АГЛЯДЫ

УДК 547.853.3+577.29+616-006.04

А. В. ФАРИНА, Е. Н. КАЛИНИЧЕНКО

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНГИБИТОРОВ BCR-ABL ТИРОЗИНКИНАЗЫ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,
e-mail: kalinichenko@iboch.bas-net.by

Эффективность лечения хронического миелолейкоза существенно повысилась после введения в клиническую практику иматиниба – селективного ингибитора BCR-ABL тирозинкиназы. Описаны история разработки иматиниба, методы его синтеза и направления дальнейшей оптимизации структуры.
Ключевые слова: иматиниб, ингибиторы тирозинкиназы, хронический миелоидный лейкоз.

A. V. FARINA, E. N. KALINICHENKO

DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF BCR-ABL TYROSINE KINASE INHIBITORS USED FOR CHRONIC MYELOGENOUS LEUCEMIA TREATMENT

Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus,
e-mail: kalinichenko@iboch.bas-net.by

Imatinib, a selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor has significantly improved efficacy of chronic myelogenous leukemia treatment. This review focuses on discovery and development of imatinib, methods of its synthesis and further structure optimization opportunities.
Keywords: imatinib, tyrosine kinase inhibitors, chronic myelogenous leukemia.

Введение. ***Хронический миелоидный лейкоз*** (ХМЛ) – гемопоэтическое клональное заболевание, основным проявлением которого является неконтролируемое деление зрелых гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) и их предшественников [1]. При этом интенсивный рост числа лейкемических клеток обусловлен как их избыточной пролиферацией, так и нарушением программы апоптоза [2]. Данный вид лейкоза составляет свыше 10% всех лейкемических заболеваний. Заболеваемость находится в пределах от 1 до 2 больных на 100 тысяч населения. Болезнь в основном поражает людей пожилого возраста, 10% случаев ХМЛ приходится на детей в возрасте от 5 до 20 лет. Риск развития заболевания у мужчин в ~1,5 раза выше, чем у женщин [3].

Биологические аспекты ХМЛ. ХМЛ является одним из первых заболеваний, для которого удалось установить связь между конкретной генетической аномалией и развитием рака у человека. В 1960 г. было обнаружено наличие специфической короткой хромосомы в неопластических клетках у двух пациентов больных ХМЛ [4]. Последующие исследования подтвердили, что такая хромосома является характерной для подавляющего большинства людей с данным заболеванием [5]. Впоследствии данная хромосома получила название «Филадельфийская», по названию места своего открытия.

Позже было установлено, что Филадельфийская хромосома является продуктом реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 [6]. В результате такой транслокации ген ABL1 (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) хромосомы 9 объединяется с участком BCR (breakpoint cluster region) хромосомы 22. Это приводит к образованию смешанного BCR-ABL

© Фарина А. В., Калиниченко Е. Н., 2016

гена, который в свою очередь кодирует синтез особого химерного белка. Именно биологическая активность BCR-ABL белков играет ключевую роль в возникновении и развитии ХМЛ.

Функционально BCR-ABL протеины являются мутантными тирозикиназами с крайне высокой и неконтролируемой киназной активностью [7]. Как следствие, в BCR-ABL-измененных клетках происходят множественные нарушения передачи межклеточных сигналов, результатом которых являются: избыточная пролиферация лейкемических клеток, нарушение программы апоптоза, подавление биологической функции факторов роста, появление других генетических аномалий, изменение структуры клеточного матрикса и нарушение механизмов репарации ДНК [8].

Следует отметить, что у незначительного числа пациентов с симптомами, аналогичными симптомам ХМЛ, экспрессии BCR-ABL гена не наблюдается [9]. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения определяет ХМЛ именно как BCR-ABL опосредованное заболевание, в то время как остальные заболевания определены как «не классифицируемый миелопролиферативный синдром».

Клиническая картина заболевания. Как правило, ХМЛ имеет три стадии развития: хроническая фаза, фаза акселерации, бластный криз. Болезнь начинается с хронической фазы, которая характеризуется ростом количества лейкоцитов, иногда тромбоцитов [10]. В 90% случаев ХМЛ диагностируют в хронической фазе на основании результатов общего анализа крови [11]. На этой стадии болезнь часто протекает бессимптомно, либо имеет легкую симптоматику в виде общего недомогания, потери веса, повышенной восприимчивости к инфекциям [12]. Длительность хронической фазы составляет в среднем 4–5 лет.

Примерно у двух третьих больных ХМЛ хроническая фаза переходит в промежуточную фазу акселерации, в которой происходит дальнейшее увеличение количества миелобластов и базофилов в костном мозге и в крови [13]. Далее болезнь резко прогрессирует в терминальную стадию бластного криза, клинически подобную острому лейкозу, при которой количество лейкемических клеток становится критическим. Медиана выживаемости в стадии бластного криза в отсутствие лечения составляет около 3 месяцев [14].

Методы лечения ХМЛ. Следует отметить, что в общем случае терапевтические подходы, применяемые для лечения ХМЛ, во многом зависят от возраста больного и степени развития заболевания [15]. Исторически первым препаратом для лечения ХМЛ был бусульфан – алкилирующий агент, основное терапевтическое действие которого заключалось в цитотоксическом воздействии на лейкемические клетки, часто на фоне серьезных побочных эффектов. Позднее бусульфан был заменен на гидроксимочевину – ингибитор рибонуклеотид редуктазы, обладающий более быстрым терапевтическим действием и имеющий более благоприятный профиль токсичности. В целом оба этих вещества имеют низкую эффективность и больше подходят для кратковременного гематологического контроля. Цитогенетические ответы при данном типе терапии крайне редки, болезнь неизменно прогрессирует в фазу акселерации [16].

Первым препаратом, который позволил с приемлемой частотой получать цитогенетический ответ на терапию, стал интерферон-альфа, введенный в клиническую практику в конце 1980-х годов [17]. В первых исследованиях терапевтической эффективности интерферона-альфа частота полного цитогенетического ответа составила 20–25% [18]. Впоследствии было показано, что общая 10-летняя выживаемость больных при терапии интерфероном строго коррелирует с частотой цитогенетического ответа [19]. Дальнейшие исследования продемонстрировали более высокую эффективность интерферона-альфа в комбинации с цитарабином [20]. Механизм действия интерферона-альфа в случае ХМЛ является комплексным. Интерферон-альфа стимулирует дифференциацию гематопоэтических клеток, оказывает антипролиферативный и ангиогенный эффект, активирует эффекторные клетки имунной системы, индуцирует апоптоз лейкемических клеток. Специфика терапевтического воздействия интерферона дает предпосылки для изучения совместного применения интерферона в комбинациях с ингибиторами тирозинкиназ. По некоторым данным, такой подход увеличивает вероятность полного ответа на терапию вместе с увеличением рисков развития серьезных осложнений, связанных с возрастанием побочных эффектов [21].

Эффективность лечения ХМЛ существенно увеличилась с введением в клиническую практику ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы. Первым препаратом данного типа стал иматиниб.

В 2001 г. иматиниб был одобрен FDA (Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency) для лечения ХМЛ в поздних стадиях заболевания, а также в хронической фазе при неэффективности предшествующей терапии интерфероном-альфа [22]; в 2002 г. – в качестве препарата первой линии терапии ХМЛ [23].

Эффективность иматиниба изучалась в рамках масштабных международных клинических исследований IRIS (The International Randomized Study of Interferon and STI571). Данные IRIS продемонстрировали более высокую эффективность и более благоприятный профиль безопасности иматиниба по сравнению с интерфероном-альфа в комбинации с цитарабином. Величина полного цитогенетического ответа при лечении в хронической фазе в случае иматиниба составила 81% (32% для интерферона-альфа) [24]. По результатам 8-летнего наблюдения больных, принимающих иматиниб, общая выживаемость составила 85% (93% при учете только смертей, связанных с ХМЛ). Вероятность перехода в фазу акселерации и/или бластного криза в период с 4-го по 8-й год наблюдения составила, %: 0,9, 0,5, 0, 0, 0,4 соответственно [25]. Анализ данных 1569 больных ХМЛ, наблюдаемых с 1965 г., показал существенное увеличение выживаемости пациентов после введения в клиническую практику иматиниба. Так, 8-летняя выживаемость больных в период с 2001 по 2012 г. достигла 87% , в то время как аналогичные показатели были следующими: 65% – в период 1991–2001 гг., менее 15% – 1965–1975 гг. [26].

Важной особенностью иматиниба является его достаточно высокая эффективность на поздних стадиях заболевания, хотя следует отметить, что улучшение состояния пациентов на этих стадиях носит, как правило, временный характер. По результатам II фазы клинических исследований по оценке эффективности иматиниба в стадии акселерации и в стадии бластного криза частота полного гематологического ответа составила 37 и 15%, полного цитогенетического ответа – 19 и 7% соответственно [27, 28].

Несмотря на значительные успехи в лечении ХМЛ, связанные с применением иматиниба, в отношении данного лекарственного средства существует ряд ограничений, среди которых основными являются непереносимость препарата, а также возникновение первичной или вторичной резистентности. Согласно данным IRIS, 5% пациентов, принимавших иматиниб, прекратили лечение либо перешли на интерферон-альфа вследствие непереносимости иматиниба [29]. Резистентность (первичная либо вторичная) к препарату возникает у значительного числа больных. Так, при приеме иматиниба около 20–25% пациентов с впервые диагностированным ХМЛ не достигают полного гематологического ответа [30]. Кроме того, 20–25% пациентов с полным гематологическим или цитогенетическим ответом со временем теряют отклик на терапию [31]. В значительной степени проблему резистентности удалось решить при помощи ингибиторов тирозинкиназы второго (нилотиниб, дазатиниб) и третьего (понатиниб) поколений, которые продемонстрировали высокую эффективность в качестве препаратов второй, а впоследствии и первой линий терапии. При этом выбор того или иного ингибитора определяется спецификой конкретного пациента с учетом типа резистентности, а также профиля токсичности препарата [32].

В настоящее время использование ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы является стандартом лечения ХМЛ в соответствии с рекомендациями международных медицинских ассоциаций врачей [33].

Стоит отметить, что единственным методом, позволяющим полностью вылечить ХМЛ, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). При проведении алло-ТГСК в хронической стадии заболевания общая 3–5-летняя выживаемость составляет 40–80%, 10-летняя – 30–60%. При этом степень успешности операции зависит от многих факторов, таких как возраст пациента, стадия развития заболевания, степень соответствия донорского материала, качества проведения операции. Общий уровень смертности, связанный с трансплантацией, составляет по разным оценкам 5–50% [34]. В ходе масштабных клинических исследований было показано, что общая выживаемость больных ХМЛ в хронической фазе заболевания в случае алло-ТГСК ниже, чем при использовании современных ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы [35]. Тем не менее алло-ТГСК остается относительно эффективным методом лечения ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе, а также в случае неэффективности ингибиторов тирозинкиназы первого и/или второго поколения [36].

Селективные ингибиторы тирозинкиназы

История разработки иматиниба. После идентификации мутантной BCR-ABL тирозинкиназы, как основной причины патогенеза ХМЛ, поиск ингибиторов данного фермента стал крайне важной научной задачей. Согласно данным исследования 1992 года, на роль потенциальных ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы могли претендовать производные тирфостинов. Сообщалось, что тирфостины AG568, AG957 и AG1112 ряда эрбстатина способны конкурентно с АТФ (аденозинтрифосфатом) ингибировать BCR-ABL тирозинкиназу в наномолярных концентрациях, тем самым селективно подавляя рост лейкемических клеток. Авторы исследования предположили, что возможно дальнейшее повышение ингибирующей активности данных соединений при модификации структур. Тем не менее соединения данного типа в клинических исследованиях представлены не были [37].

Гербимицин – антибиотик, впервые выделенный из *Streptomyces hygroscopicus*, первоначально считался селективным ингибитором BCR-ABL тирозинкиназы. Однако впоследствии было показано, что механизм его действия основан на денатурации белка BCR-ABL, что негативно сказывается на общем метаболизме [38].

Ингибирующая активность в отношении тирозинкиназ была также обнаружена для некоторых низкомолекулярных соединений, таких как арилвиниламид, 2-оксиндол, гомофталимиды, бензотиазолин-2,2-диоксиды, катехолы, бензопирароны. Однако все эти соединения обладали либо низкой эффективностью, либо ограниченной селективностью в отношении протеинкиназ [39].

Наиболее успешным оказался проект по поиску селективных ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы, основанный на скрининге производных 2-фениламинопиримидина (2-ФАП). В середине 1980-х годов было обнаружено, что 2-ФАП способен ингибировать протеинкиназы в наномолярных концентрациях. Несмотря на изначальную низкую активность и плохую селективность в отношении разных классов протеинкиназ, 2-ФАП стал исходным соединением для последующего скрининга [40]. Ключевые этапы разработки и оптимизации иматиниба, исходя из структуры исходного 2-ФАП, представлены на рис. 1. На первом этапе было обнаружено, что введение пиридильной группы в пиримидиновое кольцо 2-ФАП резко увеличивает ингибирующую активность полученного соединения в отношении протеинкиназ. Дальнейшее присоединение к фенильному кольцу бензамидного фрагмента позволило существенно повысить активность в отношении тирозинкиназ. Ключевым моментом стало введение в центральное бензольное кольцо метильной группы. Данная простая структурная модификация позволила резко дифференцировать активность соединения по отношению к различным классам протеинкиназ: в то время как активность в отношении тирозикиназ возросла, степень ингибирования протеинкиназы-С

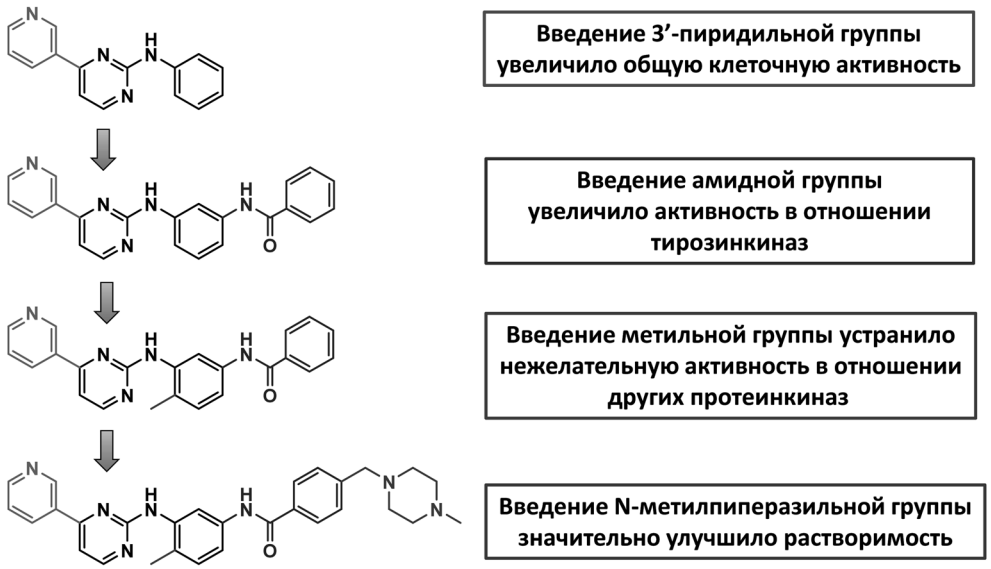


Рис. 1. Основные этапы разработки и оптимизации структуры иматиниба

катастрофически снизилась. Таким образом, удалось добиться крайне высокой степени селективности потенциального лекарственного средства по отношению к выбранной биологической мишени – BCR-ABL тирозинкиназе [41].

Однако на данном этапе было обнаружено, что полученная структура имеет существенные недостатки, связанные с плохой растворимостью и, как следствие, недостаточной биодоступностью, ограничивающие ее применение в качестве лекарственного препарата. Для улучшения фармакологических свойств в молекулу был введен метилпиперазильный фрагмент с использованием углеродного линкера для предотвращения возможных мутагенных эффектов производных анилина, образующихся в результате биологической деградации лекарственного средства. Полученное в конечном итоге соединение получило название *иматиниб*, кодовое название STI571, торговая марка Glivec.

Фармакологический профиль иматиниба. Исследования биологической активности иматиниба показали высокую активность данного соединения по отношению ко всем тирозинкиназам ABL-типа, включая клеточную ABL, v-ABL и BCR-ABL. В то же время иматиниб оказался неактивен в отношении серин/треонин киназ, рецептора эпидермального фактора роста (EGF), проявил слабую либо ничтожную степень ингибирования рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-R1/VEGF-R2), рецептора фактора роста фибробластов (FGF-R1) и нерецепторных тирозинкиназ семейства SRC (FGR, LYN, LCK). Профиль ингибирования иматинибом различных тирозинкиназ представлен в табл. 1 [42]. Данные по ингибированию отдельных ферментов хорошо коррелируют с данными исследований по изучению биологической активности иматниба на различных клеточных линиях. В экспериментах на клетках, где наблюдается экспрессия постоянно активных форм ABL-тирозикиназ, значение концентрации, при которой наблюдалось 50%-ное снижение активности фермента оказалось равным 0,1–0,35 нмоль.

Таблица 1. **Ингибирующая активность иматиниба в отношении различных классов протеинкиназ**

Фермент	IC50, нмоль	Фермент	IC50 нмоль
c-ABL	0,2	EGF-R	>100
v-ABL	0,038	Инсулиновый рецептор	>10
P210 BCR-ABL	0,025	IGF-IR	>10
P185 BCR-ABL	0,025	FGF-R1	31,2
TEL-ABL	Не определена	VEGF-R2 (KDR)	10,7
PDGF-R	0,38	VEGF-R1 (FLT–1)	19,5
Tel-PDGF-R	Не определена	VEGF-R3 (FLT–4)	5,7
c-KIT	0,41	TIE–2 (TEK)	>50
FLT–3	>10	c-MET	>100
Btk	>10	PKA	>500
c-FMS / v-FMS	Не определена	PPK	>500
c-SRC	>100	PKC	>100
v-SRC	Не определена	CK–1/2	>100
c-LYN	>100	PKB	>10
c-FGR	>100	P38	>10
LCK	9,0	PDK1	>10
SYK (TPK-IIB)	>100	c-Raf–1	0,97
JAK–2	>100	CDC2	>100

Примечание. IC50 – значения концентрации иматиниба, при которых активность фермента уменьшается на 50%.

Методы синтеза иматиниба. Иматиниб, 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-N-[4-метил-3-[(4-пиридин-3-ил-пиримидин-2-ил)амино]фенил]бензамид был разработан фармацевтической компанией Novartis. Оригинальный метод синтеза был запатентован в 1993 г. и представлен на рис. 2. Ключевой особенностью данной схемы является конденсация гуанидиновой соли с соответствующим еноном с образованием аминопиримидинового кольца [43]. Впоследствии Novartis запатентовали еще несколько модифицированных схем синтеза иматиниба [44].

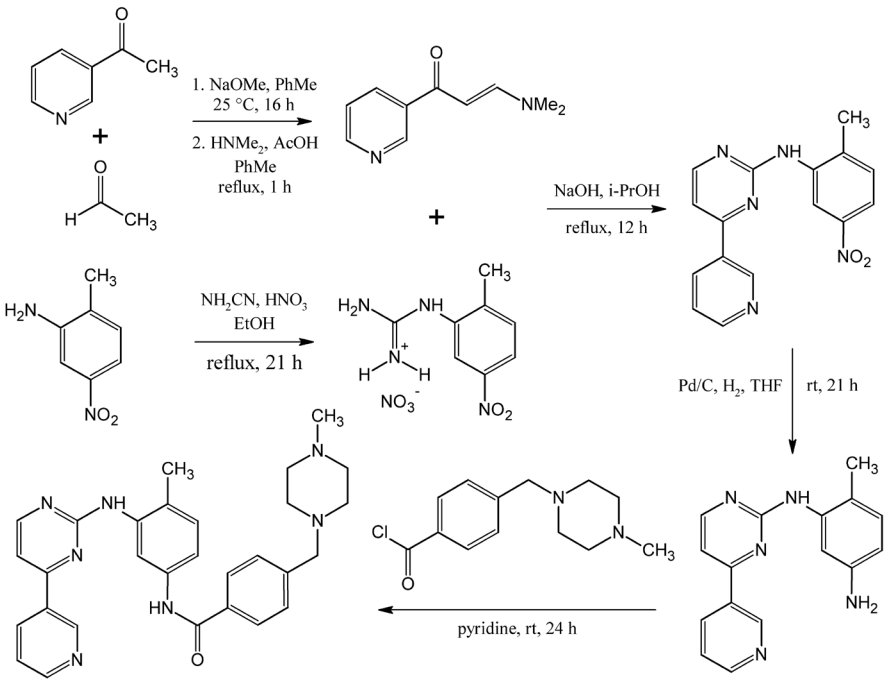


Рис. 2. Оригинальная схема синтеза иматиниба

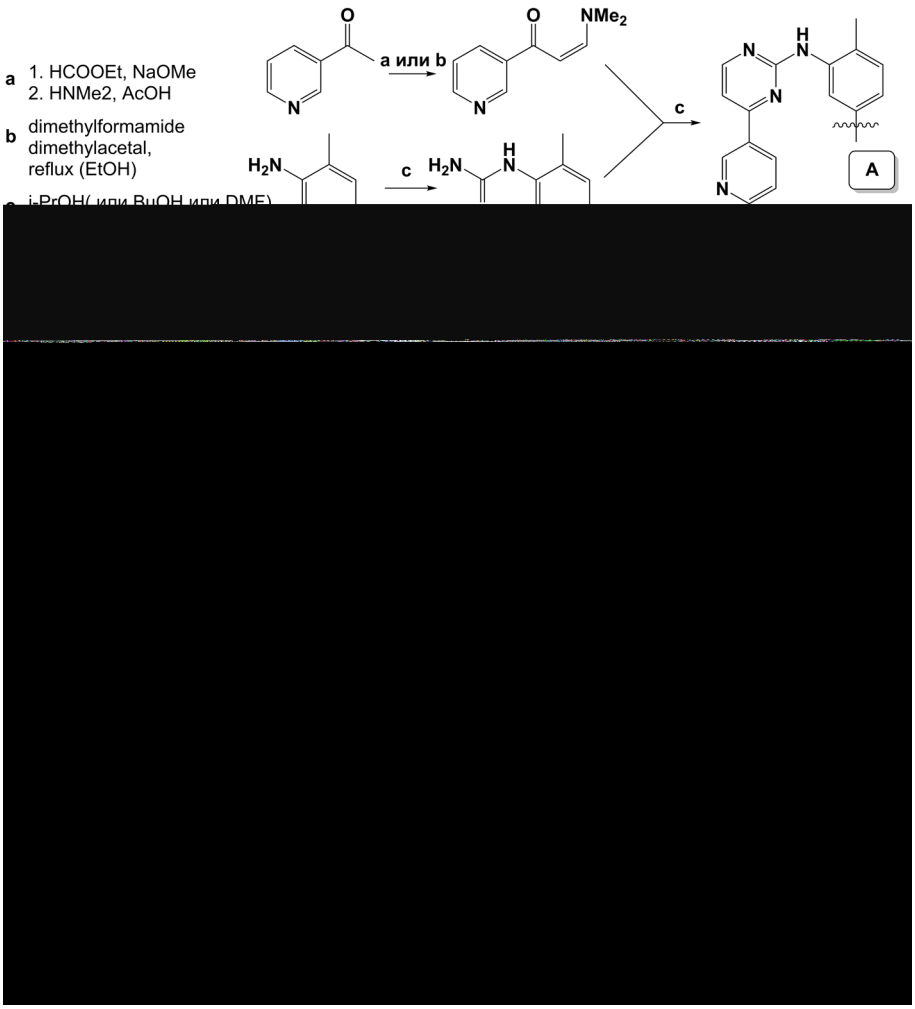


Рис. 3. Основные подходы синтеза иматиниба

Позже оригинальные методы синтеза субстанции были запатентованы фармацевтическими компаниями Natco и Cipla, а также некоторыми другими исследовательскими группами.

Различия в запатентованных схемах в большинстве случаев не являются принципиальными и заключаются в порядке построения молекул, используемых на разных стадиях реагентов, выходах реакций [45–48]. Основными ключевыми этапами синтеза иматиниба являются: 1) построение аминпиримидиновой системы, включающей пиридильное и центральное бензольные кольца; 2) присоединение метилпиперазинового фрагмента; 3) восстановление нитрогруппы центрального бензольного кольца; 4) формирование амидной связи.

Обзор основных подходов к синтезу иматиниба на основании патентных данных представлен на рис. 3.

Развитие резистентности к иматинибу. Проявление у пациентов первичной либо вторичной устойчивости к иматинибу было выявлено еще при первых клинических испытаниях и в настоящее время является основной проблемой при использовании данного препарата для лечения ХМЛ. В случае иматиниба под резистентностью подразумевают недостижение полного ответа на терапию либо потерю ответа через какое-то время после начала лечения. Принципиально выделяют BCR-ABL-зависимые и BCR-ABL-независимые механизмы развития резистентности (табл. 2) [49].

Таблица 2. **Основные механизмы развития резистентности к иматинибу**

BCR-ABL-зависимые	BCR-ABL-независимые
1. Усиление экспрессии гена BCR-ABL 2. Мутации BCR-ABL киназы, приводящие к изменению аминокислотной последовательности в ферменте	1. Выведение препарата вследствие повышенной экспрессии *p*-гликопротеидов 2. Снижение внутриклеточной концентрации иматиниба вследствие гиперэкспрессии P-170 гликопротеида 3. Снижение проникающей способности препарата вследствие уменьшения экспрессии переносчика катионов hOCT1 4. Увеличение концентрации альфа-1 гликопротеина, связывающего иматиниб, в сыворотке крови 5. Пониженная концентрация иматиниба в сыворотке крови 6. Активация альтернативных сигнальных путей через Ras/Raf/MEK киназы, STAT, Erk2, SFK

Среди BCR-ABL-зависимых механизмов развития резистентности наиболее важным являются мутации первичной BCR-ABL тирозинкиназы. Предполагается, что данный механизм является основным в случае проявления вторичной резистентности к иматинибу. В различных исследованиях наличие мутантных форм BCR-ABL киназы наблюдалось у 50–90% пациентов с выработанной вторичной устойчивостью [50].

Кристаллографические исследования показали, что связывание иматиниба в активном центре фермента происходит в так называемой «закрытой» конформации при помощи шести водородных связей, а также за счет слабых гидрофобных взаимодействий метилпиперазинового фрагмента (рис. 4) [51]. Мутации BCR-ABL приводят к изменению аминокислотной последовательности белка, вследствие чего структура участка связывания иматиниба может в определенной степени изменяться, что в свою очередь уменьшает энергию связывания соединения и снижает его ингибирующую способность [52].

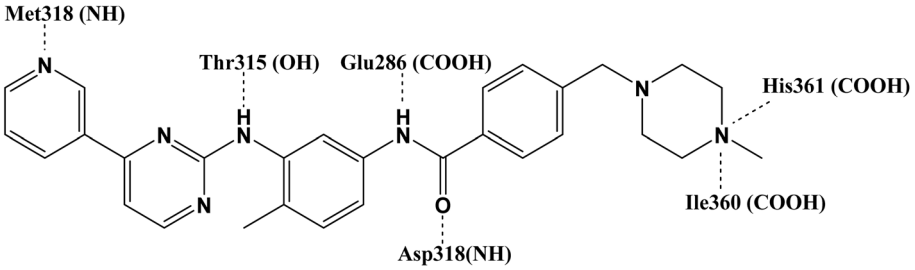


Рис. 4. Аминокислотные остатки активного центра тирозинкиназы, участвующие в связывании иматиниба

В литературе описано более 100 видов различных мутаций BCR-ABL тирозинкиназы [53]. Следует отметить, что структурным изменениям могут быть подвержены разные участки фермента. В зависимости от положения аминокислотного замещения влияние конкретной мутации на степень связывания иматиниба может иметь разное значение. Кроме того, частота возникновения различных видов мутаций также является непостоянной.

Данные о влиянии некоторых известных мутаций BCR-ABL тирозинкиназы на ингибирующую активность иматиниба приведены в табл. 3 [54]. Как видно, некоторые мутации могут существенно ухудшать ингибирующую способность иматиниба и в то же время имеют высокую вероятность появления.

Таблица 3. **Характеристика мутаций BCR-ABL тирозинкиназы**

Вид мутации BCR-ABL	IC50 иматиниба, нмоль	Частота выявления, %	Возможность использования высоких доз иматиниба
Немутированная (wild type)	250–500	–	–
M244V	1,600–3,100	5	нет
M244I	1,400	–	нет
G250E	>1,000	10 (G250A/E)	да
Q252H	1,300–2,900	2 (Q252H/R)	нет
Y253H	4,000–17,000	11 (Y253H/F)	да
Y253F	1,800–5,000		да
E255K	5,000–12,000	11 (E255D/K/R/V)	да
E255V	6,000–20,000		да
F311L	480–1,300	–	да
T315I	>10,000	13	да
F317L	1,000–2,300	3 (F317C/L/V)	да
M351T	900–4,900	10	нет
M351I	1,600	–	нет
F359V	1,400–1,800	6 (E359C/L/V)	нет
E355G	2,000–2,400	3 (E355A/G/K)	нет
V379I	1,000–1,600	<1	нет
L387M	1,000–1,100	–	нет
H396P	850–4,300	5	да
H396R	1,750–5,400		да

Примечание. IC50 – значения концентрации иматиниба, при которых экспрессия клеток уменьшается на 50%.

Таким образом, несмотря на значительный успех иматиниба в лечении ХМЛ, все еще остаются существенные проблемы, связанные с его использованием. Отсутствие понимания о механизмах развития резистентности не позволили решить данную проблему на ранних стадиях разработки препарата. Тем не менее последующее раскрытие биологических аспектов устойчивости к иматинибу дало возможность дальнейшей оптимизации его структуры, что было сделано при разработке ингибиторов тирозинкиназы второго и третьего поколений.

Структурные аналоги иматиниба – ингибиторы тирозинкиназы второго и третьего поколений. В 2007 г. FDA был одобрен *нилотиниб* – препарат для лечения ХМЛ, также разработанный компанией Novartis [55]. После получения кристаллографических данных о действительной структуре активного центра ABL-тирозинкиназы, структура иматиниба была оптимизирована с целью повышения эффективности и устранения проблем непереносимости и резистентности. Структурные изменения затронули участок крайнего бензольного кольца, в которое были введены два дополнительных заместителя (рис. 5). В молекуле также была изменена форма амидной связи и исключена метилпиперазильная группа. Введение трифторметильной и 3-метилимидазольной групп позволило получить дополнительные взаимодействия в ранее неиспользуемых участках активного центра фермента. Результатом такого изменения структуры стало значительное увеличение ингибирующей способности и селективности нилотиниба по сравнению с иматинибом [56].

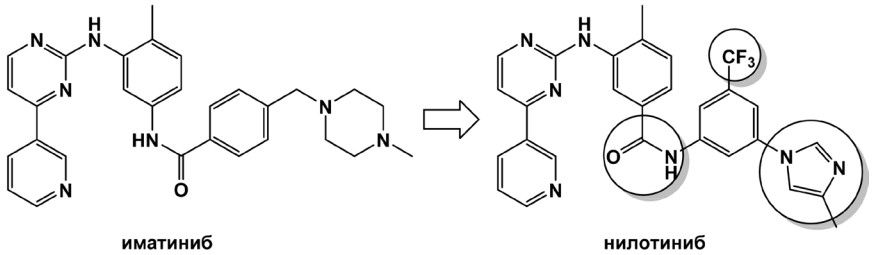


Рис. 5. Изменения в структуре нилотиниба по сравнению с иматинибом

В исследованиях *in vitro* эффективность нилотиниба в отношении BCR-ABL экспрессирующих клеток оказалась в 10–30 раз выше по сравнению с иматинибом [57]. Помимо этого, нилотиниб в значительно меньшей степени ингибирует тромбоцитарный фактор роста и C-KIT тирозинкиназу, чем его предшественник. Он также оказался неактивным в отношении большинства других киназ в концентрациях, не превышающих 3000 нмоль [58].

Кроме того, вследствие высокого сродства всех частей молекулы к участку связывания, нилотиниб более активен в отношении мутантных форм BCR-ABL тирозинкиназы. Проведенные исследования показали, что он ингибирует пролиферацию Ba/F3 клеточных линий, экспрессирующих следующие мутантные виды BCR-ABL: E255V, F317L, M351T, F486S, G250E, M244V, L248R, Q252H, Y253H, E255K, E279K, E282D, V289S и L384M. Благодаря чему, нилотиниб обладает значительным терапевтическим эффектом даже в случае приобретенной ранее устойчивости к иматинибу. Тем не менее мутация T315I остается крайне устойчивой к действию препарата [59].

Исходя из первичных данных по изучению мутации T315I, потеря активности нилотиниба и иматиниба связывалась с потерей одной водородной связи с гидроксильной группой треонина 315 в активном центре белка. Однако более поздние исследования показали, что основная причина устойчивости данной мутантной формы BCR-ABL киназы заключается в возникновении стерического затруднения при замене треонина 315 на более объемный изолейцин. В результате способность иматиниба/нилотиниба связываться в активном центре фермента практически полностью исчезает (рис. 6) [60].

Следует также отметить, что мутация T315I оказалась устойчива и к действию ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы второго поколения – *дазатиниба* и *бозутиниба,* которые не являются структурными аналогами иматиниба [61].

Высокая вероятность возникновения T315I-мутантной формы BCR-ABL тирозинкиназы в сочетании с ее чрезвычайной устойчивостью к действию препаратов первого и второго поколений привела к необходимости поиска соединений, активных в отношении данной мутации.

По состоянию на 2015 г. единственным зарегистрированным ингибитором, активным в отношении T315I, является *понатиниб* (торговая марка Iclusig), разработанный фармацевтической компанией ARIAD Pharmaceuticals (США). Понатиниб является ингибитором тирозинкиназы третьего поколения и был одобрен FDA для лечения ХМЛ в конце 2012 г. [62].

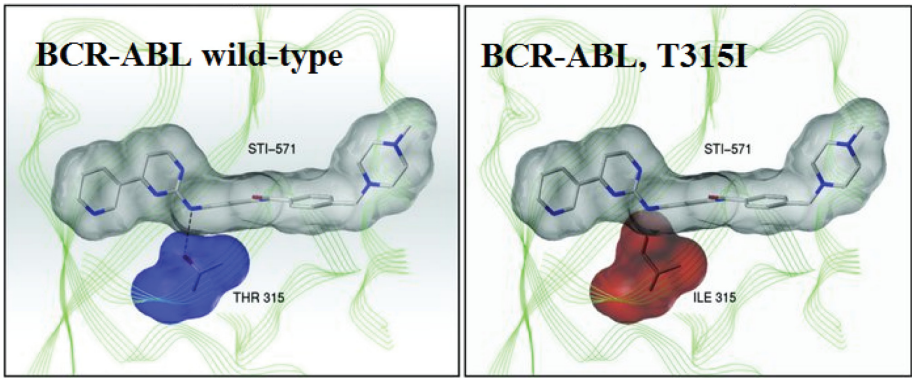


Рис. 6. Модель связывания иматиниба в активных центрах первичной BCR-ABL киназы и киназы с T315I-мутацией

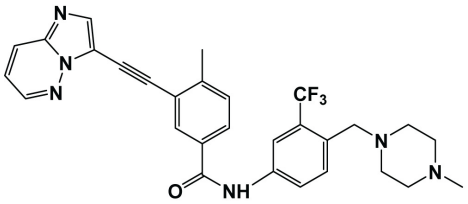
Главной особенностью понатиниба является крайне высокая степень ингибирования как нормальной BCR-ABL, так и большинства ее мутантных форм, в том числе с мутацией T315I [63]. Сравнение эффективности зарегистрированных ингибиторов тирозинкиназы первого, второго и третьего поколений в отношении различных мутантных форм BCR-ABL киназы приведено в табл. 4 [64].

Таблица 4. **Сравнение эффективности различных ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы в отношении ее мутантных форм**

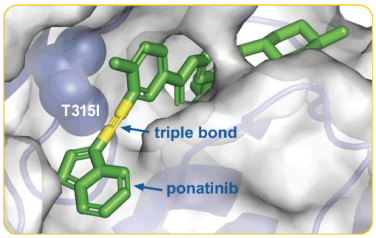
Вид мутации	IC50 (нмоль)				
	Понатиниб	Иматиниб	Нилотиниб	Дазатиниб	Бозутиниб
Native	3	201	15	2	71
M244V	3	287	12	2	147
L248R	8	10000	549	6	874
L248V	4	586	26	5	182
G250E	5	1087	41	4	85
Y253H	5	4908	179	3	40
E255K	6	2487	127	9	181
E255V	16	8322	784	11	214
V299L	4	295	24	16	1228
T315A	4	476	50	59	122
T315I	6	9773	8091	10000	4338
F317C	3	324	16	45	165
F317I	7	266	25	40	232
F317L	4	675	21	10	82
F317V	10	1023	26	104	1280
M351T	4	404	15	2	97
E355A	7	441	18	3	74
F359C	6	728	47	2	70
F359I	11	324	64	3	76
F359V	4	346	41	2	59
H396R	4	395	23	2	60
E459K	5	612	38	4	127

Молекула понатиниба имеет некоторое сходство с иматинибом и нилотинибом, однако высокая эффективность понатиниба в отношении T315I обеспечивается специфической структурной особенностью понатиниба – наличием тройной связи в месте предполагаемого контакта с изолейциновым фрагментом. В этом случае вследствие меньшего объема тройной связи стерического затруднения не возникает (рис. 7) [65].

Таким образом, с разработкой ингибиторов тирозинкиназы второго и третьего поколений удалось в значительной степени решить проблему развития резистентности к иматинибу у больных ХМЛ, связанную с мутациями BCR-ABL тирозинкиназы. В зависимости от типа мутации можно подобрать соответствующую терапию другими ингибиторами [67]. Однако в отношении нилотиниба и понатиниба довольно остро стоит проблема побочных эффектов.



понатиниб



модель связывания понатиниба в активном центре тирозинкиназы с T315I мутацией [66]

Рис. 7. Структурные особенности понатиниба

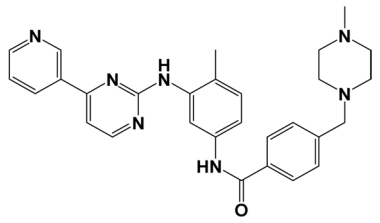
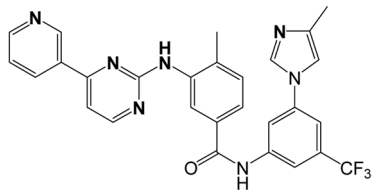
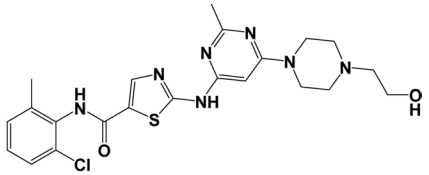
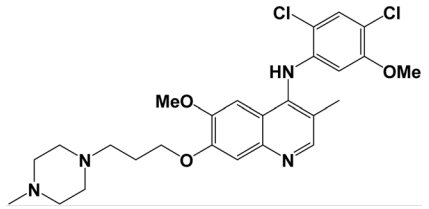
При приеме нилотиниба серьезные побочные эффекты наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – сердцебиение, увеличение интервала QT; иногда – сердечная недостаточность, стенокардия, фибрилляция предсердий, перикардиальный выпот, ИБС, кардиомегалия, гипертензивный криз. Кроме того, в ходе клинических исследований по изучению нилотиниба были выявлены случаи внезапной смерти [68].

Понатиниб был одобрен FDA по специальной ускоренной программе на основании данных второй фазы клинических исследований, с обязательством производителя провести последующие дополнительные исследования по эффективности препарата. Однако 31 октября 2013 г. FDA было вынуждено временно приостановить продажи понатиниба в связи с выявленным повышенными риском артериального тромбообразования и сужения кровеносных сосудов. Позже продажи препарата были возобновлены с условием тщательной оценки соотношения риск/польза для каждого пациента. При этом показания к применению препарата были ограничены его использованием только в случае возникновения мутации T315I, либо при не эффективности других ингибиторов тирозинкиназы [69].

Другие ингибиторы BCR-ABL тирозинкиназы. В настоящее время зарегистрировано 5 лекарственных препаратов ингибиторов тирозинкиназы для лечения ХМЛ на разных стадиях заболевания: иматиниб (одобрен FDA в 2001), нилотиниб (2007), дазатиниб (2006), бозутиниб (2012), понатиниб (2012). Кроме того, ряд соединений, потенциально активных в отношении ХМЛ, находится на разных этапах клинических испытаний. В последнее время проведено значительное количество исследований по поиску новых ингибиторов тирозинкиназы, в том числе активных в отношении T315I [70–74].

Краткий обзор наиболее эффективных опубликованных ингибиторов тирозинкиназы приведен в табл. 5 [75].

Таблица 5. **Обзор ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназ**

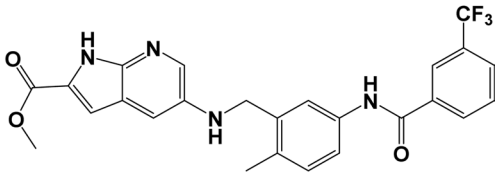
Наименование/ класс соединения	Структурная формула	Объекты ингибирования, помимо BCR-ABL
	Зарегистрированные	
Иматиниб		C-kit, PDGFR
Нилотиниб		–
Дазатиниб		Src
Бозутиниб		Src

Наименование/ класс соединения	Структурная формула	Объекты ингибирования, помимо BCR-ABL
Понатиниб		T315I Bcr-Abl
В клинических исследованиях		
Бафетиниб		Lyn
Ребастиниб		T315I Bcr-Abl
Данусертиб		Aurora, T315I
Тозасертиб		Aurora, T315I
GNF–5		BCR-ABL (аллостерический ингибитор)
Запатентованные		
2008 г.		
Тиазол-карбоксамиды, аналоги дазатиниба	R=$(C_2H_5)_5$-CO-NHOH	HDAC, Src, c-kit, PDGFb, Lyn, Lck

Наименование/ класс соединения	Структурная формула	Объекты ингибирования, помимо BCR-ABL
Аминопиримидины		Aurora, T315I
Пиразоил-пиримидины, аналоги иматиниба		Мультитаргетный
2009 г.		
Тиазоил-пиридины		HDAC, T315I Bcr-Abl Bcr-Abl, PDGFRb, EGFR/HER1, HER2
2010 г.		
Пиридо[2,3-b] индолы		Alk
Пиразоло[3,4-d]пиримидины		T315I Bcr-Abl, Src
Дипиридо-пиримидоазепины		T315I Bcr-Abl

Наименование/ класс соединения	Структурная формула	Объекты ингибирования, помимо BCR-ABL
Производные пиразоил-мочевины, аналоги ребастиниба		T315I, E255K, Y253F и M351T Bcr-Abl
2011 г.		
Тиено[3.2-d] пиримидины		T315I Bcr-Abl
2012 г.		
N-пиридинил-пиразин-2-карбоксамиды		Pim1, Pim2, Pim3, GSK3b, KDR, PKC, c-Abl T315I
Изохинолины		–
2013 г.		
Бензамиды		T315I Bcr-Abl
2014 г.		
Феноксиацетамид		MNK1, MNK2, Bcr-Abl T315I

Окончание табл. 5

Наименование/ класс соединения	Структурная формула	Объекты ингибирования, помимо BCR-ABL
Пирроло[2,3-b]пиридины		Мультитаргетный, Bcr-Abl T315I

Заключение. Выявление биологических аспектов возникновения и развития хронического миелолейкоза позволило использовать методы направленной терапии при лечении данного заболевания. Однако, несмотря на значительные успехи, связанные с введением в клиническую практику селективных ингибиторов тирозинкиназы, все еще существует ряд ограничений в отношении использования лекарственных соединений данного типа. Основными проблемами являются резистентность к препаратам, их непереносимость, а также недостаточная эффективность на поздних стадиях заболевания. Кроме того, серьезно стоит проблема побочных эффектов.

На сегодняшний день разработка новых низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ является актуальной научно-прикладной задачей, решением которой занимается большое число научных коллективов.

Список использованной литературы

1. *Fialkow, P. J.* Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage / P. J. Fialkow, R. J. Jacobson, T. Papayannopoulou // Am J Med. – 1977. – Vol. 63, № 1. – P. 125–130.

2. BCR-ABL maintains resistance of chronic myelogenous leukemia cells to apoptotic cell death / A. McGahon [et al.]// Blood. – 1994. – Vol. 83, N 12. – P. 1179–1187.

3. Williams hematology, 6th ed. / E. Beutler [et al.]. – New York: McGraw-Hill, 2001.

4. *Nowell, P. A* minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia / P. Nowell, D. A. Hungerford // Science. – 1960. – Vol. 142. – P. 1497.

5. *Nowell, P. C.* Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia / P. C. Nowell, D. A. Hungerford // J. Natl. Cancer Inst. – 1961. – Nov. Vol. 27. – P. 1013–1035.

6. *Rowley, J. D.* A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining / J. D. Rowley // Nature. – 1973. – Vol. 243, N 5405. – P. 290–293.

7. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products / T. G. Lugo [et al.] // Science. – 1990. – Vol. 247 – P. 1079–1082.

8. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics / R. Kurzrock [et al.] // Ann Intern Med. – 2003. – Vol. 138, N 10. – P. 819–830.

9. Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / J. W. Vardiman [et al.] – Lyon: IARCPress, 2009. – P. 15–59.

10. *Savage, D. G.* Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period / D. G. Savage, R. M. Szydlo, J. M. Goldman // Br. J. Haematol. – 1997. – Vol. 96. – P. 111–116.

11. *Kantarjian, H. M.* Chronic myelogenous leukemia: a concise update / H. M. Kantarjian [et al.] // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 691–703.

12. *Fialkow, P. J.* Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage / P. J. Fialkow, R. J. Jacobson, T. Papayannopoulou // Am. J. Med. – 1977. – Vol. 63, N 1. – P. 125–130.

13. *Kantarjian, H. M.* Definition of the accelerated phase of chronic myelogenous leukemia (letter) / H. M. Kantarjian, M. Talpaz // J. Clin. Oncol. – 1988. – Vol. 6. – P. – 180–182.

14. *Kantarjian, H. M.* Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients / H. M. Kantarjian [et al.] // Am. J. Med. – 1987. – Vol. 83. – P. 445–454.

15. *Goldman, J. M.* Chronic myeloid leukemia: current treatment options / J. M. Goldman, B. J. Druker // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 2039–2042.

16. *Cortes, J. E.* Chronic myelogenous leukemia: a review / J. E. Cortes, M. Talpaz, H. Kantarjian// Am. J. Med. – 1996. – Vol. 100, N 5. – P. 555–570.

17. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia /M. Talpaz[et al.] // Blood. – 1987. – Vol. 69, N 5. – P. 1280–1298.

18. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials / Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group // J. Natl. Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89, N 21. – P. 1616–1620.

19. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service / H. M. Kantarjian [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122. – P. 254–261.

20. Treatment of Philadelphia chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low-dose cytarabine // H. M. Kantarjian [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 284–292.

21. *Talpaz, M.* The interferon-alpha revival in CML / M. Talpaz, J. Mercer, R. Hehlmann// Ann. Hematol. – 2015. – Vol. 94, Suppl 2. – P. 195–207.

22. Approval summary for imatinibmesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia / M. H. Cohen [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2002. – Vol. 8, N 5. – P. 935–942.

23. Approval summary: imatinibmesylate capsules for treatment of adult patients with newly diagnosed philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase / J. R. Johnson [et al.] //Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9, N 6. – P. 1972–1979.

24. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials / L. Roy [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 108, N 5. – P. 1478–1484.

25. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow uP. sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib / M. Deininger [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114. – P. 1126.

26. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience / H. Kantarjian [et al.] // Blood. – 2012. – Vol. 119, N 9. – P. 1981–1987.

27. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of a phase 2 study. M. Talpaz [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 1928–1937.

28. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: Results of a phase II study / C. L. Sawyers [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 3530–3539.

29. Evolution of therapies for chronic myelogenous leukemia / F. P. Santos [et al.] // Cancer J. – 2011. – Vol. 17. N 6 – P. 465–476.

30. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia / S. G. O'Brien [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 994–1004.

31. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia / B. J. Druker [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2408–2417.

32. *Jabbour, E.* Use of Second- and Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: An Evolving Treatment Paradigm / E. Jabbour, H. Kantarjian, J. Cortes //Clin. Lymphoma Myeloma. Leuk. – 2015. – Vol. 15, N 6. – P. 323–334.

33. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML / M. Baccarani [et al.] // Ann. Hematol. – 2015. – Vol. 94, Suppl 2. – P. 141–147.

34. Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies / G. Garcia-Manero [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 98, N 3. – P. 437–457.

35. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia / R. Hehlmann [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109, N 11. – P. 4686–4692.

36. *Leitner, A. A.* Current treatment concepts of CML. / A. A. Leitner, A. Hochhaus, M. C. Muller // Curr. Cancer Drug. Targets. – 2011. – Vol. 11, N 1. – P. 31–43.

37. Selective interactions of transforming and normal abl proteins with ATP, tyrosine-copolymer substrates, and tyrphostins / M. Anafi [et al.] // J. Biol. Chem. – 1992. – Vol. 267, N 7. – P. 4518–4523.

38. Inhibition of transforming activity of tyrosine kinase oncogenes by herbimycinA / Y. Uehara [et al.] // Virology. – 1988. – Vol. 164, N 1. – P. 294–298.

39. Phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives: a new class of potent and selective inhibitors of protein kinase C (PKC) / J. Zimmermann [et al.] // Arch. Pharm. – 1996. – Vol. 329, N 7. – P. 371–376.

40. Phenylamino-pyrimidine (PAP)-derivatives: a new class of potent and highly selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors / J. Zimmermann [et al.] // Bioorg. MedChem. Lett. – 1996. – Vol. 6. – P. 1221–1226.

41. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug / R. Capdeville [et al.] // Nat. Rev. Drug Discov. – 2002. – Vol. 1, N 7. – P. 493–502.

42. *Deininger, M.* The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia / M. Deininger, E. Buchdunger, B. J. Druker // Blood. – 2005. – Vol. 105, N 7 – P. 2640–2653.

43. Pyrimidine derivatives and processes for the preparation thereof: US Pat. 5521184 / J. Zimmermann; датапубл.: 28.05.1996.

44. N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives: world pat. WO2003066613 / O. Loiseleur [et al.]; дата публ.: 14.08.2003.

45. The synthesis of Bcr-Abl inhibiting anticancer pharmaceutical agents imatinib, nilotinib and dasatinib / B. J. Deadman [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2013. – Vol. 11, N 11. – P. 1766–800.

46. A practical synthesis of 4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoic acid-the key precursor toward imatinib / E. V. Koroleva [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2012. – Vol. 53. – P. 5056–5058.

47. Способ получения метансульфоната 4-[(4-метил-1-пиперазинил)-метил]-N-[4-метил-3-{[4-(3-пиридил)-2-пиримидинил]-амино}фенил]бензамида: пат. 17047 Респ. Беларусь / В. Е. Агабеков [и др.]; дата публ.: 30.04.2013.

48. Способ получения метилового эфира и дигидрохлорида 4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-бензойной кислоты: пат. 17842 Респ. Беларусь / Е. В. Королева [и др.]; дата публ.: 30.12.2013.

49. Managementofimatinib-resistantpatientswithchronicmyeloidleukemia / P. K. Bhamidipati [etal.] //Ther. Adv. Hematol. – 2013. – Vol. 4, N 2. – P. 103–117.

50. Dynamics of BCR-ABL mutated clones prior to hematologic or cytogenetic resistance to imatinib / T. Ernst [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, N 2. – P. 186–192.

51. *Eck, M. J.* The interplay of structural information and functional studies in kinase drug design: insights from BCR-Abl / M. J. Eck, P. W. Manley // Curr. Opin. Cell. Biol. – 2009. – Vol. 21, N 2. – P. 288–295.

52. *Lee, F.* Overcoming kinase resistance in chronic myeloid leukemia / F. Lee, A. Fandi, M. Voi // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2008. – Vol. 40, N 3. – P. 334–343.

53. Ravandi, F. Managing Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: role of tyrosine kinase inhibitors / F. Ravandi //Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. – 2011. – Vol. 11, N 2. – P. 198–203.

54. *Valent, P.* Imatinib-resistant chronic myeloid leukemia (CML): Current concepts on pathogenesis and new emerging pharmacologic approaches / P. Valent // Biologics. – 2007. – Vol. 1, N 4. – P. 433–448.

55. FDA approval for nllotlnlb [Электронныйресурс] /US National Institutes of Health, National Cancer Institute. – Режимдоступа: httP.//www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-nilotinib. – Дата доступа: 18.03.2015.

56. *Deremer, D. L.* Nilotinib: a second-cgeneration tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia / D. L. Deremer, C. Ustun, K. Natarajan // Clin. Ther. – 2008. – Vol. 30, N 11. – P. 1956–1975.

57. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl / E. Weisberg [et al.] // Cancer Cell. – 2005. – Vol. 7, N 2. – P. 129–141.

58. AMN107: tightening the grip of imatinib / T. O'hare [et al.] // Cancer Cell. – 2005. – Vol. 7, N 2. – P. 117–119.

59. *Jabbour, E.* Nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: An evidence-based review / E. Jabbour, J. Cortes, H. Kantarjian // Core Evid. – 2009. – Vol. 4. – P. 207–213.

60. *Manley, P. W.* Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia / P. W. Manley, S. W. Cowan- Jacob, J. Mestan // Biochim. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 1754, N 1–2. – P. 3–13.

61. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. S. Redaelli [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, N 3. – P. 469–471.

62. *Moslehi, J. J.* Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. J. J. Moslehi, M. Deininger // J. Clin. Oncol. – 2015.

63. *Miller, G. D.* Resistant mutations in CML and Ph(+)ALL – role of ponatinib / G. D. Miller, B. J. Bruno, C. S. Lim // Biologics. – 2014. – Vol. 8. – P. 243–254.

64. Comprehensive analysis of the in vitro potency of ponatinib, and all other approved BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors (TKIs), against a panel of single and compound BCR-ABL mutants / M. G. Joseph [et al.] // Blood. – 2013. – Vol. 122, N 21. – P. 3992–3992.

65. Discovery of 3-[2-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-N-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3(trifluoromethyl) phenyl}benzamide (AP24534), a potent, orally active pan-inhibitor of breakpoint cluster region-abelson (BCR-ABL) kinase including the T315I gatekeeper mutant / W. S. Huang [et al.] // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53, N 12. – P. 4701–4719.

66. European approval of Ponatinib for leukemia. [Электронный ресурс] / Режим доступа: http.//news.medlive.cn/all/info-progress/show-50240_112. html – Дата доступа: 18.03.2015.

67. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history / E. Jabbour // Leukemia. – 2010. – Vol. 24, N 1. – P. 6–12.

68. *Carneiro, B. A.* Tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: update on key adverse events / B. A. Carneiro, J. B. Kaplan, F. J. Giles // Expert Rev. Hematol. – 2015. – Vol. 8, N 4. – P. 457–479.

69. FDA Drug Safety Communication: FDA requires multiple new safety measures for leukemia drug Iclusig; company expected to resume marketing. [Электронный ресурс] United States Food and Drug Administration. – Режим доступа: http.//www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm379554.htm. – Дата доступа: 15.05.2015.

70. 9-(Arenethenyl)purines as dual Src/Abl kinase inhibitors targeting the inactive conformation: design, synthesis, and biological evaluation / W. S. Huang [et al.] // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52, N 15. – P. 4743–4756.

71. Design, synthesis, and biological activity of phenyl-pyrazole derivatives as BCR-ABL kinase inhibitors / L. Hu [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2015. – Vol. 23, N 13. – P. 3147–3152.

72. Hybrid pyrimidine alkynyls inhibit the clinically resistance related Bcr-Abl (T315I) mutant / X. Lu [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 25, N 17. – P. 3458–3463.

73. Discovery of novel Bcr-Abl inhibitors with diacylatedpiperazine as the flexible linker /X. Pan // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Vol. 13, N 25. – P. 7050–7066.

74. Synthesis of N-Aryl benzamidescontaining pharmacophoric tyrosine kinase inhibitorfragments. E. V. Koroleva [et al.] // Rus. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 51, N 1. – P. 101–109.

75. Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors: a patent review / A. Desogus [et al.] // Expert Opin. Ther. Pat. – 2015. – Vol. 25, N 4. – P. 397–412.

Поступила в редакцию 08.12.2015