ПОИСК ВЕЩЕСТВ, СНИЖАЮЩИХ ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ, СРЕДИ ИНГИБИТОРОВ GSK3 β

Е.В. Соколова¹, В.Г. Клочков¹, Е.Н. Безсонова², А.М. Ефремов²

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики ФБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 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/MedChemRussia2021-2021-347

E-mail: sokolova210795@gmail.com

Секретируемый родственный белок 1 (sFRP1) и киназа гликоген-синтазы 3 β (GSK3 β) снижают активность пути WNT/ β -catenin, приводя к нарушению оттока водянистой влаги глаза, что способствует повышению внутриглазного давления (ВГД) [1, 2]. Нами изучена активность новых производных 3-арилиден-2-оксиндола, синтезированных в МГУ имени М.В. Ломоносова [3] (см. таблицу).

№ п/п	R	Ar	GSK3 β		% снижения ВГД		Время наступления max эффекта, ч	Выраженность резорбтивного эффекта
			% ингибир. при 10 мкМ	IC ₅₀	опыт. глаз	контроль глаз		
1	H	2-пиридил	95,7	0,0042	27,3	9,1	2,5	+
2	MeOC(O)NH	4-OH-Ph	91,82	0,1554	27,3	6,4	3	+
3	NO ₂		84,61	1,77	0	0	-	
4	BzNH	4-OH-Ph	58,94	4,343	18,2	9,1	2	+
5	H		49,2	5,68	0	0	-	
6	H	4-MeO-Ph	58,36	6,77	6,7	3	0,5	
7	H		39,88	10,03	0	0	-	
8	MeC(O)NH	4-OH-Ph	44,91	34,44	10	0	1	
Препараты сравнения								
	SB-216763		93,23	0,0084				
	Тимолол				28,3	19,9	1	+++

Наибольшей ингибирующей активностью в отношении GSK3 β обладали соединения **1** и **2** (IC₅₀ 0,0042 и 0,1554 мкМ). Производные пиразолов **3, 5, 7** не влияли на ВГД, а производное 2-пиридинкарбальдегида **1** показало выраженный гипотензивный эффект. Почти все производные с 4-гидроксифенильным фрагментом снижали ВГД, но лучший эффект показан для карбамоилпроизводного **8**. 2-Оксиндолы **1** и **2** снижают ВГД на 27,3% относительно исходного уровня и перспективны для разработки новых антиглаукомных средств.

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

Литература

- [1] A. Vall, Y. Lecarpentier, J. Vall, Int. J. Mol. Sci, 2021, 22, 3780–3798.
- [2] W. Wang, E.M. Stone, A.F. Clark, et al., A.F. Clark, J. Clin. Invest., 2008, 118(3), 1056–1064.
- [3] N. A. Lozinskaya, D. A. Babkov, E.V. Zaryanova et al., Bioorg. Med. Chem, 2019, 27, 1804–1817.