

*Посвящается светлой памяти Мелкона Арпиаровича Ирадяна,
замечательного ученого, блестящего химика-синтетика,
человека щедрой души, уважаемого коллеги и друга.*

УДК 547.85

ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ – ПИРРОЛ, ТИОФЕН, ФУРАН, В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (МИНИ-ОБЗОР)

М. А. ИРАДЯН^а, Н. С. ИРАДЯН^а и А. А. АРУТЮНЯН^{а,б}

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

^б Российско-Армянский (Славянский) университет
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Поступило 19 VII 2019

Обобщены данные преимущественно последних 10 лет по молекулярно-биологическим основам противоопухолевого действия препаратов, содержащих в структуре пиррол, тиофен и фуран и их конденсированные системы. Кратко указаны молекулярные мишени действия препаратов, ингибируемые рецепторы и ферменты и, в отдельных случаях, данные по биологическим исследованиям *in vitro* и *in vivo* и применению в клинике химиотерапии опухолей.

1. Введение

Несмотря на впечатляющие успехи молекулярной биологии и онкологии, изыскание новых препаратов для эффективной химиотерапии злокачественных новообразований продолжает оставаться важнейшей задачей медицинской химии, фармакологии, экспериментальной и клинической онкологии. Краеугольная проблема химиотерапии опухолей заключается в достижении максимальной избирательности действия лекарственного препарата в отношении опухоли без повреждения нор-

мальных тканей, т. е. проблема целенаправленного цитотоксического действия.

Исследования последних десятилетий в области биохимии, генетики и смежных дисциплин пролили свет на механизмы управления клеточными функциями и отдельными метаболическими процессами в клетке, основанные на взаимодействии экстраклеточного стимула (первичного мессенджера) с рецептором на поверхности клетки и передачи сигналов внутрь клетки преимущественно путем фосфорилирования белков протеинкиназами [1].

Описанный биохимический каскад (signal transduction pathway) является базовым механизмом, контролирующим рост клеток, пролиферацию, метаболизм, межклеточную коммуникацию и множество других жизненно важных процессов, в связи с чем нарушения в механизмах внутриклеточной сигнализации приводят к возникновению ряда заболеваний, в частности, рака, диабета и других [2].

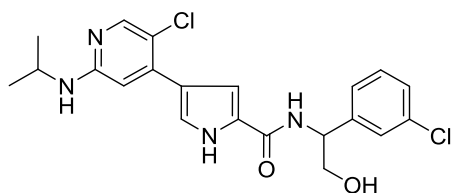
В связи с этим семейства ферментов и рецепторов, в частности, протеинкиназы и их рецепторы, участвующие в механизмах внутриклеточной сигнализации и дисрегуляция которых играет решающую роль в малигнизации и прогрессировании опухоли, являются потенциальными мишенями для химиотерапии. Действительно, в последние два десятилетия наблюдается отчетливая тенденция к рациональной разработке новых противоопухолевых препаратов селективного действия (таргетных препаратов), основанная на избирательном ингибировании ключевых ферментов, рецепторов и биохимических процессов внутриклеточной сигнализации в злокачественной опухоли.

С учетом ранее опубликованных работ по противоопухолевой активности производных имидазола [3,4] в настоящем обзоре обобщены данные последних лет по противораковой активности соединений, содержащих в молекуле пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом – пиррол, фуран, тиофен и их конденсированные производные, с указанием в отдельных случаях использованных биологических объектов, тест-систем и ингибируемых ферментов и рецепторов, включая данные по клиническому применению препарата.

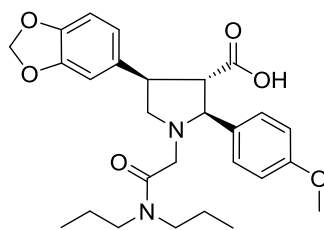
2. Соединения, содержащие ядро пиррола

Производное пиррола **1** (уликсертиниб, VRT-752271, BVD-523) является сильным и обратимым ингибитором серин/треонин киназ ERK1/ERK2 сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase) с $IC_{50} < 0.3 \text{ нМ}$ для киназы ERK2. В клетках меланомы A375, несущих мутацию b-RAFV600E, уликсертиниб понижает уровень фосфорилирования ERK2 (pERK) киназы и фосфорилирование downstream-киназы (pRSK) с $IC_{50} 4.1/0.14 \text{ мМ}$, соответственно, тормозит их пролиферацию

in vitro ($IC_{50} = 180 \text{ nM}$) [5] и *in vivo* на модели ксенографтов линии клеток меланомы A375 человека [6].



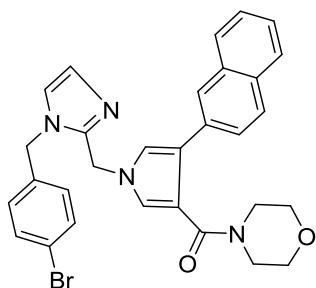
1 (Ulixertinib, VRT-752271, BVD-523)



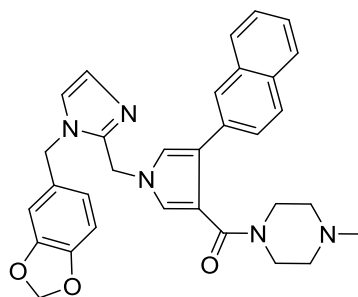
2 (Atrasentan)

Атрасентан **2** применяется в терапии немелкоклеточного рака легкого [7], рака простаты на поздних стадиях заболевания [8], в том числе в комбинации с доцетакселом [9].

Пирролилимидазол **3** избирательно ингибирует фарнезилтрансферазу, блокируя фарнезилирование белков H-Ras, N-Ras и K-Ras4B ($IC_{50} = 0.8, 1.2$ и 2.0 nM , соответственно), и подавляет ангиогенез *in vivo* и *in vitro* ($IC_{50} = 75 \text{ nM}$) [10,11]; аналогичную активность в отношении фарнезилтрансферазы проявляет также сходное по строению соединение **4** (LB-42908) [12].

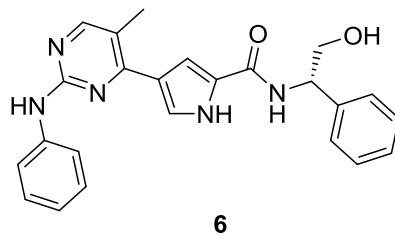
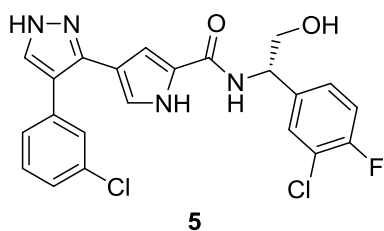


3 (LB-42708)

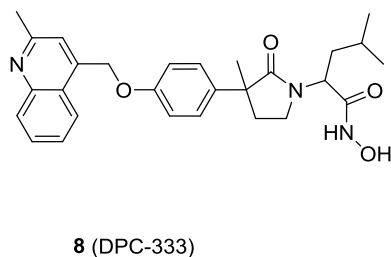
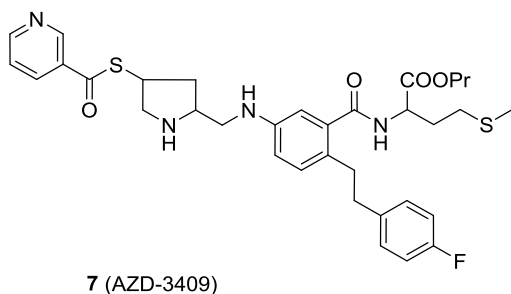


4 (LB-42908)

Пиразолилпиррол **5** обладает ингибирующей способностью в отношении киназы (ERK) сигнального пути (MAPK/ERK) и относительно невысокой цитотоксичностью на модели пролиферации культуры клеток Colo205 ($IC_{50} = 0.54 \text{ }\mu\text{M}$), в то время как производное 2-аминопиридина **6**, полученное в результате оптимизации предыдущего соединения наряду с сильным ингибированием киназы (ERK) обнаруживает также выраженную цитотоксичность в отношении клеток HT29 ($IC_{50} = 29 \text{ nM}$) [13].

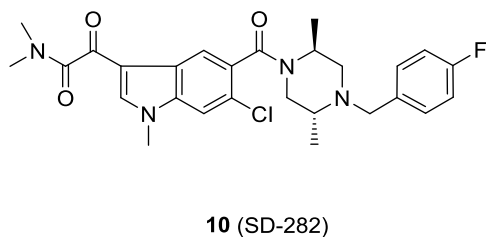
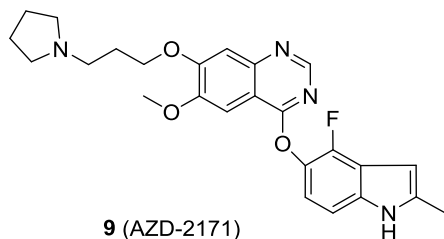


Производное пирролидина **7** (AZD-3409) является двойным ингибитором киназ: фарнезилтрансферазы (FTase) и, в меньшей степени, геранилгеранилтрансферазы 1 (GGTase-1) и тормозит рост трех клеточных линий: мышиных эмбрионных фибробластов, трансфицированных онкогеном H-RAS^{V12} (MEF), клеток A549 (с мутацией Ki4B-Ras) и клеток MCF-7 (без Ras мутации), существенно уступая в этом отношении препарату лонафарнибу [14-16].



Замещенный пирролидин-2-он **8** (DPC-333) является антагонистом фактора некроза опухоли α (TNF- α), ингибируя TNF- α -превращающий фермент (TACE) и нарушая патогенную внутриклеточную сигнализацию в опухолях, опосредованную рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) [17].

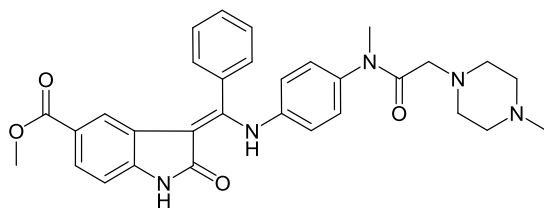
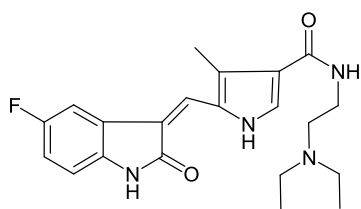
Препарат на основе хиназолина **9** (седираниб, AZD-2171) ингибирует киназную активность рецептора VEGFR, в экспериментах *in vitro* ингибирует пролиферацию клеток эндотелия umbilicalной вены человека, стимулированную VEGFR и фосфорилирование рецептора KDR (VEGFR-2) ($IC_{50} = 0.4$ и 0.5 нМ, соответственно). Седираниб на моделях опухолевых ксенографтов человека у безтимусных мышей (опухоли прямой кишки, легких, молочной и предстательной желез и яичников) в дозах 1.5 мг/кг/день существенно тормозит их рост [18]. Изучены фармакология AZD-2171 как в терапии опухолей различных локализаций, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами [19,20].



Производное индола **10** (препарат SD-282) селективно ингибирует митоген-активируемую серин-треониновую протеинкиназу (МАРК) и замедляет прогрессирование заболевания у больных хроническим миелоидным лейкозом [21].

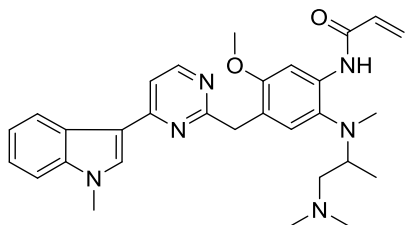
Производное пиррола и 2,3-диоксииндола **11** (Сунитиниб, SU-11248) ингибирует сразу несколько рецепторов тирозинкиназ, в частности, PDGF-Rs, VEGFRs, CD117 (c-KIT), играющих решающую роль в пролиферации и ангиогенезе, а также рецепторов RET, CD114, CD135.

Эти эффекты лежат в основе противоопухолевого и антиангиогенного действия указанного препарата. В настоящее время изучается эффективность сунитиниба для лечения менингиомы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, нейрофиброматоза, рака легких и молочной железы, остеосаркомы, лейкоemий [22-24].

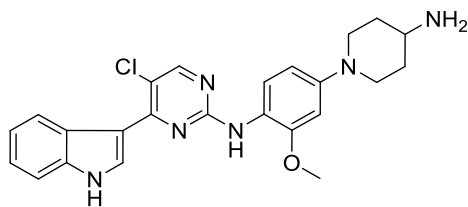


Производное 2,3-диоксииндола **12** (Нинтеданиб, BIBF-1120) – ингибитор тирозинкиназы, действие которого направлено на рецепторы факторов роста: сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарного фактора роста – (PDGF). Препарат используется в химиотерапии некоторых типов немелкоклеточного рака легких, а в сочетании с доцетакселом – в химиотерапии второй линии у больных с прогрессирующей или метастатический аденокарциномой легких [25,26].

Осимертиниб **13** (Tagrisso, AZD-9291), содержащий остатки пиридина и индола, – ингибитор протеинкиназы третьего поколения, необратимо взаимодействующий с протеинами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [27]. Препарат эффективен при лечении прогрессирующего или метастатического немелкоклеточного рака легких при резистентности к другим препаратам этого рода [28].



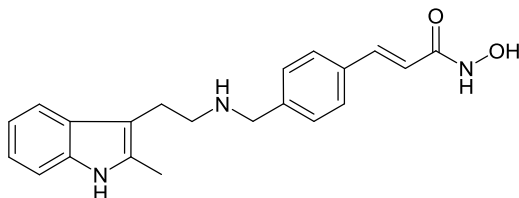
13 (Osimertinib, AZD-9291)



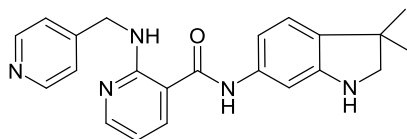
14 (AZD-3463)

Сходный по строению с предыдущим соединением препарат AZD-3463 (**14**) – сильный ингибитор двух киназ: киназы анапластической лимфомы (ALK) и киназы рецептора инсулиноподобного фактора роста (соматомедин С, IGF-1R). Препарат тормозит рост нейробластомы, устойчивой к кризотинибу, и индуцирует апоптоз [29,30].

Панобиностат **15** (Farydak, LBH-589) – производное индола, содержит в структуре N-гидроксиакриламид, применяется при лечении множественной миеломы, некоторых форм хронической лейкемии (в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном), лимфомы Ходжкина, раке молочной железы, раке простаты, миелодиспластического синдрома [31-33].



15 (Panobinostat, Farydak, LBH-589)

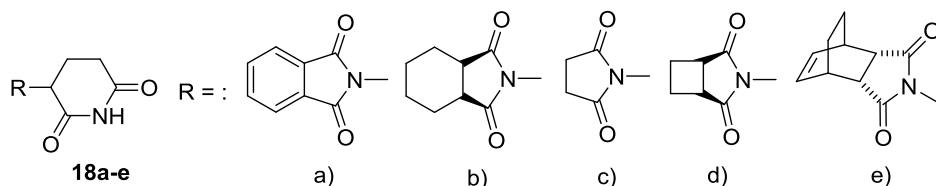


16 (Motesanib, AMG-706)

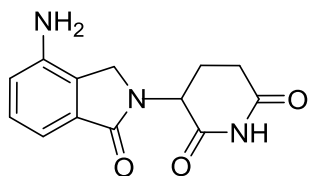
Другое производное индола – препарат **16** (Мотесаниб, AMG-706), является мультикиназным ингибитором, основными мишенями которого являются рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFP-1, VEGFP-2, VEGFP-3), с-KIT, рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и RET в концентрациях ($IC_{50} = 2, 3, 6, 8, 84$ и 59 μM , соответственно). Препарат также ингибирует пролиферацию человеческих эндотелиальных клеток, индуцированную фактором роста VEGF, но не фактором роста фибробластов (FGF). Вместе с тем, после клинических испытаний (фаза II, III) при различных локализациях опухолей (опухоли ЖКТ, щитовидной железы, рака легких и молочной железы) как в виде монотерапии, так и в комбинации с паклитаксел-карбоплатином [34-37] препарат не показал преимуществ и был снят с дальнейших испытаний.

Ниже представлены препараты из группы изоиндола – структурные аналоги известного препарата талидомида **18a**: **18b-e**, леналидомид **19** и помалидомид (актимид, CC-4047) **20**. Через некоторое время после изъятия талидомида как снотворного из медицинской практики ввиду

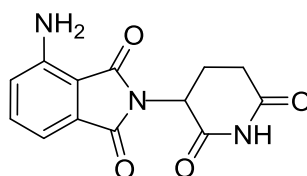
исключительных мутагенных и тератогенных свойств, были обнаружены выраженные антилепрозные свойства препарата, в частности, эффективность при лечении лепрозной узловой эритемы (ENL), а в последние годы активно изучаются иммуномодуляторные, антиангиогенные и противоопухолевые свойства талидомида [38]. В ракурсе этих исследований синтезированы различные аналоги талидомида **18a** (соединения **18b-e**), в которых фактически сохранен фрагмент глутаримида [39]:



Изоиндолы леналидомид **19** и помалидомид **20** являются представителями нового класса противоопухолевых иммуномодуляторов с антиангиогенным действием и применяются при лечении множественной миеломы и миелодиспластического синдрома (MDS) [38].

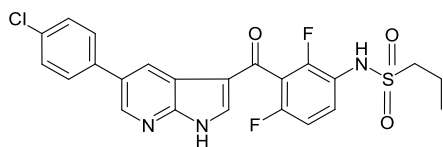


19 (Lenalidomid)

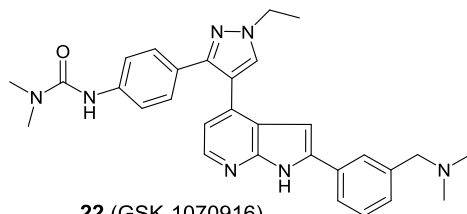


20 (Pomalidomid, Actimid, CC-4047)

В последние годы синтезированы и изучены новые перспективные соединения в ряду пирролопиридинов **21**, **22**. Вемурафениб **21**— ингибитор BRAF-киназ, разработанный для лечения поздних стадий меланомы, вызывает апоптоз в клеточной линии меланомы, однако только у пациентов, у которых заболевание было вызвано мутацией V600E BRAF и мутацией V600K в том же гене. Интересно, что клетки меланомы без этих мутаций не ингибируются вемурафенибом; более того, в таком случае препарат парадоксально стимулирует нормальный B-Raf белок и может способствовать росту опухоли [40].



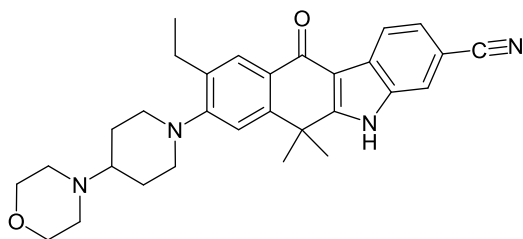
21 Vemurafenib (PLX-4032)



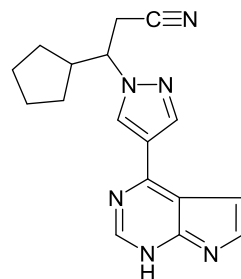
22 (GSK-1070916)

Производное 7-азаиндола **22** (препарат GSK1070916) является АТФ-конкурентным ингибитором рецепторов киназ (Aurora В и Aurora С), в экспериментах *in vitro* на панели клеточных линий опухолей человека обнаружил сильное ингибирование фосфорилирования остатка серина-10 гистона H3 и противоопухолевое действие на модели человеческой лейкемии HL-60 безтимусных мышей при подкожном введении препарата [41].

Производное бензо[*b*]карбазола **23** (Алектиниб) блокирует активность киназы анапластической лимфомы (ALK) и применяется при лечении немелкоклеточного рака легких [42].



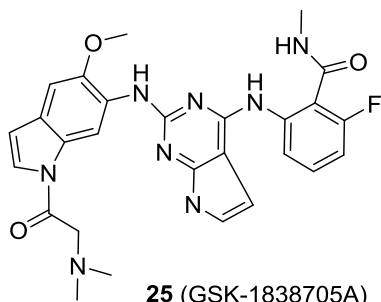
23 Alectinib



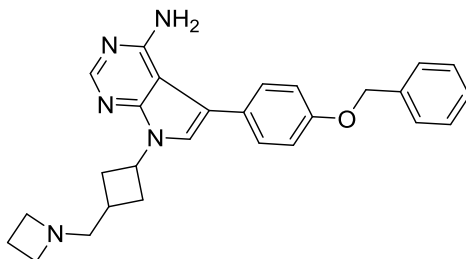
24 Ruxolitinib

Пирролопиримидин **24** (Руксолитиниб) является ингибитором янус-киназ JAK1 и JAK2 и предложен для лечения миелопролиферативных заболеваний, в частности полицитемии (эритремии) [43,44].

Производное пирролопиримидина **25** (GSK1838705A) хорошо проникает через клеточную мембрану и обладает противоопухолевой активностью, ингибируя рецепторы инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), рецепторы инсулина (IR) и киназу анапластической лимфомы (ALK). Кроме этого, препарат тормозит пролиферацию различных солидных и гематологических форм рака и замедляет рост опухолевых ксенографов человека [45].



25 (GSK-1838705A)

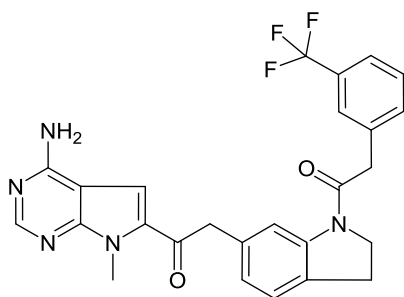


26 (NVP AEW-541)

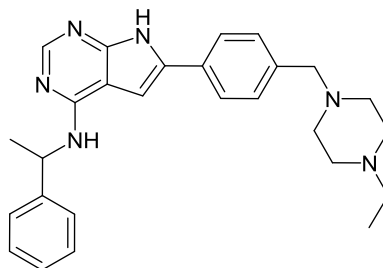
Производное пирролопиримидина NVP-AEW541 (**26**) [46] ингибирует инсулиновые рецепторы IGF-IR, что приводит к торможению роста IGF-IR-зависимой фибросаркомы, повышает чувствительность клеток HL60 к цитарабину и этопозиду, активен *in vitro* в отношении

клеток нейробластомы и в экспериментах *in vivo*. Препарат также изучен в комбинациях с другими противораковыми препаратами: тамоксифеном, трастузумабом, доксорубицином или паклитакселем [47].

Среди других производных пирролопиримидина следует упомянуть препарат **27** (GSK-2606414), который является селективным ингибитором протеинкиназы эндоплазматического ретикулула (PERK), имеющего непосредственное отношение к пролиферации клеток [48], и препарат **28** (AEE-788), являющийся двойственным ингибитором рецепторов эпидермального фактора роста ErbB2 и рецептора эндотелиального фактора роста EGFR и рассматриваемый в качестве эффективного препарата для терапии медуллобластомы [49]. Для соединения AEE788 показан синергический эффект на апоптоз опухолевых клеток носоглотки (клетки CNE1), индуцируемых фактором роста опухолей TGF- β [50].

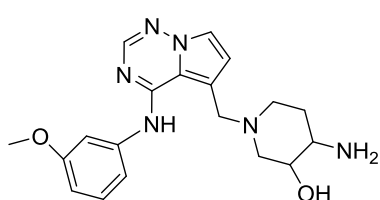


27 (GSK-2606414)

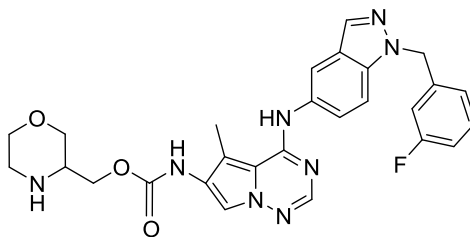


28 (AEE-788)

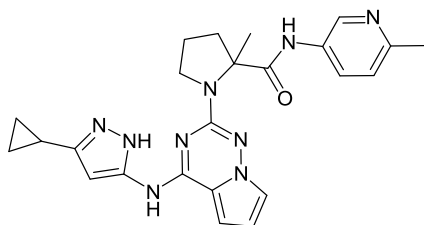
Селективными ингибиторами рецепторов различных тирозинкиназ являются пирролотриазин **29** (BMS-690514), ингибирующий рецепторы эпидермального фактора роста HER/EGFR и рецептор фактора роста эндотелия сосудов VEGFR, активный в отношении прогрессирующих и метастатических солидных опухолей [51], препарат **30** (BMS-599626) – эффективный ингибитор рецепторов HER1 и HER2 и радиосенсибилизатор клеток HN-5, экспрессирующих факторы роста EGFR и HER2, а также ингибирующий репарацию ДНК [52,53]. Другие пирролотриазины с противоопухолевым действием включают препарат **31**, являющийся сильным и обратимым ингибитором рецептора инсулиноподобного фактора роста IGFR и проявляющий активность при комбинированном лечении гормонзависимого рака молочной железы [54] и немелкоклеточного рака легких в качестве монотерапии и в комбинации с препаратами платины (клеточная линия A549) [55], и препарат **32** (BMS-582664, бриваниб) – двойственный ингибитор рецепторов VEGFR и FGFR, тормозящий рост опухолевых ксенографов мышей, полученных от больных (клеточные линии 2-1318 и 26-1004) [56]. Бриваниб **32** предложен в качестве препарата второй линии при терапии гепатоцеллюлярной карциномы в сочетании с сорафенибом [57].



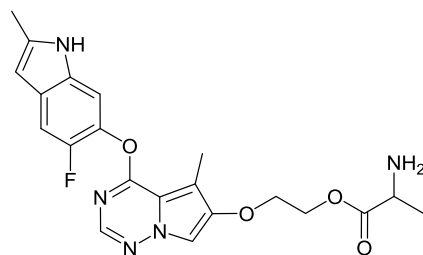
29 (BMS-690514)



30 (BMS-599626)

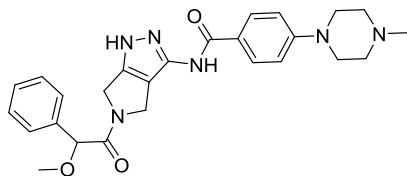


31 (BMS-754807)

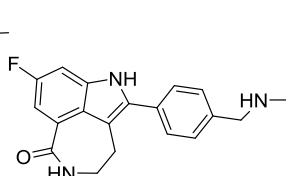


32 (BMS-582664, Brivanib alaninate)

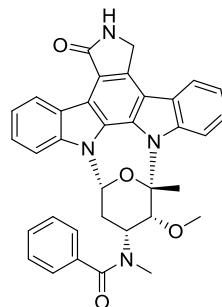
Данусертиб (PHA-739358) (**33**) – производное тетрагидропирро-ло[3,4-с]пиразола, является ингибитором киназ Aurora A, B, C и тиро-зинкиназ RET, NTRK1, FGFR1 и ABL1, останавливает клеточный цикл и индуцирует апоптоз [58]. Поскольку на моделях опухолей грызунов различных локализаций (прямая кишка, яичники, молочная железа) и миелоидной лейкемии показал обнадеживающие результаты, данусер-тиб прошел фазы I и II при терапии солидных и гематологических опу-холей [59]. Препарат активен также в отношении двух линий гастроэн-теропанкреатических нейроэндокринных (GEP-NET) опухолей челове-ка (BON1 и QGP) *in vitro* и *in vivo* [60].



33 (Danuserib, PHA-739358)



34 (Ricaparib)



35 Midostaurine

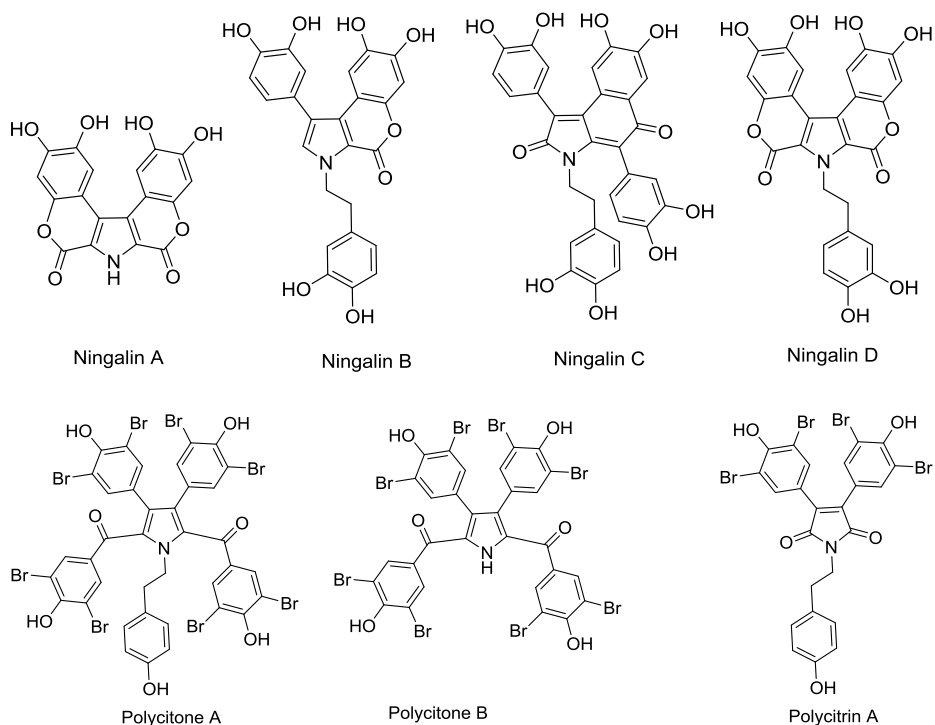
Рикапариб (AG 014699) (**34**) является ингибитором поли(АДФ-ри-боза)полимераз PARP (PARP-1 и PARP-2) – фермента, участвующего в репарации разрывов ДНК, значительно тормозит пролиферацию и миг-рацию, и индуцирует апоптоз клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 *in vitro* [61]. Препарат особенно активен в отношении клеток ра-

ка предстательной железы C4-2, дефектных по репарации ДНК, является сильным радиосенсибилизатором клеточных линий рака предстательной железы (LNCaP, C4-2, PC3, DU145, MDApC2B, CWR22rv1, and VCaP) и усиливает противоопухолевое действие рукапароба [62].

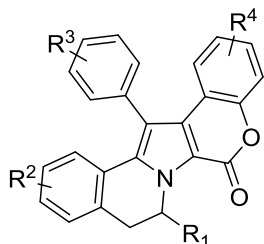
Мидостаурин **35** – ингибитор рецептора типа III тирозинкиназы FLT3 и других рецепторных тирозинкиназ, включая PDGFR, VEGFR, циклинзависимой киназы 1. На стадии предклинических исследований, препарат проявил широкий спектр противоопухолевой активности на различных моделях опухолевых ксенографтов и на модели миелодиспластического синдрома (MDS), индуцированного у мышей линии FLT3-ITD (*fms-like tyrosine kinase – internal tandem duplication*) [63].

Значительное число высокоактивных цитотоксических соединений, содержащих пиррол, выделено из морских организмов [64].

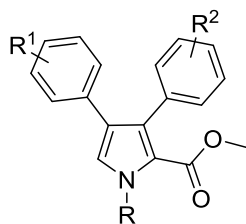
Так, из морских асцидий семейства Didemnidae выделены производные пиррола – нингалины A-D, проявляющие выраженную цитотоксичность в отношении ряда опухолевых клеточных линий, а из асцидий семейства *Polycitor sp.* – полицитоны A и B и полицитрин A; последние соединения тормозят рост трансформированных фибробластов в концентрации менее 10 мкг/мл.



Ламелларины – группа семи полициклических ароматических соединений, выделенных из переднежаберных моллюсков *Lamellaria sp.*, различающиеся по присутствию в молекуле дегидродопаминового фрагмента (тип I) и его отсутствию (тип II).



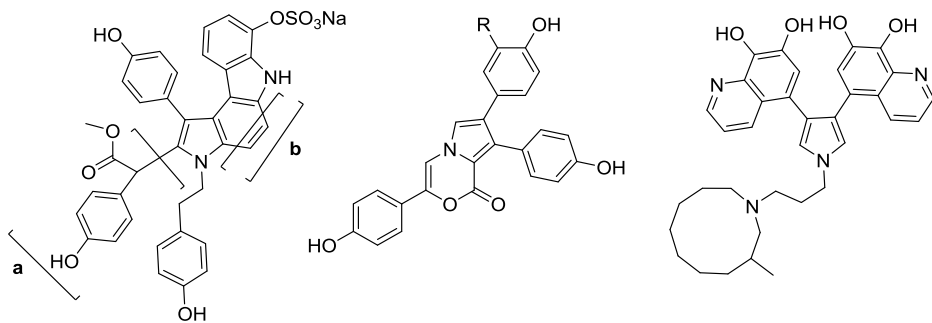
Lamellarins I



Lamellarins II

Сходные по строению различные производные ламелларинов проявили широкий спектр биологической активности, включая цитотоксическую, противоопухолевую, антимитотическую и MDR-обратимую (multi drug resistance reversal) активность и ряд других.

К обсуждаемым соединениям тесно примыкают выделенные из гриба *Dictyodendrilla verongiformis* производные пирроло[2,3-с]карбазола диктиодендрины А-Е,Х,У с различными функциональными группами в фрагментах **a** и **b**. Группа указанных соединений в дозе 50 мкг/мл является выраженными ингибиторами фермента теломеразы, присоединяющей теломеры (повтор нуклеотидов ТТАGGG) к 3'-концу хромосом. С учетом того, что наличие теломеразы характерно для 90% опухолевых клеток и существенно ниже в нормальных, диктиодендрины могут рассматриваться как перспективные препараты для таргетной химиотерапии рака.



Dictyodendrin A-E,X,Y Lukianol A (R=H), Lukianol B (R=I). **36** Halitulin

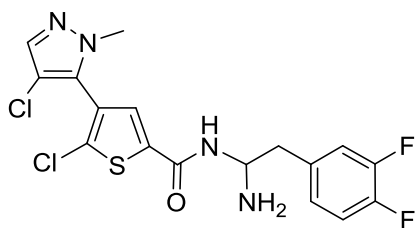
Выделенные из морского беспозвоночного пирроло[2,1-с][1,4]оксазины лукианол А и лукианол В тормозят рост клеточной линии человеческой эпидермоидной карциномы, причем активность незамещенного производного лукианола А значительно выше (1 мкг/мл) по сравнению с йодпроизводным (100 мкг/мл). Интересно, что синтетические производные указанного производного даже с одной фенильной группой проявляют выраженные цитотоксические свойства.

Из экстракта губок *Haliclona tulearensis* (семейство Chalinidae) выделено высокоцитотоксичное производное **36** (Halitulin) в отношении

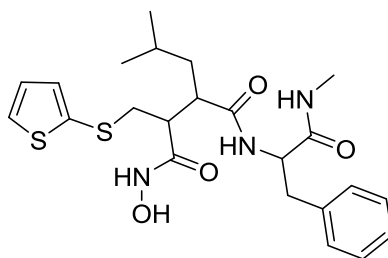
ряда клеточных линий *in vitro* в концентрациях (IC_{50}): 25 мкг/мл (клетки мышинной лимфомы Р-388), 12 мкг/мл (клетки А-549 человеческой карциномы легких), 12 мкг/мл (клетки НТ-29 человеческой колоректальной карциномы), 25 мкг/мл (клетки MEL-28 меланомы человека).

3. Соединения, содержащие ядро тиафена

Тиафенкарбоксамид **37** (Афуресертиб, GSK-2110183) является мощным ингибитором семейства серин/треониновых протеинкиназ В: (АКТ, РКВ, РКВ/АКТ) – ключевых ферментов, обеспечивающих выживание клеток путем ингибирования апоптоза. Препарат сильно, обратимо и селективно тормозит активность АКТ-киназ 1,2,3 в пикомолярных концентрациях (значения K_i 0.08, 2.0 и 2.6 нМ, соответственно) и пролиферацию раковых клеток человека, в том числе, гематологических форм [65, 66].

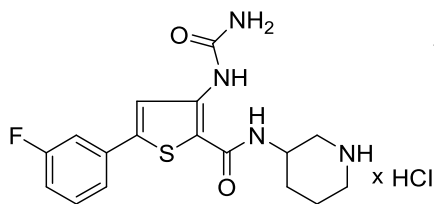


37 (Afuresertib, GSK-2110183)

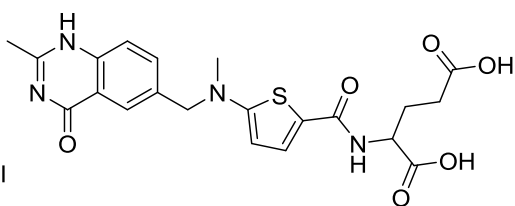


38 (Batimastat, BB-94)

Батимастат **38** – производное тиафен-2-тиола, является конкурентным ингибитором ряда цинкзависимых матриксных металлопротеиназ (ММР) в частности, интерстициальной коллагеназы (ММР-1), стромелизина-1 (ММР-3), желатиназы А (ММР-2), желатиназы В (ММР-9), матрилизина (ММР-7) и прожелатиназы А (ММР-14), играющих важную роль в ангиогенезе, апоптозе, пролиферации, дифференциации клеток. На экспериментальных мышинных моделях опухолей батимастат ингибирует инвазию опухоли и ангиогенез опухолей легких, молочной железы, колоректального рака и рака поджелудочной железы [67-69].



39 (AZD-7762)



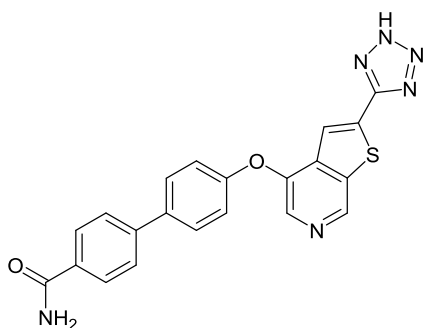
40 Raltitrexed (Tomudex, ZD-1694)

Замещенный тиофенкарбоксами́д AZD-7762 (**39**), являясь сильным ингибитором чекпойнт-киназ CHK1 и CHK2 – серин/треонинкиназ, повышает чувствительность опухоли к ДНК-повреждающим препаратам, в частности, бендамустину, мелфалану, доксорубину, и проявляет противоопухолевую активность в отношении опухолей яичников, молочной железы и клеток миеломы человека (линии KMS-12-BM, KMS-12-PE, RPMI-8226 и U266B1) [70-71].

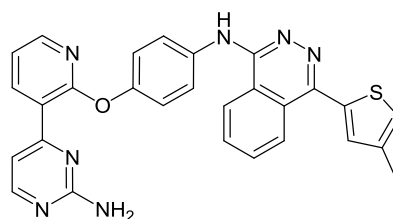
Ралтитрексед (Томудекс) **40** является препаратом, избирательно подавляющим активность тимидилат синтетазы (ТС) по механизму прямого, неконкурентного ингибирования фермента.

В клетке препарат проходит стадию полиглутамизации, катализируемую фолилполиглутаматсинтетазой (ФППС), в результате чего образованный комплекс ралтитрексед-полиглутамат подавляет активность ТС в 100 раз более эффективно, чем неглутамизированный препарат. Ралтитрексед эффективен при лечении больных с метастатическим колоректальным раком в сочетании с терапией 5-фторурацилом [72].

Производное тиено[2,3-с]пиридина **41** (Abbott C41) подавляет образование фактора некроза опухолей (TNF), индуцированное липополисахаридом (LPS) в культуре человеческих клеток 188, а на модели мышинных клеток 187, обработанных LPS, подавляет фосфорилирование внеклеточной сигналируемой протеинкиназы (ERK), относящейся к одному из ключевых сигнальных путей MAPK (mitogen-activated protein kinase) [73].



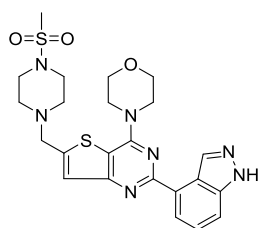
41 (Abbott C-41)



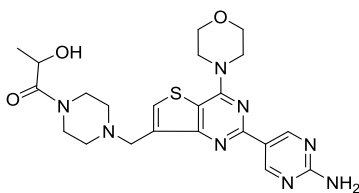
42 (AMG-900)

Производное 2-аминопиримидина соединение **42** (AMG-900) – АТФ-конкурентный ингибитор киназ Aurora. В клетках HeLa препарат ингибирует аутофосфорилирование Aurora-A и Aurora-B и остатка серина в гистоне H3 – субстрате киназы Aurora B. В концентрации 2-3 *nM* AMG-900 тормозит пролиферацию 26-и различных линий опухолевых клеток *in vitro*, включая линии, резистентные к другим ингибиторам киназ Aurora или паклитакселу. Препарат AMG-900 рассматривается как перспективное лекарственное средство в терапии липосаркомы [74] и острого миелолейкоза [75].

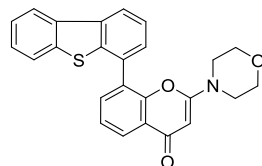
Близкие по структуре производные тиенопиримидина – **43** (Пиктилисиб, GDC-0941) и **44** (Апитолисиб, GDC-0980), являются ингибиторами фосфоинозитид-3-киназ. В экспериментах *in vitro* препарат GDC-0941 тормозит рост клеток HCT116, DLD1 и HT29 в концентрациях GI_{50} 1081, 1070 и 157 нМ, соответственно, и прошел II стадию клинических испытаний [76,77]. Апитолисиб **44** – сильный ингибитор пути внутриклеточной передачи сигнала PI3K/AKT/mTOR, регулирующего клеточный цикл, особенно активен в отношении клеточных линий рака легких, предстательной и молочной желез, несколько менее – меланомы и опухоли поджелудочной железы [78]. Препарат в дозе 30 мг проявляет небольшую, но достоверную противоопухолевую активность у больных с плевральной мезотелиомой [79].



43 (Pictilisib, GDC-0941)



44 (Apitolisib, GDC-0980)

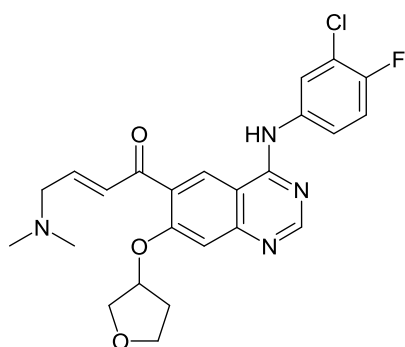


45 (NU-7441)

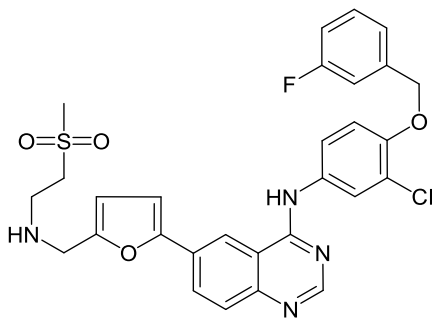
Производное хромен-4-она **45** (NU-7441) – высокоактивный и селективный ингибитор фермента ДНК-зависимая протеинкиназа (каталитической субъединица DNA-PKcs), относящегося к семейству фосфатидилинозитол-3-киназ. Как результат ингибирования фермента препарат сенситизирует клетки рака молочной железы к ионизирующей радиации и доксорубину [80].

4. Соединения, содержащие ядро фурана

Замещенный 4-анилинохиназолин **46** (Афатиниб) относится к группе препаратов – ингибиторов тирозинкиназы, одновременно необратимо ингибирует киназы рецепторов человеческого эпидермального фактора роста Her2 и EGFR. Афатиниб предложен для лечения немелкоклеточного рака легких и метастазирующего рака молочной железы [81, 82].



46 (Afatinib, BIBW-2992)

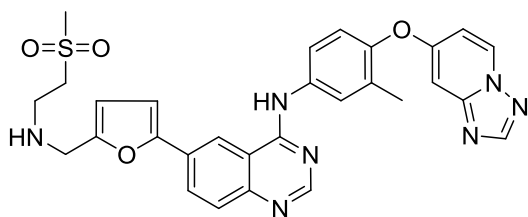


47 (Lapatinib)

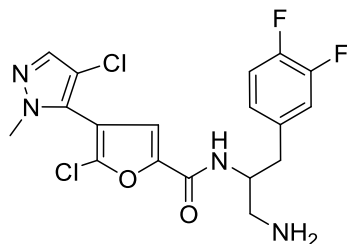
Лапатиниб **47**, имеющий определенное структурное сходство с Афатинибом **46**, является двойным ингибитором тирозинкиназы, прерывая сигнальные пути, опосредованные рецепторами эпидермального фактора роста (HER2/neu) и (EGFR) [83]. Препарат предложен в комбинации с капецитабином при терапии рака молочной железы после предварительной терапии антрациклинами, таксаном и трастузумабом [84].

Еще один представитель ряда замещенных 4-анилинохиназолинов – препарат **48** (ARRY-380 analog, CAS № 937265-83-3), является сильным и селективным ингибитором тирозинкиназы HER2, кроме того, угнетает рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и проявляет противоопухолевую активность на моделях HER2-зависимых опухолевых ксенографтов [85].

Производное фурана **49** (Упросертиб, GSK-2141795) – селективный, АТФ-конкурентный ингибитор серин/треонин протеинкиназы Akt (протеин киназа В) сигнального пути фосфоинозитид-3-киназа-протеинкиназа В/Akt (PI3K-PKB/Akt). Активация указанного сигнального пути связывается с туморогенезом и, кроме того, вносит существенный вклад в возникновение резистентности опухоли к целому ряду противоопухолевых препаратов. Упросертиб ингибирует активность протеинкиназы Akt, тем самым нарушая сигнализацию по пути PI3K-PKB/Akt, что, в конечном счете, тормозит пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Препарат после фазы II клинических испытаний предложен в качестве препарата для лечения эндометриальной карциномы и множественной миеломы [86,87].



48 (ARRY-380 analog)



49 (Uprosertib, GSK-2141795)

Таким образом, в мини-обзоре обобщены данные преимущественно последних 10 лет по противоопухолевым препаратам, содержащим фрагменты пиррола, тиафена и фурана и их конденсированных систем и механизмам их действия. Приведенные данные по строению и молекулярно-биологическому действию современных противоопухолевых препаратов могут быть полезными широкому кругу исследователей в области органической, биоорганической, медицинской химии и смежных областей, занимающихся разработкой новых эффективных лекарственных средств для химиотерапии рака.

ՆԻՆԳԱՆԴԱՄԱՆԻ ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐ ՊԻՐՈԼ, ՖՈՒՐԱՆ, ԹԻՓԵՆԸ, ՀԱՐՈՐԱԿ ՆՈՐԱԳՈՅԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՅԺՄՅԱՆ ՔԻՄԻՈԹԵՐԱՊԻԱՅՈՒՄ (ՓՈՔՐ ԱԿՆԱՐԿ)

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ս. ԻՐԱԴՅԱՆ և Ա. Ա. ՆԱՐԻՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Ընդհանրացված են հիմնականում վերջին 10 տարիների տվյալները, որոնք վերաբերում են կառուցվածքում պիրոլ, տիֆեն և ֆուրան պարունակող և նրանց կոնդենսացված համակարգերի հակառուսեցքային ազդեցության բժշկական սարանական հիմունքներին: Կարճ նշված են պատրաստուկների մոլեկուլյար թիրախները, ինհիբացվող ռեցեպտորները և ֆերմենտները, առանձին դեպքերում նորագոյացությունների քիմիոթերապիայում *in vitro* և *in vivo* պայմաններում կենսաբանական հետազոտությունների և կիրառման վերաբերյալ:

FIVE-MEMBERED HETEROCYCLES - PYRROL, THIOPHENE, FURAN IN MODERN CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT NEOPLASMS (MINI-REVIEW)

M. A. IRADYAN^a, N. S. IRADYAN^a and A. A. HARUTYUNYAN^{a,b}

^a The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

^b Armenian-Russian University, Yerevan, Armenia

The data on the molecular-biological fundamentals of the antitumor action of drugs containing pyrrole, thiophene and furan and their condensed systems are summarized predominantly over the past 10 years. Molecular targets of drug action, inhibited

receptors and enzymes and, in some cases, data on *in vitro* and *in vivo* biological studies and clinical use of tumor chemotherapy are briefly indicated

The introduction briefly discusses the molecular biological aspects of the creation of selectively acting targeted drugs.

Chapter 2 summarizes the available data on a relatively large class of drugs of synthetic and natural origin, in particular, isolated from marine organisms containing substituted pyrrole and its condensed systems, in particular indoles, pyrrolopyrazoles, pyrrolopyridines, pyrrolopyrimidines, pyrrolotriazines, pyrrolo[2,-c][1,4]oxazine. Among the derivatives of natural origin, data on ningalines, polycytrins, polycytines, lamellarin, dicitodendrins, lukianols, halitulin are given.

Chapter 3 discusses preparations containing a residue of thiophene and condensed thiophenes: thieno[2,3-c]pyridines, thieno[3,2-d]pyrimidines, dibenzo[b,d]thiophenes.

Chapter 4 presents the structural formulas and biological properties of preparations containing a furan ring.

The review can be useful to a wide range of researchers in the field of organic, bioorganic, medical chemistry and related fields involved in the development of new effective drugs for cancer chemotherapy.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Bradshaw R.A., Dennis E.A. / Handbook of Cell Signaling (2nd ed.). Amsterdam, Netherlands: Academic Press, 2010. ISBN 9780123741455.
- [2] Kolch W., Halasz M., Granovskaya M., Boris N.Kholodenko B.N. // Nat. Rev. Cancer., 2015, v. 15, 515. doi: 10.1038/nrc3983.
- [3] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Арсенян Ф.Г., Степанян Г.М. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №8, с. 12.
- [4] Ирадян М.А., Ирадян Н.С., Степанян Г.М., Арсенян Ф.Г., Гарибджанян Б.Т. // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №4, с.11.
- [5] Ward R.A., Colclough N., Challinor M., Debreczeni J., Eckersley K., Fairley G., Feron L., Flemington V., Graham M.A., Greenwood R., Hopcroft P., Howard T.D., James M., Jones C.D., Jones C.R., Renshaw J., Roberts K., Snow L., Tonge M., Yeung K. // Med. Chem., 2015, v. 58, №11, p. 4790.
- [6] Germann U.A., Furey B.F., Markland W., Hoover R.R., Aronov A.M., Roix J.J., Hale M., Boucher D.M., Sorrell D.A., Martinez-Botella G., Fitzgibbon M., Shapiro P., Wick M.J., Samadani R., Meshaw K., Groover A., DeCrescenzo G., Namchuk M., Emery C.M., Saha S., Welsch D. // J. Mol. Cancer Ther., 2017, v. 16, p. 2351. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0456.
- [7] Chiappori A.A., Haura E., Rodriguez F.A., Boulware D., Kapoor R., Neuger A.M., Lush R., Padilla B., Burton M., Williams C., Simon G., Antonia S., Sullivan D.M., Bepler G. // Clin. Cancer Res., 2008, v. 14, №5, p.1464. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1508.
- [8] Quinn D.I., Tangen C.M., Hussain M., Lara Jr.P.N., Goldkorn A., Moirpour C.M., Garzotto M.G., Mack P.C., Carducci M.A., Monk J.P., Twardowski P.W., Van Veldhuizen P.J., Agarwal N., Higano C.S., Vogelzang N.J., Thompson Jr.J.M. // Lancet Oncol., 2013, v. 14, №9, p. 893. doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70294-8.
- [9] Goldkorn A., Ely B., Quinn D.I., Tangen C.M., Fink L.M., Xu T., Twardowski P., Van Veldhuizen P.J., Agarwal N., Carducci M.A., Monk J.P. 3rd, Datar R.H., Garzotto M., Mack P.C., Larar P.Jr., Higano C.S., Hussain M., Thompson I. M. Jr, Cote R. J., Vogelzang N. J. // J Clin Oncol. 2014, v. 32, №11, p. 1136. doi: 10.1200/JCO.2013.51.7417.
- [10] Kim C.-K., Choi Y.K., Lee H., Ha K.-S., Won M.-H., Kwon Y.-G., Kim Y.-M. // Molecular Pharmacology, 2010, v. 78, №1, p. 142. doi : 10.1124/mol.110.063586.
- [11] Moorthy N.S, Sousa S.F, Ramos M.J, Fernandes P.A. // Curr. Med. Chem., 2013, v. 20, №38, p. 4888. PubMed PMID: 24059235.

- [12] Kim H.J., Lee S.H., Koh J.S., Lee S.H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, v. 22, №9, p. 3067.
- [13] Aronov A.M., Tang Q., Martinez-Botella G., Bemis G.W., Cao J., Chen G., Ewing N.P., Ford P.J., Germann U.A., Green J., Hale M.R., Jacobs M., Janetka J.W., Maltais F., Markland W., Namchuk M.N., Nanthakumar S., Poondru S., Straub J., ter Haar E., Xie X. // *J. Med. Chem.*, 2009, v. 52, №20, p. 6362. doi: 10.1021/jm900630q.
- [14] Appels N.M.G.M., Bolijn M.J., Chan K., Stephens T.C., Hochtin-Boes G., Middleton M., Beijnen J.H., de Bono J.S., Harris A.L., Schellens J.H.M. // *Br. J. Cancer*, 2008, v. 98, p.1951. doi: 10.1038/sj.bjc.6604402.
- [15] Appels N.M.G.M., Bolijn M.J., van Eijndhoven M.A.J., Stephens T.C., Beijnen J.H., Schellens J.H.M. // *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 2010, v. 67, №1, p. 137. doi: 10.1007/s00280-010-1300-6.
- [16] Moorthy N.S., Sousa S.F., Ramos M.J., Fernandes P.A. // *Curr. Med. Chem.*, 2013; v. 20, №38, p. 4888. PubMed PMID: 24059235.
- [17] Murumkar P.R., Giridhar R., Yadav M.R. // *Expert Opin. Drug. Discov.*, 2013, v. 8, №2, p.157. doi: se/10.1517/17460441.2013.744745.
- [18] Jiang W., Liu P., Li X., Wang P. // *Oncol. Lett.*, 2017, v. 13, p. 2623. doi: 10.3892/ol.2017.5779.
- [19] Goss G., Shepherd F.A., Laurie S., Gauthier I., Leigh N., Chen E., Feld R., Powers J., Seymour L. // *Eur. J. Cancer*, 2009, v. 45, №5, p. 782. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.022.
- [20] Liu J.F., Barry W.T., Birrer M., Lee J.M., Buckanovich R.J., Fleming G.F., Rimel B.J., Buss M.K., Nattam S., Hurteau J., Luo W., Quy P., Whalen C., Obermayer L., Lee H., Winer E.P., Kohn E.C., Ivy S.P., Matulonis U. // *The Lancet Oncology*, 2014, v. 15, №11, p. 1207. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70391-2.
- [21] Koppelman B., Webb H.K., Medicherla S., Almirez R., Feng Y., Chavez J.C., Mao C.P., Nguyen A., Liu Y.W., Kapoun A.M., Muir G., Huang Y.A., Dugar S., Mavunkel B J., Lim D.W., Chakravarty S., Luedtke G., Protter A.A., Higgins L.S. // *Pharmacology*, 2008, v. 81, №3, p. 204. doi: 10.1159/000112865.
- [22] Bauerschlag D.O., Schem C., Tiwar S.I., Egberts J.H., Weigel M.T., Kalthoff H., Jonat W., Maass N., Meinholt-Heerlein I. // *Anticancer Res.*, 2010, v. 30, №9, p. 3355.
- [23] Atkinson B.J., Kalra S., Wang X., Bathala T., Corn P., Tannir N.M., Jonasch E. // *J Urol.*, 2014, v. 191, №3, p. 611. doi:10.1016/j.juro.2013.08.090.
- [24] Kumar R.M.R., Arlt M.J.E., Kuzmanov A., Born W., Fuchs B. // *Am. J. Cancer Res.*, 2015, v. 5, №7, p. 2156. PMC4548327.
- [25] Okamoto I., Kaneda H, Satoh T., W.Okamoto W., Miyazaki M., Morinaga R., Ueda S., Terashima M., Tsuya A., Sarashina A., Konishi K., Arao T., Nishio K., Kaiser R., Nakagawa K., // *Mol. Cancer Ther.*, 2010, v. 9, №10, p. 2825. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0379.
- [26] Popat S., Mellemaard A., Fahrbach K., Martin A., Rizzo M., Kaiser R., Griebisch I., Reck M. // *Future Oncology*, 2014, v. 11, №3, p. 409. doi:10.2217/fon.14.290.
- [27] Cross D.A.E., Ashton S.E., Ghiorgiu S., Eberlein C., Nebhan C.A., Spitzler P.J., Orme J.P., Finlay M.R.V., Ward R.A., Mellor M.J., J., Hughes G., Rahi A., Jacobs V.N., Brewer M.R., Ichihara E., Sun J., Jin H., Ballard P., Al-Kadhimi K., Rowlinson R., Klinowska T., Richmond G.H.P., Cantarini M., Kim D.W., Ranson M.R., Pao W. // *Cancer Discovery*, 2014, v. 9, №4, p.1046. doi: 10.1158/2159-8290.
- [28] Yver A. // *Ann. Oncol.*, 2016, v. 27, №6, p. 1165. doi:10.1093/annonc/mdw129.
- [29] Drew L., Cheng J., Engelman J., Ferguson D., Katayama R., McDermont B., Saeh J., Shaw A., Shen M., Widzowski D., Wu A., Smith G. // *Cancer Research*, 2013, v. 73 (8 suppl.), abstr. 919. doi: 10.1158/1538-7445.AM2013-919.
- [30] Wang Y., Wang L., Guan S., Cao W., Wang H., Chen Z., Zhao Y., Yu Y., Zhang H., Pang J.C., Huang S.L., Akiyama Y., Yang Y., Sun W., Xu X., Shi Y., Zhang H., Kim E.S., Muscal J.A., Lu F., Yang J. // *Scientific Reports*, 2016, v. 6, №1, p.1.
- [31] Laubach J.P., Moreau P., San-Miguel J.F., Richardson P.G. // *Clin. Cancer Res.*, 2015, v. 21, №21, p. 4767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0530.

- [32] Garnock-Jones K.P. // *Drugs*, 2015, v. 75, №6, p. 695.
- [33] Kobayashi Y., Munakata W., Ogura M., Uchida T., Taniwaki M., Kobayashi T., Shimada F., Yonemura M., Matsuoka F., Tajima T., Yakushijin K., Minami H. // *International J. Hematology*, 2018, v. 107, №1, p. 83.
- [34] Blumenschein Jr G.R., Kabbinnavar F., Menon H., Mok T.S.K., Stephenson J., Beck J.T., Lakshmaiah K., Reckamp K., Hei Y.J., Kracht K., Sun Y.N., Sikorski R., Schwartzberg L. // *Annals of Oncology*, 2011, v. 22, №9, p. 2057. doi:10.1093/annonc/mdq731.
- [35] Scagliotti G.V., Vynnychenko I., Park K., Ichinose Y., Kubota K., Blackhall F., Pirker R., Galiulin R., Ciuleanu T.E., Sydorenko O., Dediu M., Papai-Szekely Z., Banaclocha N.M., McCoy S., Yao B., Hei Y.J., Galimi F., Spigel D.R. // *J. Clin. Oncology*, 2012, v. 30, №23, p. 2829. doi: 10.1200/JCO.2011.41.4987.
- [36] Schilder R.J., Sill M.W., Lankes H.A., Gold M.A., Mannel R.S., Modesitt S.C., Hanjani P., Bonebrake A.J., Sood A.K., Godwin A.K., Hu W., Alpaugh R.K. // *Oncology*, 2013, v.129, №1, p. 86. doi: 10.1016/j.ygyno.
- [37] Kubota K., Ichinose Y., Scagliotti G., Spigel D., Kim J.H., Shinkai T., Takeda K., Kim S.- W., Hsia T.- C., Li R.K., Tiangco B.J., Yau S., Lim W.- T., Yao B., Hei Y.- J., Park K. // *Ann. Oncol.*, 2014, v. 25, №2, p. 529. doi:10.1093/annonc/mdt552.
- [38] Avendano C., Menendez J.C. // *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, 2nd Edition, Elsevier Science, 2015, p.522-523.
- [39] Benjamin E., Hijji Y.M. // *J. Chem.*, 2017, Article ID 6436185, p. 1. doi.org/10.1155/2017/6436185.
- [40] Patrawala S., Puzanov I. // *Future Oncology*, 2012, v. 8, № 5, p. 509. doi:10.2217/fon.12.31
- [41] Adams N.D., Adams J.L., Burgess J.L., Chaudhari A.M., Copeland R.A., Donatelli C.A., Drewry D.H., Fisher K.E., Hamajima T., Hardwicke M.A., Huffman W.F., Koretke-Brown K.K., Lai Z.V., McDonald O.B., Nakamura H., Newlander K.A., Oleykowski C.A., Parrish C.A., Patrick D.R., Plant R., Sarpong M.A., Sasaki K., Schmidt S.J., Silva D.J., Sutton D., Tang J., Thompson C.S., Tummino P.J., Wang J.C., Xiang H., Yang J., Dhanak D. // *J. Med. Chem.*, 2010, v. 53, №10, p. 3973. doi: 10.1021/jm901870q.
- [42] Vavala T., Novello S. // *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2018, v. 10, p. 1. doi: 10.1177/1758835918789364.
- [43] Haydl A.M., Xu K., Breit B. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, v. 54, p. 7149.
- [44] Mesa R.A., Yasothan U., Kirkpatrick P. // *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2012, v. 11, №2, p. 103.
- [45] Sabbatini P., Korenchuk S., Rowand J.L., Groy A., Liu Q., Leperi D., Atkins C., Dumble M., Yang J., Anderson K., Kruger R.G., Gontarek R.R., Maksimchuk K.R., Suravajjala S., Lapierre R.R., Shotwell J.B., Wilson J.W., Chamberlain S.D., Rabindran S.K., Kumar R. // *Mol. Cancer Ther.*, 2009, v. 8, №10, p. 2811. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0423.
- [46] Isebaert S.F., Swinnen J.V., McBride W.H., Haustermans K.M. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, v. 81, № , p. 239. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.030.
- [47] Hartog H., Van der Graaf W.T.A., Boezen H.M., Wesseling J. // *Anticancer Res.*, 2012, v. 32, №4, p. 1309.
- [48] Axten J.M., Medina J.S.R., Feng Y., Shu A., Romeril S.P., Grant S.W., Li W.H.H., Heerding D.A., Minthorn E., Mencken T., Atkins C., Liu Q., Rabindran S., Kumar R., Hong X., Goetz A., Stanley T., Taylor J.D., Sigethy S.D., Tomberlin G.H., Hassell, A.M., Kahler K.M., Shewchuk L.M., Gampe R.T. // *J. Med. Chem.*, 2012, v. 55, №16, p. 7193. doi: 10.1021/jm300713s.
- [49] Meco D., Servidei T., Zannoni G.F., Martinelli E., Prisco M.G., de Waure C., Riccardi R. // *Transl. Oncol.*, 2010, v. 3, №5, p. 326. doi: 10.1593/tlo.10163.
- [50] Zhang S., Zhou M., Dong D., Wang J., Zhao Y. // *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2016, v. 9, №8, p. 15892.
- [51] Soria J.C., Baselga J., Hanna N., Laurie S.A., Bahleda R., Felip E., Calvo E., Armand J.P., Shepherd F.A., Harbison C.T., Berman D., Park J.S., Zhang S., Vakkalagadda B.,

- Kurland J.F., Pathak A.K., Herbst R.S. // *Eur. J. Cancer*, 2013, v. 49, №8, p. 1815. doi: org/10.1016/j.ejca.2013.02.012.
- [52] Gavai A.V., Fink B.E., Fairfax D.J., Martin G.S., Rossiter L.M., Holst C.L., Kim S.H., Leavitt K.J., Mastalerz H., Han W.C., Norris D., Goyal B., Swaminathan S., Patel B., Mathur A., Vyas D.M., Tokarski J.S., Yu C., Oppenheimer S., Zhang H., Marathe P., Fargnoli J., Lee F.Y., Wong T.W., Vite G.D. // *J. Med. Chem.*, 2009, v. 52, №21, p.6527. doi: 10.1021/jm9010065.
- [53] Torres M.A., Raju U., Molkentine D., Riesterer O., Milas L., Ang K.K. // *Invest. New Drugs*, 2011, v. 29, №4, p. 554. doi: 10.1007/s10637-010-9389-3.
- [54] Hou X., Huang F., Macedo L.F., Harrington S.C., Reeves K.A., Greer A., Finckenstein F.G., Brodie A., Gottardis M.M., Carboni J.M., Haluska P. // *Cancer Res.*, 2011, v. 71, №24, p. 7597. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1080.
- [55] Franks S.E., Jones R.A., Briah R., Murray P., Moorehead R.A. // *BMC Res. Notes.*, 2016, v. 9, p. 134. doi: 10.1186/s13104-016-1919-4.
- [56] Siu L.L., Shapiro J.D., Jonker D.J., Karapetis C.S., Zalcberg J.R., Simes J., Couture F., Moore M.J., Price T.J., Siddiqui J., Nott L.M., Charpentier D., Liauw W., Sawyer M.B., Jefford M., Magoski N.M., Haydon A., Walters I., Ringash J., Tu D., O'Callaghan C.J. // *J. Clin. Oncol.*, 2013, v. 31, №19, p. 2477. doi: 10.1200/JCO.2012.46.0543.
- [57] Finn R.S., Kang Y.K., Mulcahy M., Polite B.N., Lim H.Y., Walters I., Baudelet C., Manekas D., Park J.W. // *Clin. Cancer Res.*, 2012, v. 18, №7, p. 2090. doi: 10.1158/1078-0432.
- [58] Yuan C.X., Zhou Z.W., Yang Y.X., He Z.X., Zhang X., Wang D., Yang T., Pan S.Y., Chen X.W., Zhou S.F. // *Drug Des., Devel. Ther.*, 2015, v. 9, p. 1293. doi: 10.2147/DDDT.S74964.
- [59] Olesen S.H., Zhu J.Y., Martin M.P., Schçnbrunn E. // *ChemMedChem.*, 2016, v. 11, №11, p. 1137. doi: 10.1002/cmdc.201600115.
- [60] Fraedrich K., Schrader J., Ittrich H., Keller G., Gontarewicz A., Matzat V., Kromminga A., Pace A., Moll J., Blåker M., Lohse A.W., Hörsch D., Brümmendorf T.H., Benten D. // *Clin. Cancer Res.*, 2012, v. 18, №17, p. 4621. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2968.
- [61] Mao X., Du S., Yang Z., Zhang L., Peng X., Jiang N., Zhou H. // *Molecular Medicine Reports*, 2017, v. 16, №1, p. 208. doi: 10.3892/mmr.2017.6568.
- [62] Chatterjee P., Choudhary G., Heston W.D., Klein E.A., Almasan A. // *Cancer Research*, 2012, v. 72, №4 supplement, abstract B27. doi: 10.1158/1538-7445.PRCA2012-B27.
- [63] Gallogly M.M., Lazarus H.M. // *J. Blood Med.*, 2016; v. 7, p. 73. doi: 10.2147/JBM.S100283.
- [64] Sugumaran M., Robinson W.E. // *Mar. Drugs*, 2010, v. 8, p. 2906. doi:10.3390/md8122906.
- [65] Dumble M., Crouthamel M.C., Shu-Yun Zhang S.Y., Michael Schaber M., Levy D., Robell K., Liu Q., Figueroa D.J., Minthorn E.A., Seefeld M.A., Meagan B.Rouse M.B., Rabindran S.K., Heerding D.A., Kumar R. // *PLoS ONE*, 2014, v. 9, №6, e100880. doi: 10.1371/journal.pone.0100880.
- [66] Spencer A., I Yoon S.S., Harrison S.J., Morris S.R., Smith D.A., Brigandi R.A., Gauvin J., Kumar R., Opalinska J.B., Chen C. // *Blood*, 2014, v. 124, №14, p. 2190. doi.org/10.1182/blood-2014-03-559963.
- [67] Chaudhary A.K., Pandya S., Ghosh K., Nadkarni A. // *Mutation Research*, 2013, v. 753, №1, p. 7. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.01.002.
- [68] Kirkegaard T., Yde C.W., Kveiborg M., Lykkesfeldt A.E. // *Int. J. Oncol.*, 2014, v. 45, №1, p. 393. doi: 10.3892/ijo.2014.2434.
- [69] Knapinska A.M., Estrada C.A., Fields G.B. // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2017, v.148, p.339. doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.03.004.
- [70] Landau H.J., McNeely S.C., Nair J.S., Comenzo R.L., Asai T., Friedman H., Jhanwar S.C., Nimer S.D., Schwartz G.K. // *Mol. Cancer Ther.*, 2012, v. 11, №8, p. 1781. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0949.
- [71] Bryant C., Rawlinson R., Massey A.J. // *BMC Cancer*, 2014, v. 14, p. 570. doi: 10.1186/1471-2407-14-570.

- [72] Desrame J., Dourthe L.M., Debourdeau P., Mille D., Artru P., Albrand H. // *J. Clin. Oncol.*, 2015, v. 33, suppl. 3, abstr. 677. doi: 10.1200/jco.2015.33.3_suppl.677.
- [73] Kumper S., Gantke T., Chen C.S., Soneji Y., Pattison M.J., Chakravarty P., Kjær S., Thomas D., Haslam C., Leavens B.J., House D., Powell D.J., Ley S.C. // *Biochemical Journal*, 2017, v. 475, №1, p. 329. doi: 10.1042/BCJ20170579.
- [74] Noronha S., Alt L.A.C., Scimeca T.E., Zarou O., Obrzut J., Brian Zanotti B., Hayward E.A., Pillai A., Mathur S., Rojas J., Salamah R., Chandar N., Fay M.J. // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Animal*, 2017, v. 54, №1, p. 71. doi:10.1007/s11626-017-0208-4.
- [75] Payton M., Cheung H.K., Ninniri M.S.S., Marinaccio C., Wayne W.C., Hanestad K., Crispino J.D., Juan G., Coxon A. // *Mol. Cancer Ther.*, 2018, v. 17, №12, p. 2575. 10.1158/1535-7163.MCT-18-0186.
- [76] Haagensen E.J., Kyle S., Beale G.S., Maxwell R.J., DR Newell D.R. // *Br. J. Cancer*, 2012, v. 106, p. 1386. doi:10.1038/bjc.2012.70.
- [77] Sarker D., Ang J.E., Baird R., Kristeleit R., Shah K., Moreno V., Clarke P.A., Raynaud F.I., Levy G., Ware J.A., Mazina K., Lin R., Wu J., Fredrickson J., Spoerke J.M., Lackner M.R., Yan Y., Friedman L.S., Kaye S.B., Derynck M.K., Workman P., de Bono J.S. // *Clin. Cancer Res.*, 2014, v. 21, №1, p. 77. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0947.
- [78] Wallin J.J., Edgar K.A., Guan J., Berry M., Prior W.W., Lee L., Lesnick J.D., Lewis C., Nonomiya J., Pang J., Salphati L., Olivero A.G., Sutherlin D.P., O'Brien C., Spoerke J.M., Patel S., Lensun L., Kassees R., Ross L., Lackner M.R., Sampath D., Belvin M., Friedman L.S. // *Mol. Cancer Ther.*, 2011, v. 10, №12, p. 2426. doi:10.1158/1535-7163.MCT-11-0446.
- [79] Dolly S.O., Wagner A.J., Bendell J.C., Kindler H.L., Krug L.M., Seiwert T.Y., Zauderer M.G., Lolkema M.P., Apt D., Yeh R.F., Fredrickson J.O., Spoerke J.M., Koeppen H., Ware J.A., Lauchle J.O., Burris^{3rd} H.A., de Bono J.S. // *Clin. Cancer Res.*, 2016, v. 22, №12, p. 2874. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2225.
- [80] Ciszewski W.M., Tavecchio M., Dastyh J., Curtin N.J. // *Breast Cancer Res. Treat.*, 2014, v. 143, p. 47. doi: 10.1007/s10549-013-2785-6.
- [81] Lin N.U., Winer E.P., Wheatley D., Carey L.A., Houston S., Mendelson D., Munster P., Frakes L., Kelly S., Garcia A.A., Cleator S., Uttenreuther-Fischer M., Jones H., Wind S., Vinisko R., Hickish T. // *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, v. 133, p. 1057. doi: 10.1007/s10549-012-2003-y.
- [82] Vavala T. // *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 2017, v. 9, p. 147, doi: 10.2147/CPAA.S112715.
- [83] Schramm A., De Gregorio N., Widschwendter P., Fink V., Huober J. // *Breast Care*, 2015, v. 10, p. 173. doi: 10.1159/000431029.
- [84] Sekhon N., Kumbla R.A., Mita M. // *Current Trends in Cancer Therapy. Cardio-Oncology*, 2017, p.1. doi: 10.1016/B978-0-12-803547-4.00001-X.
- [85] Lyssikatos J.P., Hicks J.M., Marmsater F.P., Zhao Q. // N4-Phenyl-quinazoline-4-amine derivatives and related compounds as ERBB Type I receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of hyperproliferative diseases. US Patent 2018/0271824 A1., 2019.
- [86] Pachi F., Plattner P., Ruprecht B., Medard G., Norbert Sewald N., Kuster B. // *J. Proteome Res.*, 2013, v. 12, p. 3792. doi: org/10.1021/pr400455j.
- [87] Aghajanian C., Bell-McGuinn K.M., Burris^{III} H.A., Siu L.L., Stayner L.A., Wheler J.J., Hong D.S., Kurkjian C., Pant S., Santiago-Walker A., Gauvin J.L., Antal J.M., Opalinska J.B., Morris S.R., Infante J.R. // *Invest. New Drugs.*, 2018, v. 36, №6, p. 1016. doi.org/10.1007/s10637-018-0591-z.