Ингибиторы рецептора CXCR1 на основе пятичленных гетероциклов

Н. Н. Ковганко, М. Е. Пархач, К. Н. Прохоревич, Т. В. Латушко, Т. Ю. Принькова
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Неконтролируемая активация и инфильтрация нейтрофилов в ткани лежит в основе патогенеза таких социально значимых заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и ряд онкологических заболеваний. Ключевую роль в этом процессе играет хемокиновая ось CXCL8–CXCR1/2, где рецепторы CXCR1 и CXCR2 (относятся к классу GPCR) являются основными регуляторами миграции и активации нейтрофилов. Несмотря на значительные усилия фармацевтических компаний (GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Merck & Co., Dompé), ни один из низкомолекулярных антагонистов CXCR1/2 не прошел полный цикл клинических испытаний.

Цель работы. Разработка и сравнительная оценка новых изостерических модуляторов рецептора CXCR1 на основе производных изоксазола, 2-изоксазолина и фуроксана; установление зависимости «структура–активность» (SAR) и отбор соединений-лидеров с улучшенным профилем селективности и безопасности.

Материалы и методы. Объектами исследования служили библиотеки из 7 классов соединений, представляющих собой изостерические аналоги скварамидного ядра навариксина: 3,5-дизамещенные изоксазолы; 3,4-дизамещенные изоксазолы с полярными заместителями в положении 5; 4,5-дизамещенные изоксазолы с полярными заместителями в положении 3; 3,5-дизамещенные 2-изоксазолины; 3,4-дизамещенные 2-изоксазолины с полярными заместителями в положении 5; 4,5-дизамещенные 2-изоксазолины с полярными заместителями в положении 3; 3,4-дизамещенные фуроксаны. In silico этап включал молекулярный докинг (AutoDock Vina) в кристаллическую структуру CXCR2 (PDB: 6LFL) и гомологичную модель CXCR1 с прогностической оценкой энергии связывания (порог ≤ –8,0 ккал/моль).

Результаты и обсуждение. В ходе виртуального скрининга установлено, что замена скварамидного ядра на изоксазольный и фуроксановый циклы сохраняет ключевые взаимодействия с остатками D84240 и K320849 внутриклеточного аллостерического сайта CXCR2 за счет образования двух водородных связей (через атом азота и карбонильный кислород гетероцикла) (рис. 1). При этом расчетные значения энергии связывания для соединений-лидеров (3,5-дизамещенные изоксазолы и 3,4-дизамещенные фуроксаны) составили –9,2 и – 9,5 ккал/моль соответственно, что сопоставимо с навариксином (–9,8 ккал/моль).

Введение электроноакцепторных заместителей (особенно CN и CF3) в положения 4 или 5 изоксазольного цикла усиливает поляризацию гетероцикла и увеличивает энергию связывания на 15–20% за счет дополнительного ион-дипольного взаимодействия с положительно заряженным остатком K320849. Напротив, 2-изоксазолины (4,5 дигидроизоксазолы) показали несколько более низкую аффинность (энергия связывания –7,8 до –8,4 ккал/моль), что объясняется потерей ароматичности и сниженной жесткостью цикла, однако их повышенная конформационная гибкость может быть полезна для адаптации к конформационным изменениям рецептора.

Наиболее важным прогностическим результатом является предсказанное отсутствие кросс-реактивности с CCR7 для всех семи классов синтезированных соединений. Согласно данным докинга на гомологичную модель CCR7, изоксазольные и фуроксановые изостеры не формируют стабильных водородных связей с ключевыми остатками CCR7 (в отличие от скварамидного ядра), что дает основание предполагать значительное снижение CCR7-опосредованных побочных эффектов.

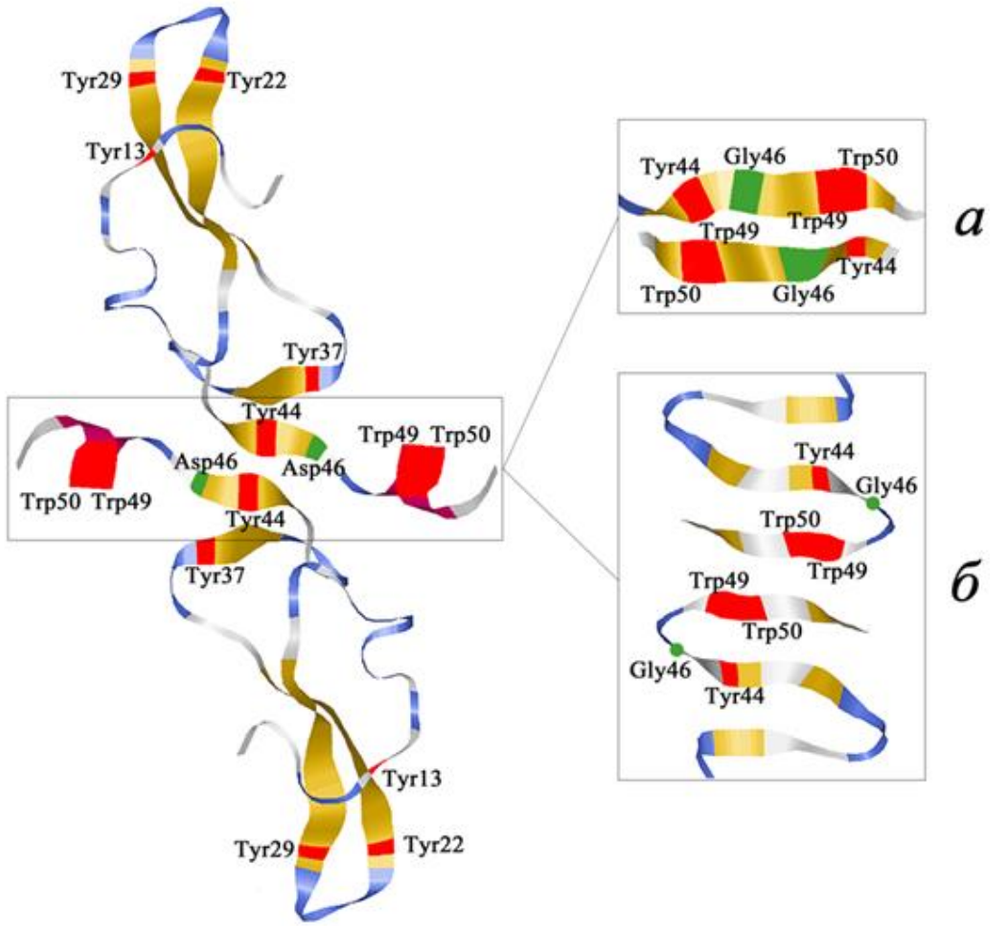

Рисунок 1 – Пространственная структура внутриклеточного аллостерического сайта CXCR1 (а) и CXCR2 (б)

Сравнительный анализ показал, что максимальный прогнозируемый антагонистический потенциал проявляют:

- 3,5-дизамещенные изоксазолы с CN-группой в положении 4 (прогнозируемая IC50 по CXCR1 ~ 50–80 нМ);
- 3,4-дизамещенные фуроксаны (IC50 ~ 30–60 нМ), которые сочетают свойства изоксазолов и оксадиазолов, а атом кислорода N-оксидной группы формирует дополнительную водородную связь.

Соединения с F- и Cl-заместителями показали более низкую активность (IC50 ~ 200–500 нМ), но потенциально могут обладать лучшей метаболической стабильностью.

Заключение. В результате проведенного исследования впервые предложена и обоснована стратегия изостерической замены сварамидного ядра навариксина на пятичленные гетероциклы (изоксазолы, 2-изоксазолины, фуроксаны) для создания нового поколения модуляторов рецептора CXCR1. Установлено, что введение электроноакцепторных заместителей (CN, CF3) в гетероциклическое ядро усиливает связывание с внутриклеточным аллостерическим сайтом CXCR2 за счет дополнительных ион-дипольных взаимодействий. Ключевым преимуществом предложенных изостерических аналогов является прогнозируемое отсутствие CCR7-кросс-реактивности, что может решить проблему иммуносупрессии, характерную для навариксина.

Наиболее перспективными соединениями для дальнейшего синтеза и углубленных доклинических исследований являются 3,5-дизамещенные 4-цианоизоксазолы и 3,4-дизамещенные фуроксаны. Полученные данные формируют фундамент для направленного дизайна селективных противовоспалительных препаратов, нацеленных на нейтрофил-опосредованные патологии (ХОБЛ, астма, ОРДС), и закладывают основу для экспериментальной верификации in vitro на первичных нейтрофилах человека с использованием проточной цитофлуорометрии

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения (Рег. № НИОК(Т)Р 20240516).