

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-210

ЗАМЕЩЕННЫЕ ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗЫ ВИРУСОВ SARS-COV-2, SARS-COV-1 И MERS-COV

SUBSTITUTED TETRAHYDROQUINOLINES AS PROMISING INHIBITORS OF THE MAIN PROTEASE OF SARS-COV-2, SARS-COV-1 AND MERS-COV VIRUSES

Ю. В. Мешкова¹, М. К. Маренина¹, С. В. Беленькая^{1,2}, Д. Н. Щербаков^{1,2},
А. А. Пронина³, А. П. Санчес-Пиментель³, Ф. И. Зубков³, О. И. Яровая¹, М. В. Хвостов¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово

³Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

Yu. V. Meshkova¹, M. K. Marenina¹, S. V. Belenkaya^{1,2}, D. N. Shcherbakov^{1,2},
A. A. Pronina³, A. P. Sanchez-Pimentel³, F. I. Zubkov³, O. I. Yarovaya¹, M. V. Khvostov¹

¹Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS

²State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Koltsovo

³Peoples’ Friendship University of Russia named after P. Lumumba, Moscow

✉ meshkova_29@mail.ru

Аннотация

В работе исследована способность замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов ингибировать основную протеазу вирусов SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 и MERS-CoV. Обнаружены соединения лидеры, имеющие значение IC_{50} в нижнем микромолярном диапазоне концентраций.

Abstract

The ability of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines to inhibit the main protease of SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viruses was investigated in this work. The leader compounds were found to have IC_{50} values in the lower micromolar concentration range.

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, привела к миллионам смертей и серьезным социально-экономическим последствиям во всем мире, став важнейшим эпидемиологическим вызовом последнего времени. Несмотря на то что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о завершении глобальной чрезвычайной ситуации с COVID-19, угроза заражения этим вирусом и вероятность тяжелого течения заболевания остаются актуальными. Вирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать среди населения, и его новые мутации, устойчивые к существующим вакцинам, могут спровоцировать новую вспышку заболеваемости [1], что также не исключено для SARS-CoV-1 и MERS-CoV. В связи с этим поиск новых эффективных средств, обладающих активностью против широкого спектра коронавирусов, по-прежнему остается приоритетной задачей для медицинских химиков и вирусологов.

Одной из важных мишеней для ингибирования репликации коронавирусов является основная протеаза (Mpro), также известная как 3-химотрипсиноподобная протеаза (3CLpro) — фермент, участвующий в расщеплении полипротеина коронавируса в одиннадцати участках. На ингибирование 3CLpro направлено действие нирматрелвира, также известного под шифром PF-07321332 — противовирусного препарата, который в комбинации с ритонавиром используется в качестве средства от COVID-19. Применение этого препарата сопровождается побочными эффектами [2] и может привести к возникновению резистентности [3], при этом он является единственным одобренным средством для лечения. Перспективной платформой для поиска новых противовирусных агентов могут служить тетрагидрохинолины, обладающие широким спектром биологической активности.

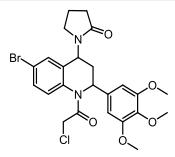
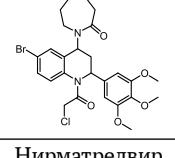
В рамках настоящей работы было выполнено исследование ингибирующей активности ряда замещенных тетрагидрохинолинов в отношении основных вирусных протеаз (3CLpro) SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и MERS-CoV.

Для оценки способности исследуемых соединений ингибировать 3CLpro использовали IC_{50} — полуингибирующую концентрацию вещества, при которой уровень флуоресценции снижается на 50 % по сравнению

со значением, полученным без добавления ингибитора. Флуоресценция возникает в результате расщепления пептидного субстрата DabcylKTS AVLQ↓SGFRKME(Edans)NH₂ (CPC Scientific Inc, Китай) протеазой 3CLpro. Сигнал регистрировали на флуориметре SuperMax 3100 (Flash, Китай) при 355 и 460 нм для возбуждения/излучения соответственно в режиме кинетического сканирования.

Было установлено, что 2,4,5-тризамещенные-1,2,3,4-тетрагидрохинолины обладают ингибирующей активностью в отношении основных вирусных протеаз SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и MERS-CoV в нижнем микромолярном и среднем микромолярном диапазоне концентраций соответственно (см. таблицу).

3CLpro-ингибирующая активность соединений в сравнении с нирматрелвиром

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	SARS-CoV-1	SARS-CoV-2	MERS-CoV
	5,13 ± 2,18	2,32 ± 1,17	18,77 ± 3,93
	2,34 ± 0,83	1,39 ± 0,06	37,90 ± 6,94
Нирматрелвир	0,12 ± 0,03	0,11 ± 0,03	0,14 ± 0,06

Литература

1. Sahoo B. M., Ravi Kumar B. V. et al. Drug Repurposing Strategy (DRS): Emerging Approach to Identify Potential Therapeutics for Treatment of Novel Coronavirus Infection // Front. Mol. Biosci. 2021. Vol. 8. P. 1–11.
2. Hammond J., Leister-Tebbe H. et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19 // New England J. Medicine. 2022. Vol. 386 (15). P. 1397–1408.
3. Duan Y., Zhou H. et al. Molecular mechanisms of SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir // Nat. 2023. Vol. 622 (7982). P. 376–382.