ПОИСК 2-ОКСИНДОЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ GSK3B С АНТИДИАБЕТИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ

В.Г. Клочков¹, Е.Н. Безсонова², Д.Д. Мелехина², М. Дубар²

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России,
400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

²Кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза
химического факультета ФГБОУ ВО МГУ,
119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-333

E-mail: klochkovvladlen@gmail.com

Изучено влияние 16 новых производных 2-оксиндола на активность киназы гликогенсинтазы типа 3 бета (GSK3B) человека [1]. Выявлено 1 соединение (K-167), оказывающее большее ингибирующее GSK3B действие в конечной концентрации 10 мкМ, чем вещество сравнения SB-21673; 4 соединения проявили активность выше 50% (K-165, K-167, K-248, OIP-NO2-2) [2]. Показано, что для 3-арилиден-2-оксиндольных скаффолдов при наличии гетероатома в *орто*- или гидроксильной группы в *пара*-положении арильного заместителя возрастает ингибирующая GSK3B активность соединений. Соединение K-167 (R^1 – (пиридин-2-ил)метилиден; R^2 – H) (IC_{50} 4,2 нМ) в два раза превосходит по активности вещество сравнения (IC_{50} 8,4 нМ).

Рис. 1. Структурная формула изученных соединений.

Показана его высокая антидиабетическая активность при однократном и курсовом введении животным с моделированным сахарным диабетом 2 типа. Выявлено наличие противовоспалительной, антиагрегатной, антитромботической и антиоксидантной активностей, что является характерным для данного класса соединений [3].

*Синтетическая часть работы выполнена при поддержке гранта РФФИ
№ 20-03-00915а.*

Литература

1. Лозинская Н.А., Зарянова Е.В., Бабков Д.А., Клочков В.Г., Спасов А.А., Ефремов А.М., Безсонова Е.М. Ц.М.Д. Патент №2734495 Способ лечения сахарного диабета. 2020.
2. Lozinskaya N.A. и др. Synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2-oxindole derivatives as new glycogen synthase kinase 3 β inhibitors // Bioorganic Med. Chem. 2019.
3. Liu S.K. и др. An updated research of glycogen synthase kinase-3 β inhibitors: a review // Monatshefte fur Chemie. Springer Vienna, 2021. T. 152, № 1. С. 19–33.