

## • 新药发现与研究实例简析 •

新药创制是复杂的智力活动,涉及科学研究、技术创造、产品开发和医疗效果等多维科技活动。每个药物都有自身的研发轨迹,而构建化学结构是最重要的环节,因为它涵盖了药效、药代、安全性和生物药剂学等多维性质。本栏目以药物化学视角,对有代表性的药物的成功构建,加以剖析和解读。

自20世纪80年代以来新药创制进入了以靶标为中心的阶段,G蛋白偶联受体(GPCR)和蛋白激酶(kinase)成为业界瞩目的两大门类。2002年上市的伊马替尼是全球第一个被批准上市的针对激酶研发的抗白血病药物,至今已有近30多个激酶抑制剂药物上市,足见发展迅猛。伊马替尼的成功,开创了分子靶向药物的新领域,在药物发展史上是个里程碑,具有划时代性。它的研制受惠于分子生物学研究成果;第二代的尼洛替尼分子设计和构效关系的分析与反馈,更是借助于结构生物学的指引。(编者按)

DOI:10.16438/j.0513-4870.2016-0667

# 开辟分子靶向药物新领域的伊马替尼和抗耐药的尼洛替尼的研制

郭宗儒

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所,北京 100050)

20世纪80年代以前,研制抗肿瘤药物的主要目标是抑制DNA的合成和细胞分裂,出现了一批重要的药物,如生物烷化剂环磷酰胺、抗代谢物氟尿嘧啶和微管去稳定剂紫杉醇等。然而这些药物由于缺少选择性和出现耐药性,临床应用受到一定的限制。

慢性粒细胞白血病(CML)是血液干细胞过分增殖发生的,细胞生物学研究表明,由于第22号和第9号染色体交互易位,导致22号染色体变短(被称作费城染色体),成为人类癌症与基因变异之间关系的最早的证据。染色体易位的分子基础是Bcr-Abl编码的蛋白酪氨酸激酶过于活化所致。所以,抑制Abl酪氨酸激酶的活性,阻止ATP对蛋白的磷酸化以治疗CML,成为最早以分子靶向为目标的抗癌药物的研究。

## 1 苗头化合物—2-胺苯基-4-(3-吡啶基)嘧啶骨架

**1.1 最初的研究目标是抗炎和过敏症** 2-胺苯基-4-(3-吡啶基)嘧啶作为药物的结构骨架,具有很大的灵活性和多样性,追溯来源,是美国氰胺公司(Cyanamid)较早进行了系统性研究。为了研制抗炎、抗过敏和哮喘药物,抑制肥大细胞释放炎症介质,合成了该骨架的

化合物,用人嗜碱性细胞作为评价活性的模型(是在细胞表型层面研究,未到分子靶向的深度),氰胺公司对这个分子骨架作了广泛的基团和位置变换,如图1所示的各种结构修饰,报道了200多个有代表性的化合物及其抗炎活性,并获得了高活性的化合物1,对人嗜碱性细胞的抑制活性 $IC_{50}$ 值 $0.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (Paul R, Hallett WA, Hanifin JW, et al. Preparation of substituted *N*-phenyl-4-aryl-2-pyrimidinamines as mediator release inhibitors. *J Med Chem*, 1993, 36: 2716-2725)。从药物化学结构分析,2-胺苯基-4-(3-吡啶基)嘧啶的3个芳环连接特点,以及若干个氢键接受体和一个氢键给体(NH),加之不同位置作基团变换,可以实现结构多样性的变换。

**1.2 从蛋白激酶获得先导物** 汽巴药厂(CIBA,后为诺华)拟以激酶为靶标研制抗白血病药物,项目策划和研究的切入点是氰胺公司上述具有抗炎和抗过敏活性的2-胺苯基-4-(3-吡啶基)嘧啶化合物,这类化合物的抗炎活性可能与抑制细胞激酶C(PKC)有关,因而可能对与白血病相关的激酶也有活性(这个联想与推

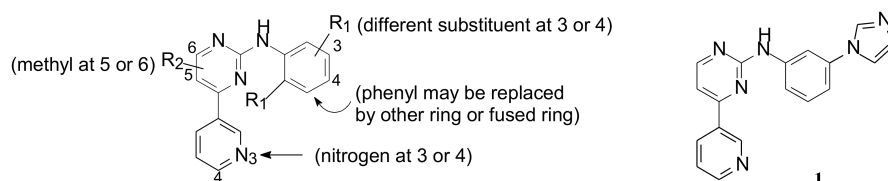


Figure 1 Site of structural alteration for anti-inflammatory compounds based on the 2-aminophenyl-3-pyridyl pyrimidine skeleton

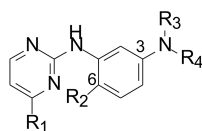
理是研究的引擎)。为此,挑选了化合物**1**对包括PKC在内的多种激酶进行了筛选评价,结果表明 $IC_{50}$ 范围为 $90\sim 3\ 300\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,活性的强弱次序为 $\text{CDK} > \text{PDGFR} > \text{KIT} > \text{SRC} > \text{PKCa/b1} > \text{Abl}$ ,证实了这个推断 (Torley LW, Johnson BD, Dusza JP. 4,5,6-Substituted pyridinamines. European Patent Application 233461, August 26, 1987)。

PKC属于丝氨酸/苏氨酸激酶,催化ATP对丝/苏氨酸残基磷酸化;PDGFR属于酪氨酸激酶,催化酪氨酸残基的磷酸化。PDGFR和PKC激酶虽然都是激酶,但不在一个家族,却都高表达于一些肿瘤和成纤维细

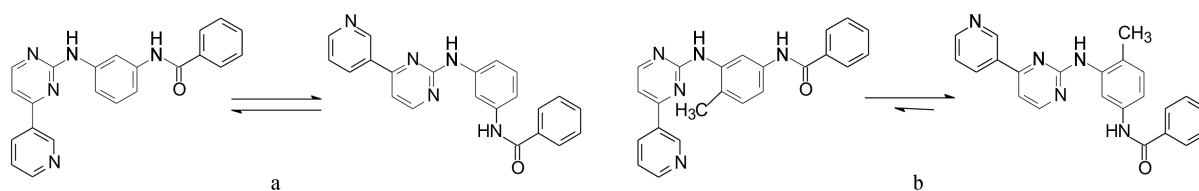
胞异常,密切相关,遂以研发抗CML病为目标,以化合物**1**为先导物进行结构变换,评价了对6种激酶的抑制活性,表1只列出了化合物对PDGFR与PKC激酶的活性值。

表1的构效关系显示:①在苯环的6位引入甲基,对PDGFR与PKC激酶的抑制活性影响很大,提高了对PDGFR活性,失去了对PKC的抑制,如化合物**4**和**1**有显著差异。这个现象可推测是6位甲基(又称旗甲基, flag-methyl)的阻转效应引起的构象变化只与PDGFR结合,不能被PKC的ATP结合位点识别与结合,从而引申出图2的构象区别。图2a为没有6-甲基

**Table 1** Structures and inhibitory activities on PDGFR and PKC kinase of anilinopyrimidines



Compd.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	PDGFR $IC_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	PKC $IC_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
<b>1</b>		H	H	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	5	1.2
<b>2</b>		$\text{CH}_3$	O	O	>100	>500
<b>3</b>		$\text{CH}_3$	H	H	>10	>100
<b>4</b>		$\text{CH}_3$	H	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	0.1	72
<b>5</b>		$\text{CH}_3$	H		0.3	>100
<b>6</b>		$\text{CH}_3$	H		0.01	>100
<b>7</b>		$\text{CH}_3$	H		0.01	>100
<b>8</b>		$\text{CH}_3$	H	$\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	50	>100
<b>9</b>		$\text{CH}_3$	H		0.05	>100
<b>10</b>		$\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	2.5	>100
<b>11</b>		$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	H	>10	71
<b>12</b>		$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	>100	85
<b>13</b>		$\text{CH}_3$	H	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	>10	>100
<b>14</b>		$\text{CH}_3$	H	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	>10	>100
<b>15</b>		$\text{CH}_3$	H	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	0.15	>100
<b>16</b>		H	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	>10	10



**Figure 2** Two low-energy conformations in equilibrium for the compound without 6-methyl group (a); For 6-methyl compound the privileged conformation (right hand side) is in low energy state (b)

的化合物 **1**, 存在两种低能构象, 二者处于平衡状态, 两种构象体可分别与 PDGFR 和 PKC 激酶结合, 呈现抑制作用。图 2b 是 6-甲基取代的化合物 **4**, 该甲基的阻转作用迫使 **4** 更多采取右方的低能构象, 而较少存在左方的高能构象体。所以推论 **4** 的优势构象体适配于 PDGFR 激酶的结合; ② 吡啶环和苯甲酰胺片段对 PDGFR 结合也是重要的。因为吡啶环换成噻吩环 (**14**) 或没有苯甲酰胺片段 (**11**) 活性显著减弱; ③ 苯甲酰胺基上的 NH 是重要连接基, 被甲基化 (**12**) 或苯甲酰化 (**10, 16**) 都使得活性降低。所以, 化合物 **4~7** 是 PDGFR 选择性强效抑制剂 (Zimmermann J, Buchdunger E, Mett H, et al. Phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives: selective PDGF-receptor autophosphorylation inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 1996, 6: 1221-1226; Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, et al. Selective inhibition of the platelet-derived growth factor signal transduction pathway by a novel tyrosine protein kinase inhibitor of the 2-phenylamino-pyrimidine class. *Proc Natl Acad Sci*

USA, 1995, 92: 2558-2562)。

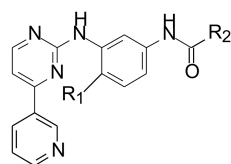
## 2 Abl 和 PDGFR 双重抑制剂的研究

### 2.1 苯胺基嘧啶化合物作用于 Abl 酪氨酸激酶

上一节构效关系分析提示, 虽然都是与 ATP 结合位点相结合, 但对酪氨酸激酶与丝/苏氨酸激酶抑制活性相差很大, 说明活性部位的氨基酸残基的不同, 显示出选择性作用, 导致对 PDGFR 与 PKC 激酶的活性差异。但由此可引申到苯胺基嘧啶化合物可能对慢性粒细胞白血病的高表达蛋白 Abl 激酶有活性, 因为 Abl 属于酪氨酸激酶家族, 从而开展了作用于双 (或多) 靶标药物的研究。新一轮合成的化合物进行了更广泛的激酶活性评价 (文献报道了 7 种, 4 种为酪氨酸激酶, 3 种为丝/苏氨酸激酶), 表 2 列出了有代表性的化合物和对 4 种酪氨酸激酶的活性。

表 2 的构效关系表明, 化合物对 4 种酪氨酸激酶的活性不呈平行相关, 多数化合物只是对 Abl 和 PDGFR 的活性具有正相关性。苯环 6 位甲基的存在与否对提高 Abl 抑制活性影响不大, 但 6-甲基的存在对 PDGFR

**Table 2** Inhibitory activity of typical compounds on four kinases



Compd.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Abl	EGFR	c-Src	PDGFR
			IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>	IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>	IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>	IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>
<b>1</b>	H	Phenyl	0.4	>50	15.7	5
<b>4</b>	CH <sub>3</sub>	Phenyl	0.4	65	>100	0.1
<b>9</b>	CH <sub>3</sub>	2-Naphthyl	0.2	>100	>100	0.05
<b>5</b>	CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub> -Ph	0.8	>100	>100	0.3
<b>7</b>	CH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph	0.8	>100	>100	0.01
<b>17</b>	CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub> -Ph	0.2	>100	>100	0.01
<b>18</b>	H	4-CH <sub>3</sub> -Ph	1.0	>100	>100	0.8
<b>19</b>	H	4-F-Ph	0.2	>100	>100	0.05
<b>20</b>	H	2-Thienyl	0.2	>50	>100	3
<b>21</b>	H	Cyclohexyl	0.45	>100	46	0.8
<b>22</b>	H	2-OCH <sub>3</sub> -Ph	1.9	100	>100	1.0
<b>23</b>	H	2-Carboxy-Ph	2.0	未测	44	>100
<b>24</b>	H	H	1.8	>100	>100	>10
<b>25</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5.8	>100	>100	50
<b>26</b>	H	4-Pyridyl	0.5	>100	78	>100
<b>27</b>	H	2-Pyridyl	3.8	未测	90	>100

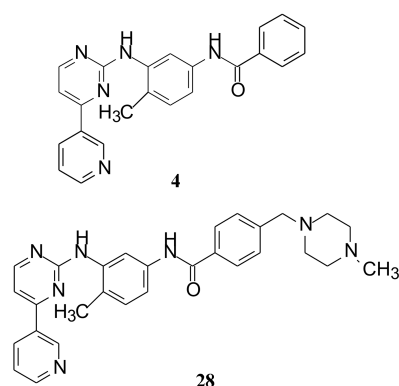
激酶的抑制作用却非常重要。同样 4 位的 3'-吡啶基对于 Abl 和 PDGFR 双重抑制活性也是必需的, 如化合物 **26** 和 **27** 的活性远逊于 **4**。苯环上的苯甲酰胺片段也是重要的, 因为去除酰基或酰胺基都使活性显著减弱 (表 2 中未列) (Zimmermann J, Buchdunger E, Mett H, et al. Potent and selective inhibitors of the Abl-kinase phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, 7: 187-192)。

**2.2 优化物化和药代性质和伊马替尼的上市** 上述以化合物 **4** 为代表的芳酰胺类化合物对 Abl 和 PDGFR 激酶的抑制活性都很高, 但在小鼠 CML 细胞水平上未呈现活性, 究其原因是物化性质的缺陷所致。例如苯环上无取代基的化合物的水溶性低, 在 pH 4 缓冲液中溶解度为  $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 在正辛醇/水中的分配系数  $\log P$  值 4.2, 亲脂性过强。为了提高过膜和吸收性, 在可能不影响与酶结合的位置例如苯甲酰胺的环上连接增溶性基团 *N*-甲基哌嗪片段。并且为了避免哌嗪环直连苯环形成的苯胺型结构会引起代谢和潜在的毒性, 将 *N*-甲基哌嗪经亚甲基与苯基相连, 活性评价表明在苯环对位连接的化合物 **28** 对细胞水平的抑制活性强而且具有浓度-效应关系。表 3 列出了化合物 **4** 和 **28** 的物化性质和抑制癌细胞的自磷酸化的活性, 可以看出加入增溶性片段显著地提高了对细胞的活性。

进而研究了 **28** 的甲磺酸盐的药代动力学性质, 其口服生物利用度  $F$  为 98%, 在体内的代谢作用主要是哌嗪的 *N*-甲基被 CP3A4 氧化代谢, 生成的去甲基化合物仍有活性, 原药 **28** 和去甲基物的血浆半衰期  $t_{1/2}$  分别为 18 和 40 h。由于良好的药代性质, 确定为候选化合物, 定名为伊马替尼 (imatinib), 经临床前和临床研究表明, 是口服治疗慢性粒细胞白血病和恶性胃肠道间质肿瘤的有效药物, 于 2002 年由美国 FDA 批准上市。

### 3 伊马替尼与 Abl 激酶结合的特征

伊马替尼结合在 Abl 的 ATP 结合部位, 处于 SH 结合域的裂隙处的 P 环套 (P-loop) 和活化环套处 (A-loop)。当 ATP (图 3a 紫色) 与 Abl 结合时, 活化环套

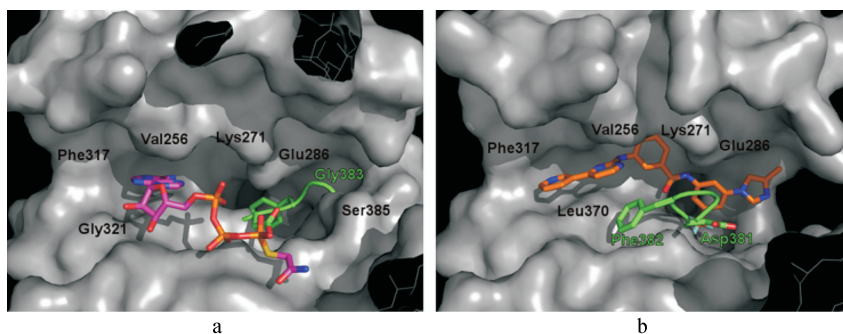


**Table 3** Comparison of physicochemical property and activity between **4** and **28**

Physicochemical property	<b>4</b>	<b>28</b>
Solubility	$2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$>200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$
$\log P$	4.2	3.1
Kinase	Inhibition of autophosphorylation	
	$\text{IC}_{50}/\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	
Abl1	3 300	188
PDGFR- $\beta$	390	386
Kit	1 100	413
VEGFR-2	1 400	10 000
FGFR-1	2 100	$>10 000$
c-SRC	1 700	100 000
CDK1/cycB	92	$>10 000$
PKC- $\alpha$	1 000	$>10 000$
PKC- $\beta$ 1	2 500	$>10 000$

的 DFG 域 (Asp381-Phe382-Gly383, 图 3a 绿色) 呈活化构象, 埋藏在内部, 称作 DFG-in 状态, 如图 3a 所示; 伊马替尼 (图 3b 橙色) 结合于裂隙处, 活化环套的构象变为非活化态, DFG 域被挤出, 呈 DFG-out 状态 (图 3b 绿色)。也就是说, 伊马替尼的结合占据了 A-loop 的空间, 使 DFG 呈 out 状态。

晶体结构表明伊马替尼固定于裂隙处, 发生在如下的结合位点: ① 嘧啶与苯环相连的 NH 与 Thr315 的侧链羟基氧形成氢键, Thr315 称作门户 (gatekeeper) 残基, 是个非常重要的“看家守卫”的氨基酸。伊马替



**Figure 3** The binding diagram of ATP to Abl (a); The binding diagram of imatinib to Abl (b)

尼的NH在这里为氢键给体,因为当N原子被甲基化或酰化后活性降低;② 吡啶基的N原子与Met318的骨架NH形成氢键;嘧啶环与Glu255有相互作用;③ 苯甲酰基的氧原子与DFG的Gly383发生氢键结合;④ 哌嗪的外端的氮原子不仅有助溶作用,而且与Ile360和His361骨架的两个羰基发生氢键结合。图4a和4b以不同的方式显示了该结合作用。⑤ 芳环和甲基与酶广泛的范德华作用(Daub H, Specht K, Ullrich A. Strategies to overcome resistance to targeted protein kinase inhibitors. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3: 1001-1010)。

#### 4 伊马替尼引起的耐药性

伊马替尼作为首创的口服靶向药物,由于针对的是慢性粒细胞白血病细胞特异基因的表达产物,可认为是精准设计的高选择性药物,疗效是肯定的。然而,在持续用药中,患者出现耐药性。耐受性的发生可能有多方面的原因,比如增加了Bcr-Abl蛋白的产生,和(或)提高了外排泵转运蛋白的表达,同时肿瘤细胞为了逃逸抑制,激酶发生氨基酸残基的突变,其中之一是前述的门户残基Thr315的突变。Thr315编码基因三联体腺-胸-胞变异成腺-胸-胸,导致Thr315变异成Ile315,发生T315I突变的后果是氨基酸侧链由CH(CH<sub>3</sub>)OH变成CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,不仅体积变大,空间上阻碍了伊马替尼的进入,而且失去了形成氢键结合的能力(羟基O为氢键接受体)。然而这种变异并不妨碍Abl与ATP的结合和磷酸化的发生。此外,Glu255

突变为Val255,失去了形成氢键能力,使活化环套的DFG-in处于更加稳定的状态,反而使伊马替尼结合所需的DFG-out构象减少或不稳定了(Cowan-Jacob SW, Guez V, Fendrich G, et al. Imatinib (STI571) resistance in chronic myelogenous leukemia: molecular basis of the underlying mechanisms and potential strategies for treatment. Mini-Rev Med Chem, 2004, 4: 285-299)。

#### 5 抗耐药的“替尼”研究

为了克服伊马替尼出现对Bcr-Abl的抗药性,诺华公司基于伊马替尼与Bcr-Abl复合物晶体结构和结合特征,进行了新一轮的化合物设计。将2-胺苯基-4-(3-吡啶基)嘧啶的骨架固定不变,变化分子的其他部分,包括对连接基-CO-NH-的变换,例如化合物以脲基(29)、磺酰胺基(30)和苯甲酰胺基(31)等作为连接基,以及在外端苯环上引入不同的取代基团,旨在调整化合物的活性、选择性和成药性,分别合成了小型集中库(Manley PW, Breitenstein W, Brueggen J, et al. Urea-derivatives of STI571 as inhibitors of Bcr-Abl and PDGFR kinases. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14: 5793-5797),合成的化合物评价了对多种激酶和细胞内自磷酸化的活性,发现在苯甲酰胺苯胺的外侧苯环上引入3-三氟甲基可提高活性(US20090226933)。

#### 5.1 候选化合物的活性

类型29和30是未呈现值得深入研究的化合物,类型31是伊马替尼的局域异构体—由原来两个苯胺环之间的酰胺基变成酰胺基,其中一个化合物32(代号

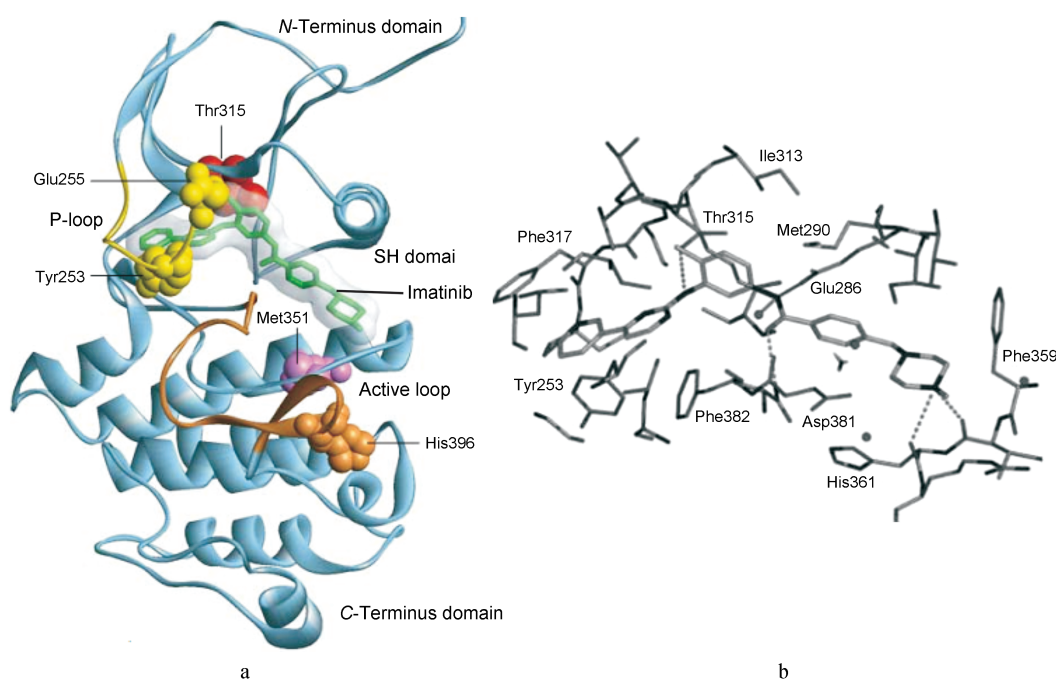
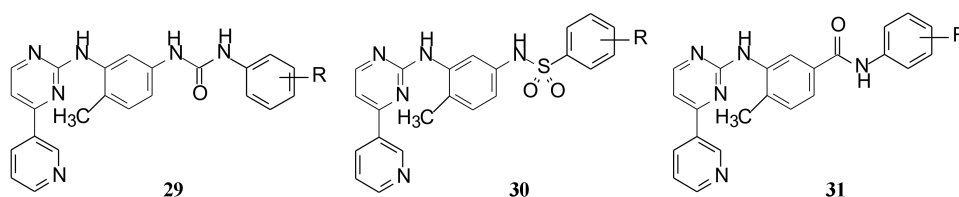


Figure 4 The binding diagrams of imatinib to Abl active site



AMN107)对 Bcr-Abl 的抑制活性强于伊马替尼 30 倍, 抑制其他激酶的活性也列于表 4 (Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*, 2005, 7: 129-141; Manley P, Stiefl N, Cowan-Jacob S, et al. Structural resemblances and comparisons of the relative pharmacological properties of imatinib and nilotinib. *Bioorg Med Chem*. 2010, 18: 6977-6986), 表中数据表明, 化合物 **32** 对 Bcr-Abl 酶和高表达 Bcr-Abl 细胞、DDR 及转染的细胞抑制作用显著强于伊马替尼, 对 PDGFR 和高表达的细胞抑制活性二者相似。**32** 对 KIT 和 CSF-1R 的活性不如伊马替尼, 从而确定了 **32** 为新一代的候选化合物, 定名为尼洛替尼 (nilotinib)。

**5.2 结构特征** 作为第二代的 Bcr-Abl 激酶抑制剂, 尼洛替尼与伊马替尼的结构相差不大, 表 5 列出了相关的结构参数。从成药性的视角分析, 虽然氢键接受体减少了一个, 但尼洛替尼在分子尺寸、分配系数和极性表面积等数据上稍逊于伊马替尼。而且, 尼洛替尼的咪唑环的碱性显著低于伊马替尼的哌嗪环, 因而难以制成药用盐, 溶解度显著降低 (水溶性  $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )。

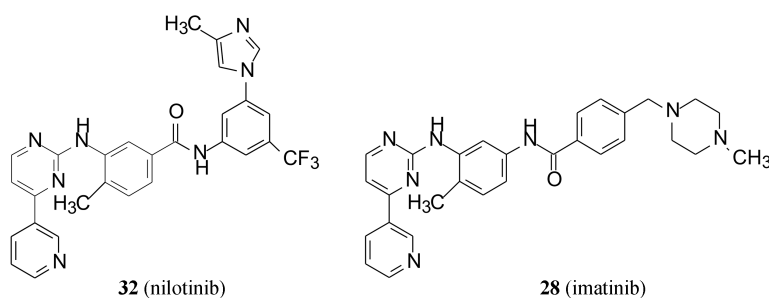
不过也由于脂溶性高, 尼洛替尼在细胞水平的活性强于伊马替尼。

**Table 5** Comparison of structural features between nilotinib and imatinib.

Feature	Nilotinib	Imatinib
Molecular weight	529.5	493.6
$pK_a1$ ; $pK_a2$	5.1-5.6; 3.9	7.8; 3.9
$\log P$	4.45	3.1
PSA ( $\text{\AA}^2$ )	100.1	86.3
No. of H-bond acceptor	6	7
No. of H-bond donor	2	2

**5.3 尼洛替尼的特点和上市** 尼洛替尼在结构和物化性质上并不优于伊马替尼, 药代动力学也未处于优势, 但临床前研究由于对伊马替尼耐药的 Bcr-Abl 激酶和细胞表现有显著活性, 相互之间没有呈现交叉耐药现象。经临床前研究后进入了临床研究, 结果表明尼洛替尼能够治疗对伊马替尼已产生耐药的慢性粒细胞白血病。美国 FDA 于 2007 年批准上市。

**5.4 尼洛替尼与 Abl 激酶结合特征** 尼洛替尼是在伊马替尼与 Abl 激酶复合物晶体结构基础上, 利用药物化学和构效关系分析设计出来的, 乍一看二者的化



**Table 4** Inhibitory activity of nilotinib (**32**) and imatinib (**28**) on kinases and cell proliferation. NT = not test

Kinase	Cell	Nilotinib		Imatinib	
		$IC_{50}/\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$		$IC_{50}/\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	
		Kinase	Cell	Kinase	Cell
Bcr-Abl	K562	42	21	473	244
Bcr-Abl	Bcr-Abl trans Ba/F3	20	25	221	678
PDGFR $\alpha/\beta$	A31	71	NT	72	NT
PDGFR $\beta$	PDGFR $\beta$ trans Ba/F3	NT	62	NT	39
KIT	GIST882	217	151	97	108
DDR-1	DDR-1 trans HEK393	3.7	NT	43	NT
DDR-2	DDR-2 trans HEK393	5.2	NT	141	NT
CSF-1R	CSF-1R trans HEK393	677	NT	291	NT
CSF-1R	M-NFS-60	NT	838	NT	358

学结构相似,特别是共有的2-胺苯基-4-(3-吡啶基)嘧啶结构有着“大面积”的相似,似乎是典型的me-too药,其实差别不小。例如经Daylight-fingerprint-Tanimoto模型计算,相似性系数只有0.6(全同为1.0)。在结构上的差别是酰胺键的方向不同和末端苯环上取代基的差异。但这些差异赋予尼洛替尼分子构象、拓扑形状和基团结合的模式发生了变化。突变后的Abl激酶的

活性中心的构象发生了有限的变化,尼洛替尼的结构适配了这种变化。表现在伊马替尼的胺酰基(-NH-CO-)反向为尼洛替尼的酰胺基(CONH),导致Abl激酶的Glu286为了与NH结合而位置偏移,从而更加稳定了DFG-out构象,腾出了有利于咪唑基进入的空间。图5是尼洛替尼(a)和伊马替尼(b)结构的中心部位与Abl激酶氢键结合的示意图。

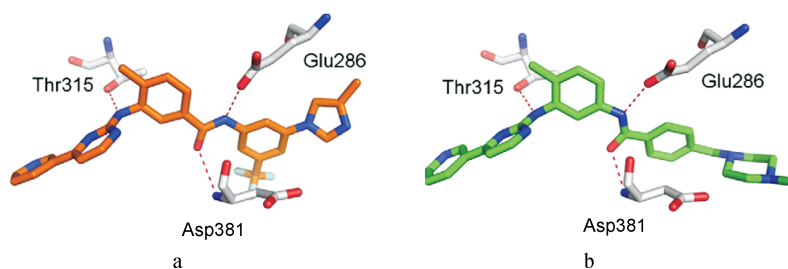


Figure 5 Hydrogen bonding of nilotinib (a) and imatinib (b) to Abl kinase