировали продукт 3×10 мл

хлороформа. Экстракт сушили над сульфатом натрия, хлороформ упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Получили бурые игольчатые кристаллы (0,80 г, выход: 92 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3+TMS) δ 8,54 (д, 2H, $J = 6,1$ Гц), 8,25 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,72 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,37 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,18 (с, 1H), 6,73 (д, 2H, $J = 5,8$ Гц). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3+TMS) δ 153,59, 150,67, 145,12, 140,04, 139,41, 136,76, 132,78, 126,90, 126,62, 122,52, 118,01, 113,82. $[M]^+$ 274,1. $T_{\text{пл}}$ 173–174 °С.

Соединения **8 b–e** получали аналогично.

(Z)-4-(2-(пиридин-3-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 8 b. Выход: 78 % (бурые игольчатые кристаллы). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3+TMS) δ 8,53–8,52 (м, 1H), 8,38 (д, 1H, $J = 2,1$ Гц), 8,26 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,71 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,35 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,27 (с, 1H), 7,19–7,17 (дд, 1H, $J_1 = 6,5$ Гц, $J_2 = 3,5$ Гц), 6,92–6,89 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3+TMS) δ 153,64, 150,53, 150,34, 144,97, 139,78, 135,16, 134,77, 132,76, 128,80, 126,51, 126,11, 123,76, 118,10, 113,40. $[M]^+$ 274,1. $T_{\text{пл}}$ 148–150 °С.

(Z)-4-(2-(4-фторфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 8 c. Выход 90 % (белый порошок). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3+TMS) δ 8,24 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,68 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,32 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,25 (с, 1H), 6,97 (м, 2H), 6,85 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3+TMS) δ 164,11, 162,11, 153,46, 145,17, 140,27, 132,93, 132,67, 130,84, 130,77, 128,68, 126,27, 118,25, 116,39, 116,22, 112,88. $[M]^+$ 291,0. $T_{\text{пл}}$ 145–146 °С.

(Z)-4-(2-(4-хлорфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 8 d. Выход: 96 % (белый порошок). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3+TMS) δ 8,24 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,32 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,25 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц), 7,23 (с, 1H), 6,79 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц). ЯМР (126 МГц, CDCl_3+TMS) δ 153,46, 145,17, 140,10, 135,67, 133,59, 132,68, 131,07, 129,99, 129,37, 128,47, 126,37, 118,21, 113,00. $[M]^+$ 307,0. $T_{\text{пл}}$ 142–148 °С.

(Z)-4-(2-(4-бромфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 8 e. Выход 95 % (белый порошок). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3+TMS) δ 8,24 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,41 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,32 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,21 (с, 1H), 6,72 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3+TMS) δ 153,47, 145,16, 140,09, 133,68, 132,69, 132,33, 131,51, 130,18, 128,51, 126,38, 123,99, 118,21, 113,03. $[M]^+$ 351,0. $T_{\text{пл}}$ 162–164 °С.

(E)-4-(2-(пиридин-4-ил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 9 a. Получали фотоизомеризацией соответствующего *Z*-изомера с последующей дробной кристаллизацией смеси олефинов **8** и **9**. Для этого раствор пиридинилтриазолилвинилбензонитрила **8 a** подвергали воздействию видимого света до образования эквимольной смеси *E*- и *Z*-изомеров (около 2 месяцев). Затем изомеры последовательно кристаллизовали из этанола. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,61 (д, 2H, $J = 6,9$ Гц), 8,55 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,93 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,70 (с, 1H), 7,67 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,63 (д, 2H, $J = 6,9$ Гц). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD) δ 153,92, 153,83, 145,99, 143,21, 142,89, 136,58, 134,86, 132,68, 128,00, 118,83, 118,31, 116,31. $[M]^+$ 274,1.

Соединения **9 d–f** получали аналогично.

(E)-4-(2-(4-хлорфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 9 d. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3+TMS) δ 8,08 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,73 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,44 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 7,27 (с, 1H), 7,20 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц), 6,97 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3+TMS) δ 152,66, 142,74, 137,47, 134,52, 133,93, 133,12, 131,64, 130,99, 130,61, 128,97, 122,90, 117,88, 113,96. $[M]^+$ 307,0. $T_{\text{пл}}$ 149–151 °С.

(E)-4-(2-(4-бромфенил)-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 9 e. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3+TMS) δ 8,08 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,73 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 7,44 (д, 2H, $J = 8,2$ Гц), 7,35 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц), 7,25 (с, 1H), 6,91 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3+TMS) δ 152,66, 142,73, 137,44, 133,98, 133,13, 132,10, 131,93, 130,97, 130,85, 122,91, 122,75, 117,86, 113,98. $[M]^+$ 351,0. $T_{\text{пл}}$ 156–157 °С.

(E)-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-(1P-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 9 f. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3+TMS) δ 8,11 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,72 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц), 7,49 (д, 2H, $J = 8,2$ Гц), 7,21 (с, 1H), 6,73 (д, 1H, $J = 8,3$ Гц), 6,69 (дд, 1H, $J_1 = 8,3$ Гц, $J_2 = 2$ Гц), 6,51 (д, 1H, $J = 1,8$ Гц), 3,87 (с, 3H), 3,59 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3+TMS) δ 152,51, 149,50, 148,67, 142,64, 138,42, 132,94, 131,84, 131,13, 125,61, 124,56, 123,06, 118,01, 113,37, 111,91, 111,03, 55,86, 55,48. $[M]^+$ 333,1. $T_{\text{пл}}$ 169–171 °С.

(Z)-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-(1P-1,2,4-триазол-1-ил)винил)бензонитрил 8 f. Навеску 0,38 г (16,2 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл тетрагидрофурана перемешивали при комнатной температуре в течение часа с 1,00 г (5,4 ммоль) триазолилметилбензонитрила **6**. Затем в течение 4 ч к полученной смеси добавляли 1,79 г (10,8 ммоль) вератрового альдегида в 15 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь нейтрализовали 0,1 М HCl до pH 7, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали избыток альдегида эфиром (5 мл). Продукт экстрагировали 4×5 мл хлористого метилена. Экстракт сушили над сульфатом натрия, растворитель упаривали. Получали быстро кристаллизующееся масло, растворяли его в 4 мл кипящего этанола, полученный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы (0,50 г, выход: 28 %) отфильтровывали, промывали этанолом и высушили. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃+TMS) δ 8,28 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,66 (д, 2H, J = 8,8 Гц), 7,29 (д, 2H, J = 8,8 Гц), 7,26 (с, 1H), 6,79 (д, 1H, J = 8,3 Гц), 6,66–6,64 (дд, 1H, J₁ = 8,3 Гц, J₂ = 1,9 Гц), 6,08 (д, 1H, J = 2,2 Гц), 3,88 (с, 3H), 3,64 (с, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃+TMS) δ 153,35, 150,46, 149,05, 145,46, 140,64, 132,63, 130,85, 130,12, 125,79, 125,26, 123,62, 118,41, 112,26, 111,09, 110,22, 55,90, 55,57. [M⁺] 333,1. T_{пл} 203–204 °C.

Список использованных источников

1. Pietras, R. J. Biologic Basis of Sequential and Combination Therapies for Hormone-Responsive Breast Cancer / R. J. Pietras // *Oncol.* – 2006. – Vol. 11. – P. 704–717. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-7-704>
2. Structure-activity relationships and binding model of novel aromatase inhibitors / M. Lang [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 1993. – Vol. 44. – P. 421–428. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(93\)90245-R](https://doi.org/10.1016/0960-0760(93)90245-R)
3. Chiral aromatase and dual aromatase-steroid sulfatase inhibitors from the letrozole template: synthesis, absolute configuration, and in vitro activity / P. M. Wood [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, N 14. – P. 4226–4238. <https://doi.org/10.1021/jm800168s>
4. Dattani, T. M. Letrozole: a new treatment for delayed puberty in boys? / Mehul T. Dattani // *Lancet Child Adolesc. Health.* – 2019. – Vol. 3, N 2. – P. 60–62. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30405-X)
5. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer / G. N. Hortobagyi [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29, Iss. 7. – P. 1541–1547. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>
6. Letrozole pretreatment prior to medical termination of pregnancy: a systematic review / Christopher M. Nash [et al.] // *Contraception.* – 2018. – Vol. 97, N 6. – P. 504–509. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.11.003>
7. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / Eleftherios P. Mamounas [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 20, N 1. – P. 88–99. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30621-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30621-1)
8. Chiral Aromatase and Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors from the Letrozole / Paul M. Wood [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 4226–4238. <https://doi.org/10.1021/jm800168s>
9. Highly Potent First Examples of Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors based on a Biphenyl Template / L. W. Lawrence Woo [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 2155–2170. <https://doi.org/10.1021/jm901705h>
10. Pharmacokinetics of Selective Estrogen Receptor Modulators / Karla C. Morello [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2003. – Vol. 42, N 4. – P. 361–372. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00004>
11. Elks, J. Dictionary of Drugs / J. Elks, C. R. Ganellin. – Springer Science+Business Media, 1990. – XXXVI, 2062. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2085-3>
12. Identification of GDC-0810 (ARN-810), an Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradator (SERD) that Demonstrates Robust Activity in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Xenografts / Andiliy Lai [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58, N 12. – P. 4888–4904. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00054>
13. Waldeck, D. H. Photoisomerization Dynamics of Stilbenes / D. H. Waldeck // *Chem. Rev.* – 1991. – Vol. 91, N 3. – P. 415–436. <https://doi.org/10.1021/cr00003a007>

References

1. Pietras R. J. Biologic Basis of Sequential and Combination Therapies for Hormone-Responsive Breast Cancer. *The Oncologist*, 2006, vol. 11, pp. 704–717. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-7-704>
2. Lang M., Batzl Ch., Furet P., Bowman R., Häusler A., Bhatnagar A. S. Structure-activity relationships and binding model of novel aromatase inhibitors. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1993, vol. 44, pp. 421–428. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(93\)90245-R](https://doi.org/10.1016/0960-0760(93)90245-R)
3. Wood P. M., Woo L. W., Labrosse J. R., Trusselle M. N., Abbate S., Longhi G., Castiglioni E., Lebon F., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. Chiral aromatase and dual aromatase-steroid sulfatase inhibitors from the letrozole template: synthesis, absolute configuration, and in vitro activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 51, no. 14, pp. 4226–4238. <https://doi.org/10.1021/jm800168s>

4. Dattani Mehul. Letrozole: a new treatment for delayed puberty in boys? *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2019, vol. 3, no. 2, pp. 60–62. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30405-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30405-X)
5. Hortobagyi G. N., Stemmer S. M., Burris H. A., Yap Y. S., Sonke G. S., Paluch-Shimon S., Campone M., Petrakova K., Blackwell K. L., Winer E. P., Janni W., Verma S., Conte P., Arteaga C. L., Cameron D. A., Mondal S., Su F., Miller M., Elmeliogy M., Germa C., O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*, 2018, vol. 29, no. 7, pp. 1541–1547. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>
6. Nash C. M., Philp L., Shah P., Murphy K. E. Letrozole pretreatment prior to medical termination of pregnancy: a systematic review. *Contraception*. 2018, vol. 97, no. 6, pp. 504–509. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.11.003>
7. Mamounas E. P., Bandos H., Lembersky B. C., Jeong J. H., Geyer C. E. Jr., Rastogi P., Fehrenbacher L., Graham M. L., Chia S. K., Brufsky A. M., Walshe J. M., Soori G. S., Dakhil S. R., Seay T. E., Wade J. L.^{3rd}, McCarron E. C., Paik S., Swain S. M., Wickerham D. L., Wolmark N. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018, vol. 20, no. 1, pp. 88–99. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30621-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30621-1)
8. Wood P. M., Woo L. W., Labrosse J. R., Trusselle M. N., Abbate S., Longhi G., Castiglioni E., Lebon F., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. Chiral Aromatase and Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors from the Letrozole. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008, vol. 51, pp. 4226–4238. <https://doi.org/10.1021/jm800168s>
9. Woo L. W., Jackson T., Putey A., Cozier G., Leonard P., Acharya K. R., Chander S. K., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. Highly Potent First Examples of Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors based on a Biphenyl Template. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, vol. 53, pp. 2155–2170. <https://doi.org/10.1021/jm901705h>
10. Morello K. C., Wurz G. T., DeGregorio M. W., Pharmacokinetics of Selective Estrogen Receptor. *Clinical Pharmacokinetics*, 2003, vol. 42, no. 4, pp. 361–372. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00004>
11. Elks J., Ganellin C. R. *Dictionary of Drugs*. Springer Science+Business Media, 1990, XXXVI, 2062. <https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2085-3>
12. Lai A., Kahraman M., Govek S., Nagasawa J., Bonnefous C., Julien J., Douglas K., Sensintaffar J., Lu N., Lee K. J., Aparicio A., Kaufman J., Qian J., Shao G., Prudente R., Moon M. J., Joseph J. D., Darimont B., Brigham D., Grillot K., Heyman R., Rix P. J., Hager J. H., Smith N. D., Identification of GDC-0810 (ARN-810), an Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradator (SERD) that Demonstrates Robust Activity in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 58, no. 12, pp. 4888–4904. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00054>
13. Waldeck D. H. Photoisomerization Dynamics of Stilbenes. *Chemical Reviews*, 1991, vol. 91, no. 3, pp. 415–436. <https://doi.org/10.1021/cr00003a007>

Информация об авторах

Адамчык Сергей В. – науч. сотрудник. Институт биоорганической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. акад. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sergey.adamchik@gmail.com

Михальчук Александр Леонидович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. акад. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lipmal@iboch.by

Information about the authors

Siarhei V. Adamchik – Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Cuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sergey.adamchik@gmail.com

Alexander L. Michal'chuk – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Cuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lipmal@iboch.by