

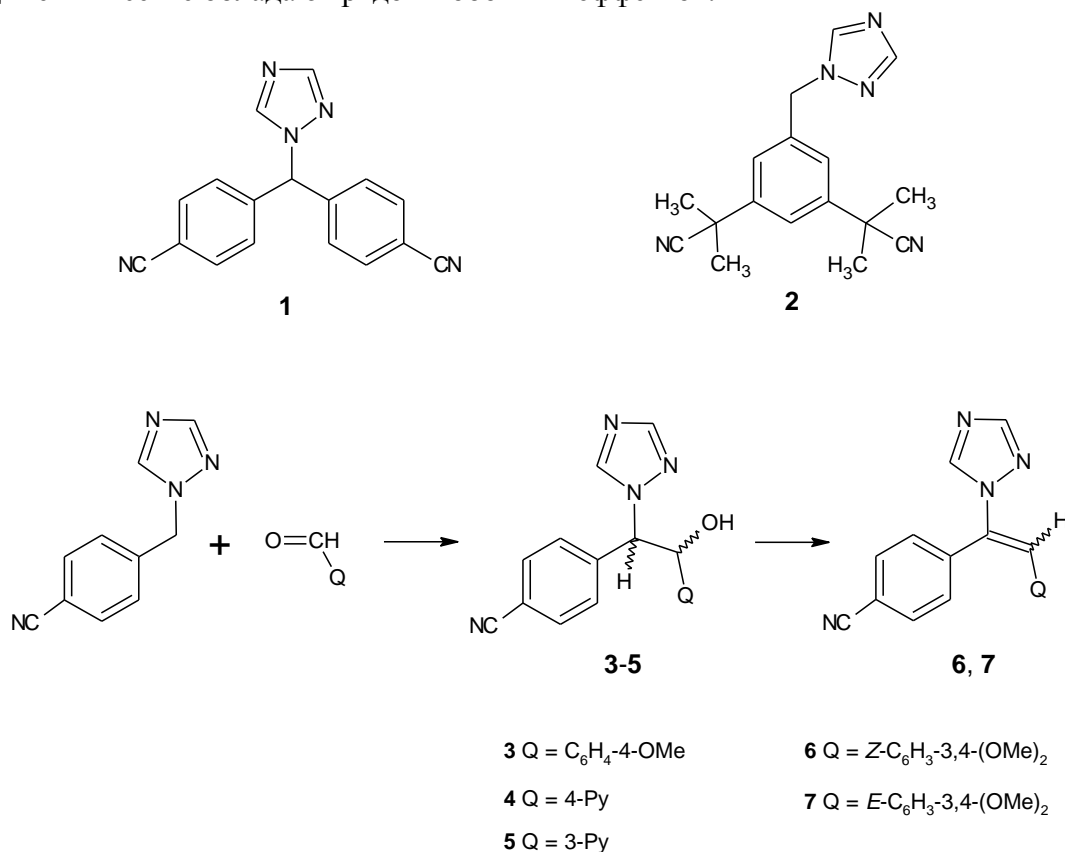
НОВЫЕ ТРИАЗОЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ

Рогова О.А., Адамчик С.В., Михальчук А.Л., Иванчик А.В., Сушко Т.А.,
Янцевич А.В., Кисель М.А

Институт биоорганической химии НАН Беларуси
220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2
E-mail: kisel@iboch.bas-net.by

Введение. Основной причиной развития гормонзависимого рака молочной железы (РМЖ) у женщин в постменопаузе является синтез эстрогенов периферическими тканями и опухолевыми клетками. Лимитирующая стадия биосинтеза эстрогенов — ароматизация цикла А андрогенов, сопровождаемая отщеплением С-19 метильной группы и катализируемая ферментом ароматазой (КФ 1.14.14.1). Ароматаза (цитохром P450 19A1, CYP19A1) является интегральным эндоплазматическим гемопротееином, состоящим из 503 аминокислотных остатков [1]. Механизм реакции, катализируемой ароматазой, заключается в трех последовательных гидроксировании С-19 метильной группы андрогенов, в результате которых происходит отщепление формиата и ароматизация А-цикла стероида [2].

В медицине для терапии гормонзависимого РМЖ применяются ингибиторы ароматазы (ИА). В эстроген-зависимых злокачественных новообразованиях эстрогены выступают в роли факторов роста и развития опухоли. ИА, подавляя синтез и, как следствие, снижая уровень эстрогенов, препятствуют развитию РМЖ [3]. Среди лекарственных средств (ЛС), применяемых для терапии гормонзависимого РМЖ выделяют три поколения ИА [4]. Недостатком представителей ЛС первых двух поколений (аминоглутетимид, фадрозол, форместан) является недостаточная селективность действия — кроме ароматазы они ингибируют ряд других ферментов. Третье поколение ИА (летрозол **1**, анастрозол **2**, экземестан) характеризуется большей специфичностью и активностью, однако данные соединения все же обладают рядом побочных эффектов.



Постановка задачи. Использование ИА (летрозол **1**, анастрозол **2**) в профилактике и лечении РМЖ позволяет существенно снизить уровень циркулирующих в крови эстрогенов (эстрона, эстрадиола). Цель наших исследований заключалась в синтезе и изучении свойств новых триазольных ИА, структурно подобных летрозолу и анастрозолу.

Анализ структуры используемых и исследуемых ИА и сравнение соответствующих им констант полуингибирования (IC_{50}), позволили осуществить выбор соединений для синтеза и изучения их эффективности связывания и ингибирующей активности. Выбранные в качестве объектов исследования соединения представляют собой продукты конденсации триазолилметилбензонитрила с альдегидами (анисовый, вератровый, 3- и 4-пиридинкарбальдегиды). В результате взаимодействия анисового, 3- и 4-пиридинкарбальдегидов с триазолилметилбензонитрилом получены спирты **3-5**. В случае вератрового альдегида продуктом реакции является олефин **6**, выделить соответствующий спирт не удалось, вследствие легкой его дегидратации. При этом было установлено, что в ходе реакции образуется только *Z*-изомер олефина **6**, который под действием света обратимо изомеризуется в *E*-изомер **7**.

Методы исследования. В качестве критерия для оценки перспективности применения новых соединений в качестве ИА выбрали константу диссоциации комплекса ароматаза-лиганд. В экспериментах использовали препарат высокоочищенной рекомбинантной ароматазы человека, синтезированной в клетках *E. coli* и очищенной с использованием металоаффинной хроматографии. Константы диссоциации комплекса определяли методом разностной спектрофотометрии. Для этого концентрационную зависимость оптической плотности при длине волны 425 нм аппроксимировали уравнением для прочного связывания.

Результаты. Полученные результаты приведены в Таблице 1. Как следует из значений K_d , среди полученных веществ наибольшей способностью связываться с ароматазой обладает производное **7**. Для данного соединения константа диссоциации сопоставима с таковой для лучших современных ИА – летрозола **1** и анастрозола **2**, применяющихся в лечебной практике. Эффективность связывания с ароматазой производных **3-5** на 1-3 порядка меньше, чем для летрозола и анастрозола. Для *Z*-изомера олефина **6** данных по связыванию с ароматазой получить не удалось по причине исключительно низкой его растворимости.

Таблица 1. Константы диссоциации комплексов исследуемых веществ с ароматазой.

Вещество		K_d , мкМ
1	Летрозол	0,00303
2	Анастрозол	0,0153
3	4-(2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)этил)-бензонитрил	0,159
4	4-(2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)этил)-бензонитрил	0,885
5	4-(2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)этил)-бензонитрил	2,29
6	(<i>Z</i>)-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)винил)-бензонитрил	–
7	(<i>E</i>)-4-(2-(3,4-диметоксифенил)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)винил)-бензонитрил	0,00271

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований по поиску новых ИА в ряду триазольных производных структурно подобных летрозолу.

Літэратура

1. *Ghosh, D.* Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase / D. Ghosh, J. Griswold, M. Erman, W. Pangborn // *Nature*. 2009. V. 457. P. 219-223.
2. *Brueggemeier, R. W.* Aromatase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer / R. W. Brueggemeier, J. C. Hackett, E. S. Diaz-Cruz // *Endocr. Rev.* 2005. V.26. №3. P. 331-345.
3. *Brodie A. M. H.* Aromatase inhibitors and their application in breast cancer treatment / A. M. H. Brodie, V. C. O. Njar // *Steroids*. 2000. V. 65. P. 171-179.
4. *Miller, W. R.* Aromatase Inhibition and Breast Cancer / W. R. Miller, R. J. Santen. United Kingdom: Marcel Dekker, Inc., 2001. P. 29-50.

NEW AROMATASE INHIBITORS

A. Rohava, S. Adamchik, A. Mihal'chuk, A. Ivanchik, T. Sushko, A. Yantsevich, M. Kisel

Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences, Belarus
220141 Minsk, Kuprevicha str., 5/2
E-mail: kisel@iboch.bas-net.by

AROMATASE, AROMATASE INHIBITORS, TRIAZOLE DERIVATIVES, BREAST CANCER, ESTROGENS

Nowadays aromatase inhibitors are widely used for the treatment of hormone responsible breast cancer. In the current work we describe the synthesis of novel triazole aromatase inhibitors – products of triazolymethylbenzotrile reaction with aromatic aldehydes (anisic, veratric, pyridine-4-carbaldehyde and pyridine-3-carbaldehyde). Dissociation constants of aromatase-ligand complex were measured for synthesized substances as well as for known aromatase inhibitors (letrozol, anastrozole). In terms of the experimental results we could conclude that aromatase-binding efficiency of 4-[(*E*)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethenyl]benzotrile is comparable to that of known aromatase inhibitors — letrozole and anastrozole which are widely used in medical practice.