

BCR-ABL 激酶抑制剂的研究进展

李琳毅^{1,2}, 徐云根^{1*} (1.中国药科大学药物化学教研室, 南京 210009; 2.南京合祁医药科技有限公司, 南京 211198)

摘要: 慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是自我更新的造血干细胞恶性骨髓增生性疾病, 约 90%的患者外周血细胞中可以检测到一种异常染色体——PH 染色体。9 号染色体的 BCR 基因与 22 号染色体的 c-ABL 基因形成了新的基因序列——BCR-ABL 融合基因。该基因编码的 P210 蛋白质增强了酪氨酸激酶的活性, 从而产生了细胞凋亡的抑制作用, 这与慢性粒细胞白血病的发生有着密切关联。第一个小分子靶向抗肿瘤药物是伊马替尼(imatinib), 它可以有效抑制 BCR-ABL 激酶。然而随着不同种类的突变型 BCR-ABL 激酶的出现, 伊马替尼却无可奈何。第二代 BCR-ABL 激酶抑制剂主要针对伊马替尼耐药的突变型 BCR-ABL, 并同时出现了作用于多靶点的治疗慢性粒细胞白血病的抑制剂, 但这些都无法对 T315I 突变型 BCR-ABL 激酶起效。第三代 BCR-ABL 激酶抑制剂主要针对 T315I 突变型 BCR-ABL 激酶, 包括单独抑制以及与其他药物协同作用, 同时也正在尝试提高药物的选择性, 减少不良反应的发生。BCR-ABL 激酶抑制剂经历了由单靶点到多靶点的发展历程, 在攻克野生型及突变型 BCR-ABL 激酶各个治疗难题的同时, 正向着高选择性高有效性的方向不断发展。

关键词: 慢性粒细胞白血病; BCR-ABL; 抑制剂; 选择性

中图分类号: R963 **文献标志码:** B **文章编号:** 1007-7693(2016)07-0954-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.07.031

Advance Research of BCR-ABL Kinase Inhibitor

LI Linyi^{1,2}, XU Yungen^{1*} (1.Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2.Nanjing Heqi Medicine Technology Co.,Ltd., Nanjing 211198, China)

ABSTRACT: Chronic myelogenous leukemia(CML) is a type of self-renewal stem cells malignant myeloproliferative disease. PH chromosome which is an abnormal chromosome can be detected in about 90% patients with peripheral blood. Part of BCR gene from chromosome 22 is fused with the ABL gene on chromosome 9, resulting in formation of BCR-ABL fusion gene, a new gene sequence. The protein p210 which is encoded by this abnormal fusion gene could enhance the activity of tyrosine kinase, resulting in the inhibition of apoptosis. The action of the BCR-ABL protein is the pathophysiologic cause of chronic myelogenous leukemia. Imatinib is the first approved drug of BCR-ABL kinase inhibitor. However, multiple drug resistance of tumor cells against imatinib has emerged due to the mutations in the BCR-ABL kinases. To overcome imatinib resistance, the second generation BCR-ABL inhibitors were developed, including multi-target kinase inhibitors. Although these inhibitors have been proved to be effective against most mutations of BCE-ABL except T3151. Subsequently, the third generation BCR-ABL kinase inhibitors targeting T3151 mutation have been developed. These inhibitors could be used as single agent or combined with other drugs. Some efforts have been performed to increase the inhibitor selective and reduce adverse side effects. With developing from the single target to multi targets, BCR-ABL inhibitors could inhibit wild type and mutated BCR-ABL kinases. The recent progress in research on high selectivity and more potent BCR-ABL inhibitors is ongoing.

KEY WORDS: chronic granulocytic leukemia; BCR-ABL; inhibitor; selectivity

慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是自我更新的造血干细胞的恶性骨髓增生性疾病, 约 90%患者的外周血细胞中可以检测到一种异常染色体——PH 染色体。9 号染色体与 22 号染色体相互易位形成的 PH 染色体

[t(9; 22)(q34; q11)]上的 9 号染色体的 BCR 基因与 22 号染色体的 c-ABL 基因形成了新的基因序列——BCR-ABL 融合基因^[1]。该基因编码的 P210 蛋白质增强了酪氨酸激酶的活性, 从而产生了细胞凋亡的抑制作用^[1-3]。由于 BCR-ABL 在正常细

作者简介: 李琳毅, 男, 硕士生 Tel: (025)52395356 E-mail: 842232827@qq.com
(025)83271244 E-mail: xyg64@126.com

***通信作者:** 徐云根, 男, 博士, 教授 Tel:

胞中并不表达,因此可以作为治疗慢性粒细胞白血病的靶点。起初,研究人员试图通过对编码 P210 蛋白质 mRNA 的转录翻译进行抑制,但效果并不理想。随着 BCR-ABL 融合基因及 P210 蛋白结构的解析,研究人员将重心转移到对 BCR-ABL 融合基因编码的 P210 蛋白质等小分子产物的抑制,从而达到对于酪氨酸激酶活性的抑制。

1 第 1 代 BCR-ABL 激酶抑制剂

1.1 伊马替尼

伊马替尼(imatinib)是第一个用于治疗慢性粒细胞白血病的分子靶向抗肿瘤药物,结构式见图 1。1986—1987 年,David Baltimor 和 Owen Witte 证实了 BCR-ABL 基因所表达的 BCR-ABL 蛋白导致了 CML 的发生;1990 年,加州大学研究人员发现 BCR-ABL 蛋白具有高度的酪氨酸激酶活性;1993 年 Zimmerman 小组设计选择性与 BCR-ABL 蛋白结合部位竞争的分子伊马替尼;2001 年,Novartis 的抗肿瘤新药 Gleevec 在美国批准上市^[4-6]。临床前研究资料表明,伊马替尼可以有效抑制 ABL、PDGFR、Kit 受体以及 ARG 酪氨酸激酶的自磷酸化(IC_{50} 约 $0.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。伊马替尼对 BCR-ABL 酪氨酸激酶的抑制作用显著($IC_{50}=207 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),而对其他酪氨酸激酶的抑制作用较弱。其可以与 ABL 的非活性构象结合,阻止蛋白质切换到活性形式并部分地阻断与酶的 ATP 结合^[7-9]。伊马替尼通过 6 个氢键结合 ABL 域,稳固了伊马替尼与 BCR-ABL 激酶复合物(PDB 代码 1IEP),并阻碍了 ATP 达到其结合位点,使其无磷酸化而切断信号传导,从而达到抑制 ABL 酪氨酸激酶的作用^[2-3],详细见图 2^[3]、图 3^[10]。

伊马替尼不仅可以用于 CML 的治疗,其对于胃肠间质瘤、黑色素瘤及骨髓纤维化等也有一定的疗效^[11]。随着伊马替尼临床的广泛应用,虽然许多患者的生活治疗得到了改善,但是药物不耐受及耐药现象也不断出现。伊马替尼与 ABL 激酶的 ATP 结合位点结合产生抑制作用,对于野生型的 BCR-ABL 激酶的作用效果良好,而对突变型的效果不佳。对于伊马替尼耐药的 BCR-ABL 突变型包括 Y253H、E255V、E255K、F359V、T315I、G250E、F317L、E355G、H396P、M351T、M253H、L248V、Q252H、Y253H 和 Y253C 等 15 种,其 ATP 结合位点的变化阻碍了伊马替尼与其有效的结合,从而导致了耐药性的产生^[7-8]。

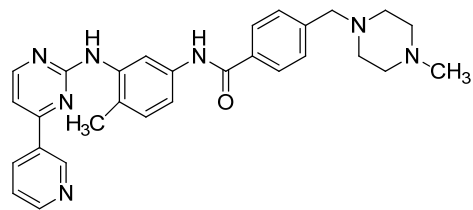


图 1 伊马替尼的结构式

Fig. 1 Structural formula of imatinib

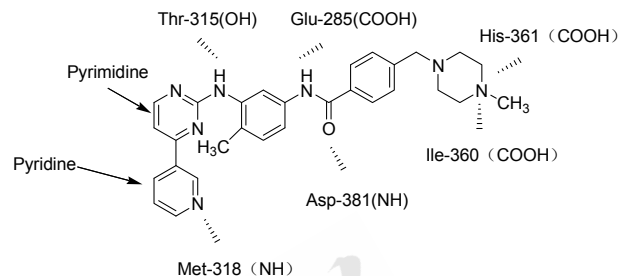


图 2 伊马替尼形成的氢键及其结合位点

Fig. 2 Hydrogen and binding site of imatinib

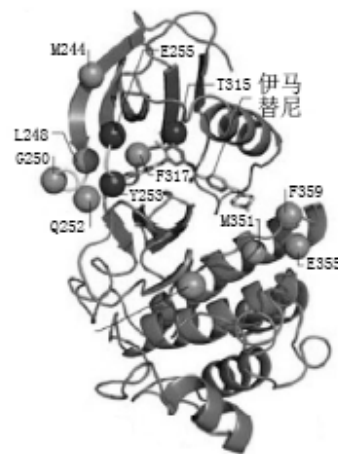


图 3 伊马替尼与 BCR-ABL 结合模型

Fig. 3 Combination model of imatinib and BCR-ABL

2 第 2 代 BCR-ABL 激酶抑制剂

2.1 达沙替尼

达沙替尼(dasatinib)属于 2-(氨基吡啶)-2-(氨基嘧啶酮)噻唑-5-甲酰胺替代物系列^[12],结构式见图 4,由 Bristol-Myers Squibb 公司研制,是肉瘤(sarcoma, SRC)激酶家族的合成小分子抑制剂,对 SRC 与 BCA-ABL 激酶均有抑制作用,其对于野生型 BCR-ABL 激酶抑制作用为 325 倍^[3,8]。达沙替尼通过 3 个氢键与 ABL 蛋白的活化环结合,其中 2 个氢键位于 ATP 结合位点的铰链区,剩余的 1 个氢键由达沙替尼上的氨基与 T315 的羟基形成,从而对于突变型 BCR-ABL 激酶进行抑制^[12],结合模型见图 5。由于人体内的蛋白激酶

的 ATP 结合位点在处于活化状态时结构十分相似^[10], 因此达沙替尼能够抑制 BCR-ABL、SRC 激酶家族(SRC、LCK、YES、FYN)、c-KIT、EPHA2 和 PDGFR-B 等多种激酶 (IC_{50} 约 0.1~100 nmol·L⁻¹)^[13-14]。达沙替尼能够有效地抑制除 T315I 的所有突变型。

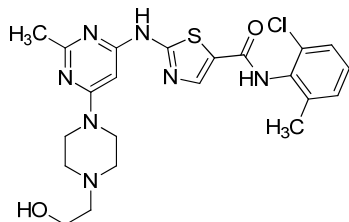


图4 达沙替尼结构式

Fig. 4 Structural formula of dasatinib



图5 达沙替尼与 BCR-ABL 结合模型

Fig. 5 Combination model of dasatinib and BCR-ABL

2.2 尼洛替尼

BCR-ABL 激酶域复合的伊马替尼晶体结构显示抑制剂结构的修饰存在抗耐药性的可能^[15]。尼洛替尼(nilotinib)是在分析伊马替尼与 BCR-ABL 晶体复合物结构的基础上, 通过对伊马替尼进行结构修饰得到的, 结构式见图 6。伊马替尼与 BCR-ABL 在其 ATP 位点蛋白质 N 端与 C 端接相结合, 仅 N-甲基哌嗪基团位于结合位点的暴露口袋便于结构修饰。因而舍去了伊马替尼的 N-甲基哌嗪基团, 引入甲基咪唑环, 并将电负性较高的三氟甲基接在苯环上, 得到亲脂性和溶解性更好的尼洛替尼^[15], 见图 7。尼洛替尼对野生型 BCR-ABL 激酶非活化构象的亲性明显高于伊马替尼(IC_{50} 为 47 nmol·L⁻¹)^[3,8,14-15]。其对于 BCR-ABL 的各类突变型有良好的抑制效果, 但对于 T315I 无效。尼洛替尼与 BCR-ABL 结合模型见图 8。

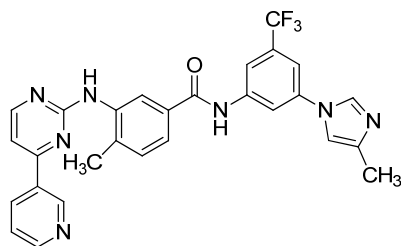


图6 尼洛替尼结构式

Fig. 6 Structural formula of nilotinib

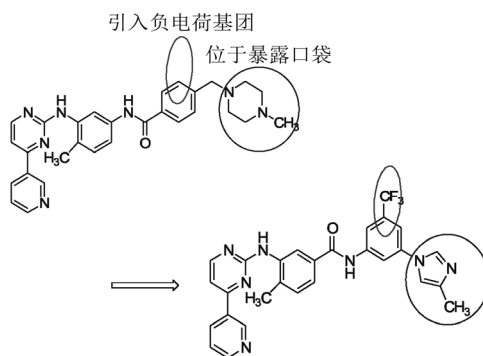


图7 伊马替尼至尼洛替尼的修饰过程

Fig. 7 Modification process from imatinib to nilotinib



图8 尼洛替尼与 BCR-ABL 结合模型^[10]

Fig. 8 Combination model of nilotinib and BCR-ABL

相比于第 1 代 BCR-ABL 激酶抑制剂, 第 2 代药物对于野生型及绝大部分突变型的 BCR-ABL 激酶都有更好的抑制作用, 但对于 T315I 突变型效果较差。

3 第 3 代 BCR-ABL 激酶抑制剂

3.1 普纳替尼

普纳替尼(ponatinib, 曾用名: AP24534)由 Ariad 制药公司研制, 结构式见图 9, 是一种 2,6,9-

三取代嘌呤衍生物类的激酶抑制剂，它的核心咪唑并[1,2-b]哒嗪占用 BCR-ABL 的 T315I 激酶的腺嘌呤口，甲基苯基占据后面残基的疏水口袋，三氟甲基苯基紧密结合由 DFG 外构象诱导的口袋，乙炔基更有利于其与 T315I 突变残基之间范德华力的形成，见图 10，而其 *N*-甲基哌嗪基团则与 ABL 形成 2 种广泛氢键^[16]。普纳替尼与 BCR-ABL 激酶的疏水位点结合，造成构型失活，而非结合于活化的 ATP 位点，从而能够避免与野生型 BCR-ABL 的 T315I 的侧链结合，形成有利于结合 T315I 异亮氨酸突变侧链的范德华力，并改变异亮氨酸突变体的空间位阻，达到抑制 T315I 的作用。而伊马替尼与异亮氨酸残基之间会存在较大的空间位阻而无法结合，见图 11^[17]。普纳替尼对于 BCR-ABL 野生型与 T315I 突变型均有较好的体外抑制活性(IC_{50} 为 0.4, 2.0 nmol·L⁻¹)^[18]。此外，该化合物对 VEGFR、PDGFR、FGFR、Eph、SFK、C-kit、RET、TIE2 和 FLT3 以及 SRC 等致癌激酶亦有抑制活性^[19]。相比于第 1 代及第 2 代 BCR-ABL 激酶抑制剂，普纳替尼最大的优势在于可以作用于 T315I 突变型，使得 T315I 突变型的患者能够得到有效的治疗。

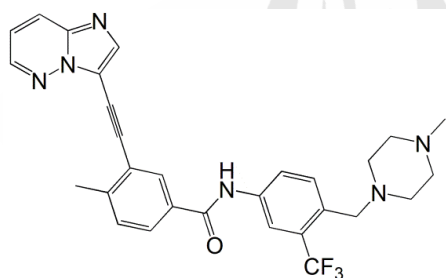


图 9 普纳替尼结构式
Fig. 9 Structural formula of ponatinib

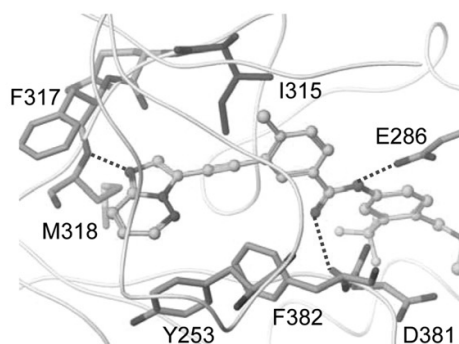


图 10 普纳替尼与 BCR-ABL 结合模型
Fig. 10 Combination model of ponatinib and BCR-ABL

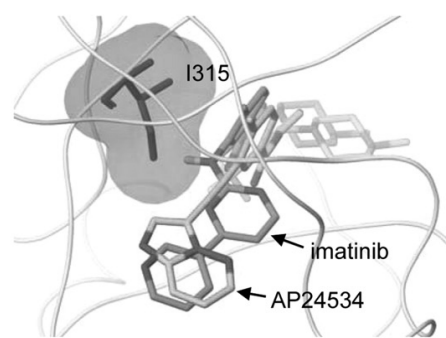


图 11 普纳替尼和伊马替尼与蛋白结合比较
Fig. 11 Comparison of ponatinib or imatinib binding with protein comparison

3.2 豆蔻酸酯口袋抑制剂——GNF-2 及其类似物

GNF-2 是一类二取代嘧啶类化合物的先导化合物，通过高通量筛选获得，由哈佛医学院及 Novartis 联合开发，结构式见图 12。GNF-2 对 BCR-ABL 激酶选择性较高($IC_{50}=0.14 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。GNF-2 对包括 T315I 在内的伊马替尼耐药突变型 BCR-ABL 激酶具有抑制效果，但效果较低，仅为野生型的一半^[20-21]。X 射线晶体学及核磁共振结果表明，GNF-2 与 BCR-ABL 激酶的精确结合位点是豆蔻酸酯口袋。豆蔻酸酯口袋位于激酶的 C 端，距离 ATP 结合位点较远，主要用于稳定 ABL 激酶的非活性构象^[21]。通过对 200 多个 GNF-2 类似物的构效关系研究发现：三氟甲氧基必须位于对位；苯胺结构中的仲氨基是必需的活性基团，它可以与激酶骨架上 A433 及 E462 的羰基形成氢键；GNF-2 结构中的氨甲酰基通过与 ABL 形成氢键，提高 GNF-2 类似物的抑制活性；化合物整体的伸展构象适合豆蔻酸酯口袋的圆柱形空腔结构^[21]。临床前研究中已经发现了 GNF-2 类似物的耐药株，它们的突变主要发生在豆蔻酸酯结合位点附近的残基，如 C464Y、P465S、E505K 等^[21]见图 13。GNF-5 见图 14，是 GNF-2 的 *N*-羟乙基氨甲酰类似物，对 BCR-ABL 激酶的抑制活性与 GNF-2 相当，体外细胞试验结果表明，GNF-5 与尼洛替尼具有协同左右，两者联合用药可以抑制 T315I 突变型的增殖^[22]。可能是由于 GNF-5 与豆蔻酸酯口袋的结合改变了 ATP 结合位点的动力学及立体构象，引起 BCR-ABL 蛋白的重构，使 ATP 竞争性抑制剂(如尼洛替尼)与激酶的结合更为容易^[21-23]。

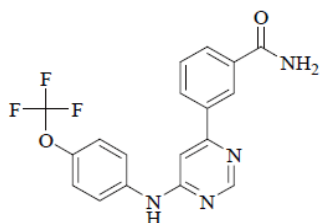


图 12 GNF-2 结构式

Fig. 12 Structural formula of GNF-2

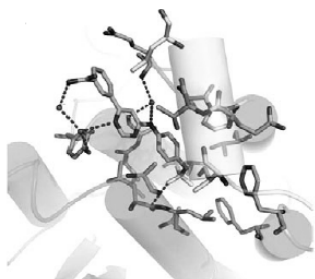


图 13 GNF-2 与野生型及突变型 BCR-ABL 结合模型

Fig. 13 Combination model of GNF-2 and wild-type or mutant BCR-ABL

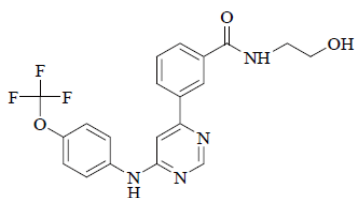


图 14 GNF-5 结构式

Fig. 14 Structural formula of GNF-4

3.3 BMX-053

以二氢嘧啶并嘧啶为支架的多靶点 BCR-ABL 激酶抑制剂 GNF-7 修饰可以得到以嘧啶为支架的高选择性高有效性的 BCR-ABL 激酶抑制剂 BMX-053。二氢嘧啶并嘧啶化合物 GNF-7 已被报告为一个 II 型 BCR-ABL 抑制剂,同时也可以抑制“Gatekeeper” T315I 突变型。然而,它也有有效抑制如 JAK1、JAK2、JAK3、FGFR3、FLT3、PDGFR、TRKC 等其他激酶^[24-25]。GNF-7 甲基吡啶占用铰链结合区(头部),二氢嘧啶部分占用“Gatekeeper” Thr315 残基的相邻区域(中心),以及三氟甲基苯占据 DFG 转换形成的疏水区(尾部),均有修饰空间以获得更好的选择性,见图 15。然后,选择系统优化头部、中心和尾部,以获得完整的构效关系^[25]。

GNF-7 头部位于蛋白近端铰链区的疏水口袋,将头部的甲基吡啶替换为 2-甲基苯后,对于 BAF3 细胞株的抑制效果明显下降,而对 K562 细胞系抑制效果变化不明显;然而,当苯胺类似物

被引入(12a),它开始再次有效地抑制亲本 BaF3 细胞;替换为芳族取代基与环脂族环,例如哌啶(12g)将 N-Boc 哌啶(11i),或脂族链(11j)没有影响抑制效果,这表明,此区域的疏水口袋较为灵活;由于 GNF-7 的 2-氨基嘧啶部分在铰链结合区与 Met318 形成两个氢键,在取代氨基与氧原子后依旧保持活性(12i)(亲代 BaF3 细胞除外),并具有良好的选择性。亲 BaF3 细胞($GI_{50} > 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。当头部被替换为如 3-羟基吡咯烷(11k)、N-Boc -4-羟基哌啶(11m)和哌啶-4-醇(12h)时,在 K562 细胞、TEL-AB-BaF3 细胞和 P210-BaF3 细胞抑制活性下降明显。这表明,该铰链结合因素和头部疏水结合因素相互依赖^[25]。

对尾部进行修饰时,将 12a 三氟甲基以甲基替代后(12e),对 K562 细胞的抑制效果下降了 23 倍;此外,将三氟甲基替换为大的芳族基(12b)并不导致抑制活性的显著下降,但是,当尾部基团的 3,5-位具有两个叔丁基(12d)时,对 K562 细胞抑制活性显著下降,说明 DFG 转换形成的疏水口袋只能接受中等大小的基团^[25]。

通过打开中心部分的脲环,其灵活性增加,并提高了溶解度;中心的羰基脱除后(18a),其对 K562 细胞和 P210-BaF3 细胞显示强效的抗增殖的功效,对亲代 BaF3 细胞抑制效果不明显具有良好的选择性;无论是多引入 1 个甲基(18b),还是去除 4-甲氨基(18c)都会造成对 K562 细胞抑制活性的显著下降;相比与氨基化合物(18a-c),同样结构的硝基化合物 17(a-c)抑制效果都有所下降,详细见表 1, BMX-053 优化过程见图 16。综合考虑分析后,得到了 BMX-053 现在的结构(18a)^[25]。BMX-053 对于野生型的 BCR-ABL 激酶有良好的抑制作用($IC_{50} = 70 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$),同时对 p38 α ($IC_{50} = 62 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)及 SRC 激酶($IC_{50} = 90 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)有抑制作用,而对 c-KIT 没有抑制作用($IC_{50} > 10\,000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[24]。

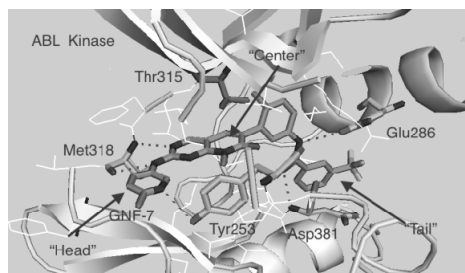


图 15 GNF-7 与 BCR-ABL 结合模型

Fig. 15 Combination model of GNF-7 and BCR-ABL

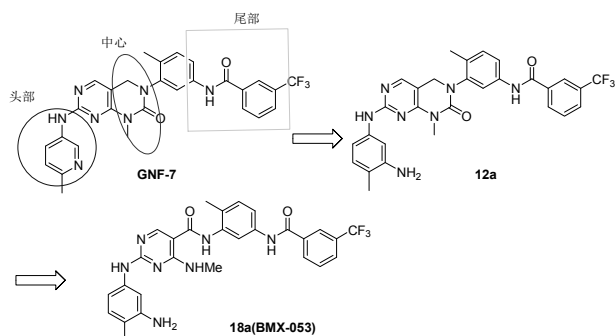


图 16 BMX-053 优化过程

Fig. 16 Optimization process of BMX-053

表 1 各个化合物对 BCR-ABL 相关细胞系抑制情况(GI_{50})

Tab. 1 Inhibition effect of every compound on BCR-ABL related cell lines

化合物	结构式	BaF3/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Tel-Abl-BaF3/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	P210-BaF3/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	K562/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
GNF-7		0.12	0.005	0.014	0.009
11g		8.00	0.050	0.019	0.018
11j		5.60	0.009	0.015	0.007
11k		8.38	0.292	0.126	0.030
11l		7.52	0.105	0.055	0.018
11m		>10	0.288	0.132	0.029
12a		0.44	0.005	0.005	0.003

BMX-053 对于完整白血病细胞株(包括 CML 和 AML)的抑制作用发现, BMX-053 仅对 BCR-ABL 激酶诱导的 3 个 CML 细胞系 K562、KU812 和 MEG-01 有强烈的抑制作用($GI_{50}=0.014$, 0.025 , $0.016\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 而对其他 AML 细胞株没有明显的抑制作用($GI_{50}>8\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 这意味着 BMX-053 对 BCR-ABL 激酶有较高的选择性。此外, BMX-053 对 CHL 细胞系无明显的活性($GI_{50}>10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 表明其非特异性毒性较小^[25]。

续表 1

化合物	结构式	BaF3/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Tel-Abl-BaF3/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	P210-BaF3/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	K562/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
12b		>10	0.039	0.046	0.023
12c		>10	0.031	0.042	0.026
12d		>10	0.096	0.12	1.3
12e		>10	0.006	0.014	0.0688
12g		3-10	0.100	0.15	0.019
12h		>10	2.043	2.705	0.220
12i		>10	0.015	0.032	0.013
17a		>10	0.087	0.036	0.052

续表 1

化合物	结构式	BaF3/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Tel-Abl-BaF3/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	P210-BaF3/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	K562/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
17b		>10	>10	>10	>10
17c		8.70	1.400	1.20	0.38
18a		>10	0.053	0.007	0.014
18b		>10	1.030	1.849	1.211
18c		>10	0.590	0.47	0.33

与前两代的 BCR-ABL 激酶抑制剂相比,作为第三代 BCR-ABL 激酶抑制剂的 BMX-053 具有更强的抑制作用和更高的选择性。同时,对于突变型 T315I, BMX-053 也显示出了一定的抑制作用,但由于该化合物仍处于临床前研究阶段,其抑制 T315I 的具体效果仍需要进行更加深入的研究。BMX-053 与 BCR-ABL 结合模型见图 17。

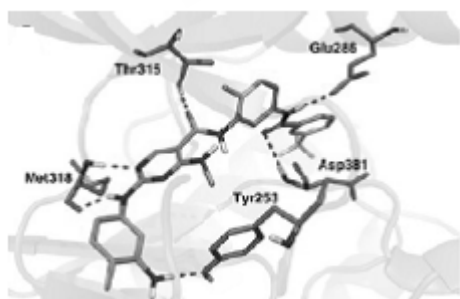
图 17 BMX-053 与 BCR-ABL 结合模型^[25]

Fig. 17 Combination model of BMX-053 and BCR-ABL

4 小结

慢性粒细胞白血病发病率逐年增长, BCR-ABL 抑制剂的需求将会越来越大。从第 1 个治疗慢性粒细胞白血病的靶向药物伊马替尼上市以来,肿瘤的药物治疗迎来了靶向治疗的新时代。然而伴随着长期使用,部分患者出现了因 BCR-ABL 点突变而产生的耐药性。为了克服这一问题,第 2 代 BCR-ABL 抑制剂应运而生,包括尼洛替尼和达沙替尼,它们对于 BCR-ABL 的野生型及绝大多数突变型都有着超越伊马替尼的抑制作用,然而对于 T315I 突变型依然束手无策^[26-27]。以普纳替尼为代表的第 3 代 BCR-ABL 激酶抑制剂已经可以抑制 T315I 突变型,但其选择性却不尽如人意,在对各类突变型 BCR-ABL 激酶抑制效果提升的同时,第 3 代抑制剂作用的靶点也相对较多,从而可能导致了更多的不良反应(如普纳替尼)^[26-27]。新型的 BCR-ABL 激酶抑制剂在对于

BCR-ABL 激酶抑制效果不断提高的同时, 应该重视对于 BCR-ABL 激酶的选择性的提升, 减少不良反应的发生。相信未来出现的 BCR-ABL 激酶抑制剂在能够抑制野生型和突变型 BCR-ABL 激酶的同时, 拥有更好的治疗效果以及更好的选择性。

REFERENCES

- [1] WANG W, ZOU Z H. Progress in the research of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors [J]. J Southeast Univ(Med Sci Ed)(东南大学学报: 医学版), 2010, 29(2): 232-236.
- [2] LAMBERT G K, DUHME-KLAIR A K, MORGAN T, et al. The background, discovery and clinical development of BCR-ABL inhibitors [J]. Drug Discov Today, 2013, 18(19): 992-1000.
- [3] LI S X, YAO Z L, ZHAO Y J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel acrylamide analogues as inhibitors of BCR-ABL kinase [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22(16): 5279-5282.
- [4] SALAH E, UGOCHUKWU E, BARR A J, et al. Crystal structures of ABL-related gene (ABL2) in complex with imatinib, tozasertib (VX-680), and a type I inhibitor of the triazole carbothioamide class [J]. J Med Chem, 2011, 54(7): 2359-2367.
- [5] WANG Y, LONG Y Q. Advances in small-molecule inhibitors of protein tyrosine kinases [J]. Chin J Organ Chem(有机化学), 2011, 31(10): 1595-1595.
- [6] LIU Y F, WANG C L, BAI Y J, et al. A facile total synthesis of imatinib base and its analogues [J]. Org Process Res Dev, 2008, 12(3): 490-495.
- [7] EL-DAMASY A K, CHO N C, KANG S B, et al. ABL kinase inhibitory and antiproliferative activity of novel picolinamide based benzothiazoles [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25(10): 2162-2168.
- [8] LIU S C, ZHANG J C, CHEN S J. Progress of BCR-ABL kinase inhibitors [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2010, 41(4): 293-297.
- [9] GUO S W, PANG X H, PENG L L, et al. Design, synthesis and biological evaluation of deuterated Tivozanib for improving pharmacokinetic properties [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25(11): 2425-2428.
- [10] YE J W, ZHAO L W, ZHANG C, et al. Advances in research on Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors against T315I mutation [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2014, 38(5): 333-339.
- [11] DING Q Q, CHEN Q F. Clinical application of imatinib mesylate [J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2013(3): 5-9.
- [12] LIU J, ZHANG M R, WANG Y, et al. Research progress of multi-targeted tyrosine kinase inhibitor-ponatinib [J]. J Liaoning Univ(Nat Sci Ed)(辽宁大学学报: 自然科学版), 2014, 41(4): 347-355.
- [13] PAN X Y, DONG J Y, SHAO R L, et al. Expanding the structural diversity of Bcr-Abl inhibitors: hybrid molecules based on GNF-2 and imatinib [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25(19): 4164-4168.
- [14] AN X, TIWARI A K, SUN Y B, et al. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review [J]. Leuk Res, 2010, 34(10): 1255-1268.
- [15] O'HARE T, WALTERS D K, STOFFREGEN E P, et al. *In vitro* activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants [J]. Cancer Res, 2005, 65(11): 4500-4505.
- [16] LIU J, ZHANG M R, WANG Y, et al. Research progress of multi-targeted tyrosine kinase inhibitor-ponatinib [J]. J Liaoning Univ(Nat Sci Ed)(辽宁大学学报: 自然科学版), 2014, 41(4): 347-355.
- [17] O'HARE T, SHAKESPEARE W C, ZHU X T, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance [J]. Cancer Cell, 2009, 16(5): 401-412.
- [18] NORMAN R A, TOADER D, FERGUSON A D. Structural approaches to obtain kinase selectivity [J]. Trends Pharmacol Sci, 2012, 33(5): 273-278.
- [19] ZHOU Y H, MIAO H, WANG X N, et al. Research progress of small molecular Bcr-Abl inhibitors for the treatment of Ph+ leukemia [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2011, 36(10): 721-726.
- [20] ADRIÁN F J, DING Q, SIM T, et al. Allosteric inhibitors of Bcr-abl-dependent cell proliferation [J]. Nat Chem Bio, 2006, 2(2): 95-102.
- [21] ZHANG J, ADRIÁN F J, JAHNKE W, et al. Targeting Bcr-Abl by combining allosteric with ATP-binding-site inhibitors [J]. Nature, 2010, 463(7280): 501-506.
- [22] ZHOU Y H, MIAO H, WANG X N. Research progress of small molecular Bcr-Abl inhibitors for the treatment of Ph⁺ leukemia [J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2011, 36(10): 721-726.
- [23] FLIGHT M H. Kinase inhibitors: A winning combination against BCR-ABL [J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(3): 194-194.
- [24] 刘静, 刘青松, 梁小飞, 等. 一种新型的 BCR-ABL 激酶抑制剂: 中国, CN104876879A [P]. 2015-09-02.
- [25] LIANG X X, LIU X C, WANG B L, et al. Discovery of 2-((3-amino-4-methylphenyl)amino)-N-(2-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)benzamido)phenyl)-4-(methylamino)pyrimidine-5-carboxamide(CHMFL-ABL-053) as a potent, selective and orally available BCR-ABL/SRC/p38 kinase inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia [J]. J Med Chem, 2016, DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b01618.
- [26] LAMONTANARA A J, GENCER E B, KUZYK O, et al. Mechanisms of resistance to BCR-ABL and other kinase inhibitors [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1834(7): 1449-1459.
- [27] XIAO Y H, QIN Q. Mechanism of drug resistance for chronic myeloid leukemia to BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor Mechanism of drug resistance for chronic myeloid leukemia to BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor [J]. J Int Pathol Clin Med(国际病理科学与临床杂志), 2009, 29(6): 524-528.

收稿日期: 2016-01-26