

Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 2. Блокаторы HCN-каналов

Мокров Г. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. Управляемые циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемые каналы (HCN-каналы), прежде всего, их HCN4-подтип, являются одной из перспективных мишеней для разработки кардиопротекторных средств. Блокаторы HCN-каналов обладают селективным брадикардическим действием, сохраняя сократимость миокарда и диастолическую функцию и не оказывая влияния на электрофизиологические параметры сердца. Настоящий обзор продолжает серию обзоров по анализу соединений с кардиопротекторными свойствами в ряду биароматических структур, к которым относится и широкий ряд блокаторов HCN-каналов.

Ключевые слова: антиаритмики; кардиопротекторы; блокаторы HCN-каналов; биароматические соединения

Для цитирования:

Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 2. Блокаторы HCN-каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(2):03–10. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-2-03-10>

Поступила: 05 мая 2022 г. **Принята:** 08 мая 2022 г. **Опубликована:** 30 июня 2022 г.

Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 2. HCN channel blockers

Mokrov GV

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels, primarily their HCN4 subtype, are one of the promising targets for the development of cardioprotective agents. HCN channel blockers have a selective bradycardic effect, preserving myocardial contractility and diastolic function and not affecting the electrophysiological parameters of the heart. This review continues a series of reviews on the analysis of compounds with cardioprotective properties in a number of biaromatic structures, which include a wide range of HCN channel blockers.

Keywords: antiarrhythmics; cardioprotectors; HCN-channels blockers; biaromatic compounds

For citations:

Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 2. HCN channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(2):03–10. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-2-03-10>

Received: May 05, 2022. **Accepted:** May 08, 2022. **Published:** June 30, 2022

Список сокращений / List of abbreviations

СНО	Клетки яичника Китайского хомячка
DRG	Спинной корень ганглиев
ЕС	Эффективная концентрация
HCN	Циклически-нуклеотид-управляемый канал, активируемый гиперполяризацией
НЕК	Клетки эмбриональной почки человека
IC ₅₀	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
I _{CaL}	Кальциевый ток L-типа
I _f	«Забавный» ток, электрический ток в сердце, протекающий по каналу HCN
I _k	Калиевый ток

Введение / Introduction

Настоящий обзор является второй частью серии обзоров, посвящённых рассмотрению кардиопротекторных средств с биароматической структурой, и в нём представлены блокаторы HCN-каналов.

Управляемые циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемые каналы (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels) представляют собой семейство неселективных катионных каналов, проводящих ионы натрия и калия через плазмалемму, генерирующих ток, называемый I_f (*funny* — забавный) в сердце или I_h (*hyperpolarizing* — гиперполяризующий) или I_q (*query* — странный) в нейронах. HCN-каналы играют ключевую роль в контроле над сердечной и нейрональной ритмической

активностью, обеспечивая функционирования тоководителей ритма. Обозначения I_f и I_q данные токи получили из-за того, что их активация происходит при гиперполяризации, в то время как обычно ионные каналы активируются при деполяризации [1, 2].

Каналы HCN имеют типичную пространственную структуру, характерную для потенциал-зависимых калиевых каналов, состоящую из гомомерного или гетеромерного канала, образованного четырьмя субъединицами. У млекопитающих существует четыре изоформы каналов HCN (HCN1-HCN4), последовательность которых примерно на 60 % идентична друг другу [3].

HCN4 является основным подтипом канала HCN, присутствующим в синоатриальном узле (САУ), пейсмейкерной области сердца. В САУ каналы HCN4 акти-

вируются за счёт гиперполяризации после сердечного потенциала действия. Затем каналы HCN4 проводят направленный внутрь ток и деполяризуют клетку, что приводит к активации потенциал-зависимых Ca²⁺ каналов, что, в свою очередь, обеспечивает срабатывание следующего сердечного потенциала действия [4, 5].

Поиски соединений группы «блокаторы каналов HCN» начались более 50 лет назад, ещё до самого открытия тока I_f, в рамках программы по созданию «специфических брадикардических средств». Значительно позже для первых представителей этой группы были определены характеристики их взаимодействия с HCN-каналом и его подтипами. Значительная часть разрабатываемых в различных исследовательских группах блокаторов HCN-каналов соответствуют обобщённой фармакофорной модели кардиопротекторов, представленной на рис. 1. Как уже описывалось в первом обзоре литературы [6], данная модель имеет следующие ключевые элементы: два ароматических цикла (отмечены красным) и линейный линкер (обозначен синим) различной длины, содержащий, как минимум, один гетероатом. В настоящем обзоре все соединения, соответствующие указанной фармакофорной модели, окрашены аналогичным образом: ароматические группы выделены красным цветом, а связывающий их линкер – синим (рис. 1).

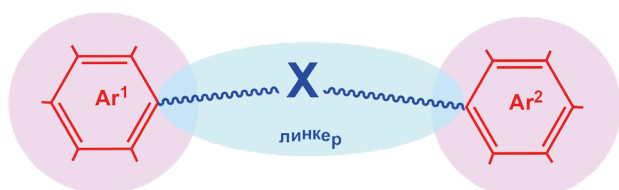


Рис. 1. Обобщённая фармакофорная модель биароматических соединений, связанных линейным линкером, обладающих кардиопротекторными свойствами
Fig. 1. Generalized pharmacophore model of linked biaromatic cardioprotective agents

Примечание: Буква «X» в линкере указывает на наличие в нём хотя бы одного гетероатома.

Note: Letter “X” in the liker indicates the presence of at least one heteroatom in it.

Затебрадин и его аналоги / Zatebradin and its analogues

В конце 1970–1980-х гг. исследователи из компании Boeinger синтезировали серию производных фенилалкиламинов **1**, сконструированных на основе верапамила, с целью улучшения его отрицательной хронотропной активности и оптимизации других гемодинамических эффектов.

Оставив диметоксифенилароматические группы верапамила без изменений, авторы заменили фрагмент его спейсера, содержащий изопропильную и нитрильную группы, на лактамное кольцо различного размера, сопряжённое с одним из фенильных

колец. Кроме того, проводилась оценка влияния на биологическое действие длины линкера и наличия в нём дополнительного гетероатома (рис. 2). Сначала в результате изучения связи структура–брадикардическая активность было отобрано соединение **фалипамил** с пирролидоновым кольцом. Путём расширения лактамного кольца до азепинонового соединения был получен **затебрадин**. Было обнаружено, что внутривенная (в/в) инъекция 5 мг/кг затебрадина анестезированным крысам примерно в 20 раз более эффективна в качестве брадикардического агента, чем фалипамил. Кроме того, затебрадин демонстрирует гораздо более высокую степень селективности, о чём свидетельствуют высокие значения отношений EC₃₀ между сократительной способностью предсердий, сокращением аорты и частотой сокращений предсердий в сравнении с верапамилем, нифедипином и дилтиаземом [7].

Затебрадин был выпущен компанией Boeinger IngelheimPharma KG в качестве брадикардического средства с избирательным действием на ток водителя ритма в синусовом узле. Он снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) частотно-зависимым образом, практически не влияя на инотропизм как в животных моделях, так и у людей. Goethals и соавторы обнаружили, что затебрадин блокирует пейсмейкерный I_f-ток при низких концентрациях с минимальным влиянием на I_{CaL} и I_K. Таким образом, этот препарат был первым в классе «I_f-блокатором», применяемым в клинике для лечения ишемической болезни сердца [8].

Из-за определённых побочных эффектов, включая гипотензию, отрицательный инотропизм и нарушение зрения, а также из-за недостаточной эффективности, клиническая разработка затебрадина была прекращена [9].

Успех разработки затебрадина повлёк за собой ряд работ по поиску его активных аналогов как в компании Boeinger, так и в других группах. Первым направлением модификации молекулы затебрадина было изучение замены диметоксифенильного фармакофора на различные гетероциклы и варьирование длины алифатического линкера (соединения **2**). Среди производных этого типа наиболее активными оказались соединения, содержащие тиофеновые, бензотиофеновые и бензофурановые гетероциклы с длиной линкера (n) в 2–4 метиленовых звена. Соединение **Bomhard-33** из этого ряда сочетало в себе высокую брадикардическую эффективность и селективность с короткой продолжительностью действия [10]. Однако дальнейшего развития это направление не получило.

Другим направлением в поиске производных затебрадина в компании Boeinger было изучение введения в линкер циклического азотсодержащего фрагмента [11]. Анализ связи «структура–активность» соединений **3** как с разным размером кольца и длиной линкера, так и с разными ароматическими группами позволил выявить **килобардин**, который оказался близ-

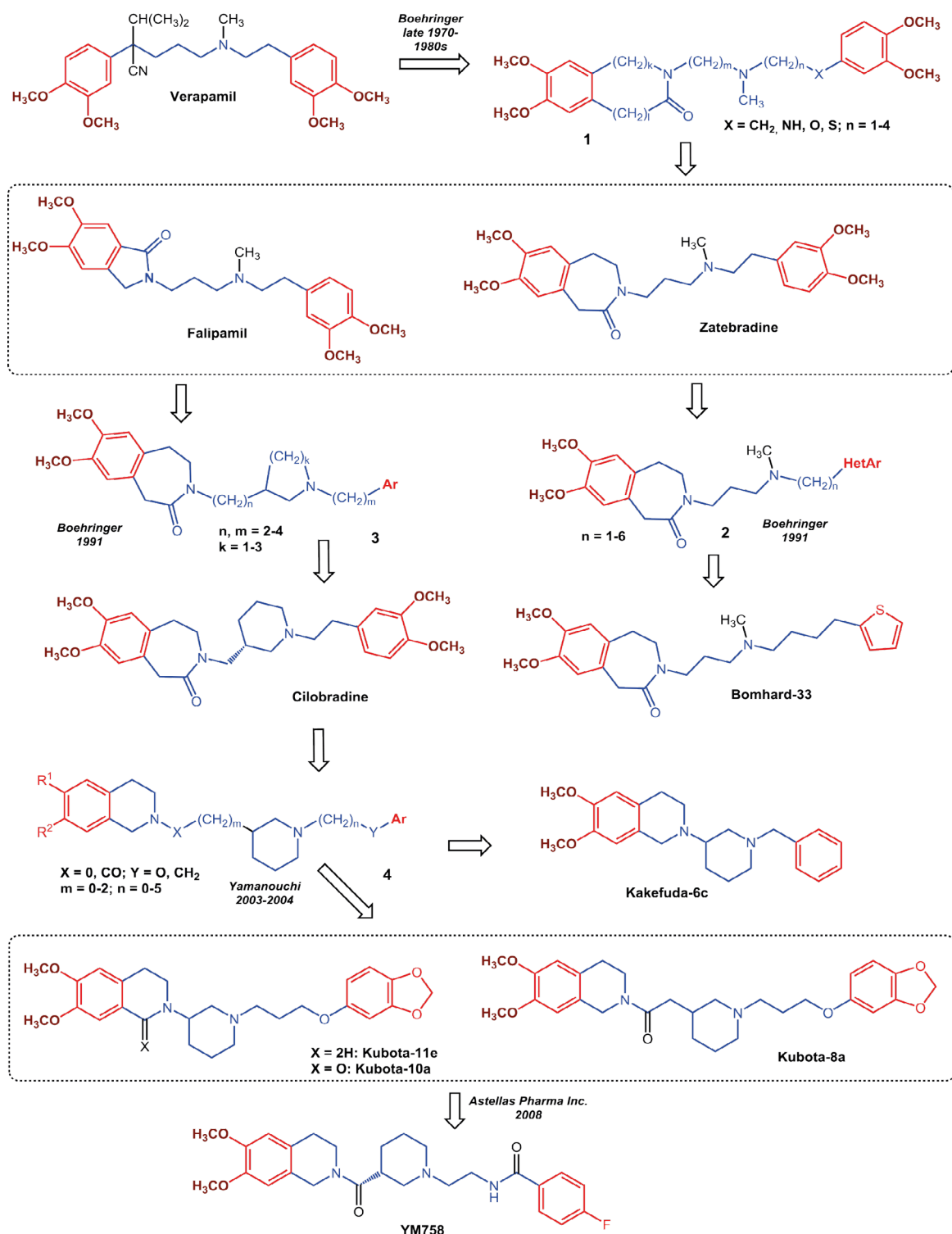


Рис. 2. Создание «специфических брадикардических средств» и блокаторов HCN-каналов в ряду аналогов затебрадина

Fig. 2. Creation of «specific bradycardic agents» and HCN channel blockers among zatebradin analogues

ким аналогом затебрадина, так как он имеет такую же длину линкера, связывающего ароматические группы, и те же 3,4-диметоксифенильные фармакофоры. Единственным отличием является наличие в линкере молекулы килобрадина пиперидинового кольца. Этот препарат эффективно снижал ЧСС, продлевал диастолу и снижал потребность миокарда в кислороде в различных моделях *in vivo* [12]. Килобрадин блокирует I_f более эффективно и быстрее по сравнению с затебрадином. Соответственно, килобрадин сильнее снижает скорость диастолической деполяризации пейсмейкера и частоту возбуждения клеток [13]. Эффекты килобрадина на HCN-каналы и I_f -ток в клетках САУ и *in vivo* продемонстрировали сходство в блокаде всех подтипов HCN-каналов и нативного I_f ; значения IC_{50} для HCN1–HCN4 (клетки HEK293) находились в диапазоне 0,90–1,15 μM , а $IC_{50}(I_f)$ составлял 0,62 μM (выделенные клетки САУ мышей) [14]. Килобрадин изучался в клинических исследованиях, но его разработка, как и в случае затебрадина, была прекращена [15].

С 2003 года исследователи из Yamanouchi Pharmaceutical Co Ltd (Япония) занимаются поиском специфических брадикардических средств **4** на основе структур затебрадина и килобрадина. В этом случае бензоазепановое кольцо было заменено на тетрагидроизохинолиновое, а в центральной части линкера, как и в килобрадине, был использован пиперидиновый фрагмент. Длина линкера, связывающего ароматические части молекулы, варьировалась в широких пределах. Первым соединением в этой серии было **Kakefuda-6c**, показавшее наилучшие результаты в исследуемой серии по брадикардической активности в изолированном правом предсердии и у наркотизированных крыс. В отличие от килобрадина в молекуле Kakefuda-6c длина линкера, соединяющего ароматические части, была значительно короче и равнялась 7 связям [16].

Дальнейший поиск активных соединений исследовательской группой из Yamanouchi привёл к выявлению следующих соединений. Вещество **Kubota-11e** продемонстрировало более выраженную активность как *in vitro*, так и *in vivo*, со значением EC_{30} 0,25 μM (снижение на 30 % по сравнению с начальной частотой спонтанных сокращений в изолированном правом предсердии морских свинок) и снижением ЧСС на 47 % у анестезированных крыс в сравнении с затебрадином. Можно отметить, что в структуре Kubota-11e длина линкера соответствует таковой для килобрадина и затебрадина [17]. Карбонильный аналог Kubota-11e, соединение **Kubota-10a**, показало 4-кратное увеличение активности *in vitro* ($EC_{30} = 0,067 \mu\text{M}$) (снижение на 30 % по сравнению с исходной частотой спонтанных сокращений в правом предсердии морских свинок). Это вещество продемонстрировало высокую брадикардическую активность у крыс с минимальным влиянием на артериальное давление (АД) после перорального

введения. Соединение также показало ингибирование I_f -тока ($IC_{50} = 0,32 \mu\text{M}$) в пейсмейкерных клетках морской свинки [18].

Дальнейший поиск производных соединения Kubota-10a путём увеличения длины линкера, связывающего ароматические фармакофоры, и изменения положения карбонильной группы позволил выявить соединение **Kubota-8a** с длиной линкера в 12 связей. Это соединение имело аналогичную активность *in vitro* (величина EC_{30} $0,07 \pm 0,01 \mu\text{M}$ в той же модели) и проявляло выраженную и высокоспецифическую брадикардическую активность как после внутривенного, так и после перорального введения [19].

Программа по поиску I_f -ингибиторов в качестве специфических брадикардических средств исследователями из Yamanouchi завершилась под эгидой Astellas Pharma Inc. Поиск активных производных соединений Kubota-11e, Kubota-10a и Kubota-8a привёл к созданию соединения **YM758**, которое содержит две амидные группы в линкере длиной 11 связей и атом фтора в свободной ароматической группе. YM758 разрабатывался для лечения стабильной стенокардии и фибрилляции предсердий компанией Astellas Pharma Inc. [20]. К сожалению, позже это соединение было снято с производства, вероятно, из-за фармакокинетических проблем [21].

Ивабрадин и его аналоги / Ivabradine and its analogues

В 1992 г. компания Servier (Франция) начала программу по поиску соединений с брадикардической активностью в ряду производных затебрадина **5**, в которых был сохранён диметоксифенильный фармакофор, сопряжённый с азепиноновым кольцом, а второй ароматический фармакофор был сконденсирован с циклоалкановым фрагментом (рис. 3). Наиболее активным соединением в этом ряду оказался **ивабрадин**, молекула которого очень близка к затебрадину и отличается только наличием циклобутанового фрагмента; длина линкера, связывающего ароматические фармакофоры, составляет 10 связей аналогично затебрадину [22]. Согласно более поздним исследованиям, ивабрадин является эффективным блокатором всех подтипов HCN-каналов (на клетках HEK293): $IC_{50}(\text{HCN1}) = 2,05 \mu\text{M}$; $IC_{50}(\text{HCN2}) = 2,29 \mu\text{M}$; $IC_{50}(\text{HCN3}) = 2,51 \mu\text{M}$; $IC_{50}(\text{HCN4}) = 2,15 \mu\text{M}$ [14]. В другой работе приведены аналогичные данные: $IC_{50}(\text{HCN4}) = 0,54 \mu\text{M}$ (клетки яичника китайского хомяка (СНО)) [23].

Ивабрадин по своему брадикардическому действию столь же эффективен, как и затебрадин, однако он оказался более специфичным, так как вызывал меньшее увеличение продолжительности потенциала действия [24]. Брадикардическое действие ивабрадина было показано в ряде животных моделей и не было связано с какими-либо признаками отрицательного инотропного действия [25, 26].

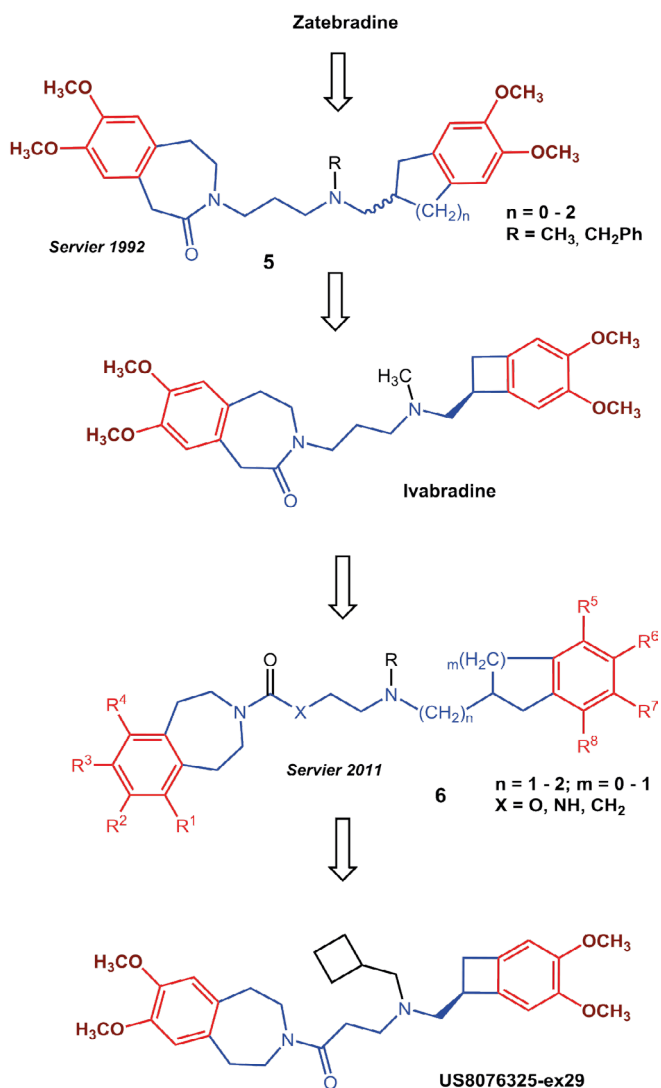


Рис. 3. Разработка ивабрадина и его аналогов
Fig. 3. Creation of ivabradine and its analogues

Ивабрадин был одобрен в 2005 г. Европейским агентством по оценке лекарственных препаратов (ЕМЕА) для лечения хронической стабильной стенокардии и в 2015 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения стабильной хронической сердечной недостаточности [27]. Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) в 2016 г. также рекомендовало ивабрадин пациентам с сердечной недостаточностью с синусовым ритмом и фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$, ЧСС ≥ 70 и персистирующими симптомами [28].

На сегодняшний день ивабрадин является наиболее успешным из всех блокаторов HCN-каналов. Он продолжает активно и эффективно применяться в медицинской практике, постепенно расширяя спектр показаний, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [29].

Наряду с успешной разработкой ивабрадина компания Servier продолжила исследования по поиску его активных производных. В 2011 году компания запатентовала группу соединений 6, отличающуюся тем, что карбонильная группа из азепинового кольца ивабрадина была перенесена на линейную часть молекулы. Другие компоненты молекулы варьировались довольно широко: длина спейсера, заместитель у атома азота, заместители в ароматических группах. Одним из наиболее активных соединений было US8076325-ex29, которое снижало начальную частоту сокращений правого предсердия крыс на 30 % при 0,4 μM . Это соединение отличается от ивабрадина переносом карбонильной группы на линейную часть молекулы и наличием циклобутилметильного заместителя у атома азота [30].

Бензоазепановые аналоги затебрадина / Benzoazepane analogues of zatebradine

В 2001 г. *Vom A и соавт.* из Organon Laboratories Ltd (Шотландия) представили синтез аналогов затебрадина 7, отличающихся наличием двойной связи в азепиновом кольце (рис. 4). Влияние дегидроаналогов затебрадина 7 на ЧСС изучали на изолированных предсердиях морских свинок. В этом ряду достоверной связи структура–активность выявлено не было, все соединения проявляли угнетение скорости ритма с разной степенью выраженности. Наибольшее действие оказывало соединение **Vom-8g**, содержащее метокси-фенильный ароматический фармакофор и аллильный заместитель у атома азота, которое в концентрации 3 μM ингибировало ЧСС на 80 %. Авторы подчёркивают, что наблюдаемый эффект может быть обусловлен не только блокадой I_f -канала, но и блокадой кальциевого канала L-типа [31].

В 2005 году группа учёных из Университета Флоренции исследовала аналогичные аналоги затебрадина 8, характеризующиеся наличием одной или двух двойных связей в линкере, связывающем ароматические группы. Также авторы варьировали структуру свободной ароматической группы, длину линкера и анализировали добавление насыщенного алициклического или N-содержащего кольца, связанного со второй ароматической группой. Соединения сначала исследовали *in vitro* на их хронотропную активность на спонтанно сокращающемся правом предсердии морской свинки, затем активность некоторых из них по отношению к току I_f оценивали на изолированных желудочковых кардиомиоцитах старых крыс со спонтанной гипертензией. Испытания на правом предсердии морской свинки показали, что наличие двойной связи в кольце бензазепинона приводит к более эффективным соединениям, чем их насыщенные аналоги. В то же время сочетание второго ароматического кольца с пиперидином (**Romanelli-2**) и циклопентановым кольцом (**Romanelli-10**) даёт соединения лишь в 2–3 раза

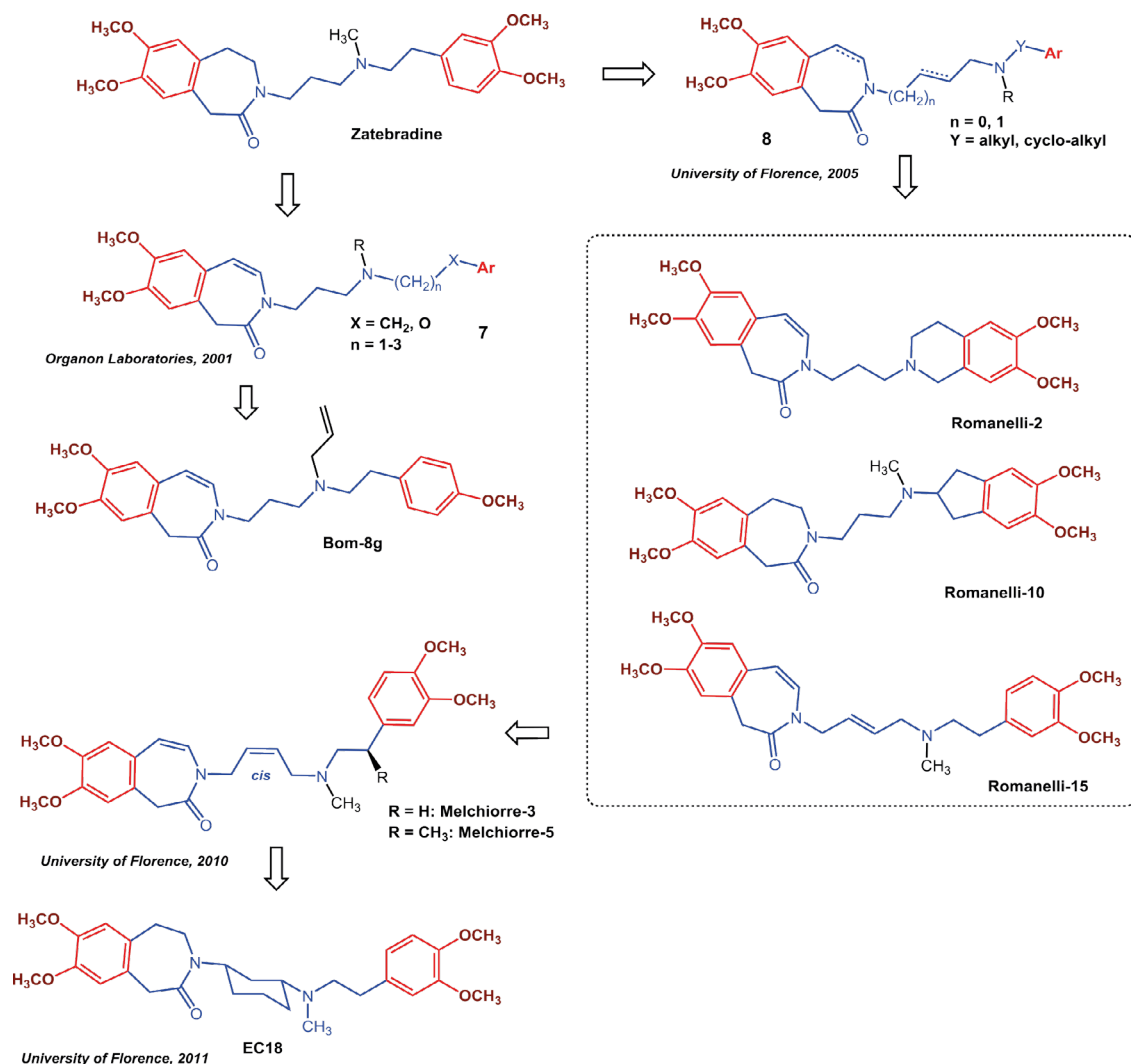


Рис. 4. Создание бензоазепановых аналогов затебрадина
Fig. 4. Development of benzoazepane zatebradine analogues

менее активные, чем затебрадин. Наиболее активным соединением оказалось **Romanelli-15**, отличающееся от затебрадина увеличением длины линкера на одно звено и наличием двух двойных связей: в азепановом кольце и в алифатической цепи. Romanelli-15 был равноэффективен с затебрадином: значения EC_{30} для отрицательной хронотропной активности составляли $11,3 \mu\text{M}$ и $13,4 \mu\text{M}$, соответственно, а остаточный ток I_f составлял $\sim 40\%$ от контроля при концентрации $10 \mu\text{M}$ для обоих препаратов [32].

В 2010-х годах исследователи из Университета Флоренции продолжили поиск активных аналогов Romanelli-15 с упором на поиск подтип-селективных блокаторов I_f с использованием новой модели скрининга (клетки HEK293, экспрессирующие рекомбинантные каналы $mHCN1$, $mHCN2$ и $hHCN4$). Было обнаружено, что соединения Romanelli-15, Melchiorre-3 и Melchiorre-5 способны блокировать I_f

с активностью, аналогичной ивабрадину, по крайней мере, в отношении одной изоформы. Соединение Romanelli-15 преимущественно блокировало канал HCN1, его значения EC_{50} были для этого подтипа в 3 и 7 раз ниже, чем для HCN4 и HCN2, соответственно. Сдвиг конфигурации двойной связи с транс на цис изменил предпочтение к изоформам HCN, поскольку Melchiorre-3 был одинаково активен в отношении HCN1 и HCN4 и в 4 раза менее активен в отношении HCN2. Введение метильной группы в фенилэтильный фрагмент изменило профиль селективности Melchiorre-3: Melchiorre-5 был в 4 и 10 раз более активен в отношении HCN2, чем в отношении HCN1 и HCN4, соответственно. Все перечисленные соединения продемонстрировали близкие значения EC_{50} по снижению ЧСС в спонтанно сокращающихся изолированных предсердиях морской свинки ($7,1-15,8 \mu\text{M}$) [33].

С учётом полученных данных в последующей работе авторы представили соединение **EC18**, аналог затебрадина и Melchiorre-3, содержащее циклогексановое кольцо в линкере. Это соединение продемонстрировало 5-кратное предпочтение к HCN4 по сравнению с HCN2 и HCN1 (EC_{50} (HCN4) = 3,98 μ M). Примечательно, что обнаруженная в клетках НЕК селективность к соединению EC18 сохранялась и в нативных тканях (CAU морской свинки, нейроны DRG мыши и спонтанно сокращающиеся предсердия морской свинки) [34].

Бензоксазиновые аналоги затебрадина / Benzoxazine analogues of zatebradine

Rieu JP с соавт. из Pierre-Fabre в 1993 г. описали группу бензоксазиновых аналогов затебрадина и фалипамила **9** (рис. 5). Одно из ароматических колец соединений **9** сконденсировано с насыщенным оксазиновым кольцом, через которое оно связано азаалкановым линкером со вторым ароматическим кольцом. В качестве заместителей в ароматических кольцах использовались преимущественно метокси-группы, а также галогены или нитрогруппа.

Специфическую брадикардическую и антиаритмическую активность новых соединений оценивали на крысах. Оптимальная брадикардическая активность наблюдалась в соединениях, у которых ароматические кольца имели в качестве заместителей метокси-группы, а амин связывающей цепи был N-метилирован. N-деметилированные и 2-алкилированные производные проявляли наибольшую антиаритмическую активность, но имели небольшой брадикардический эффект. Большинство описанных соединений действовали эффективнее, чем фалипамил. Было обнаружено, что наиболее

активным соединением является **F3226**, который представляет собой полный оксазиновый аналог затебрадина и фалипамила. F3226 было выбрано для дальнейших фармакологических испытаний, и его брадикардическая активность была подтверждена при пероральном введении анестезированным крысам без заметных побочных эффектов. Соединение уменьшало ЧСС, и этот эффект был статистически значимым в течение 3 часов у анестезированных собак. F3226 было способен снижать ЧСС без снижения сократимости миокарда и улучшать доставку кислорода к миокарду за счёт увеличения времени диастолы. Эксперименты на анестезированных собаках показали, что F3226 не изменяет время внутрисердечной проводимости. Его единственным действием было удлинение электрической диастолы той части цикла, во время которой коронарный кровоток максимален. Клеточные электрофизиологические исследования показали специфическое действие на CAU [35].

Выводы по блокаторам HCN-каналов / Conclusions on HCN channel blockers

В результате анализа литературы было установлено, что в серии биароматических соединений несколькими исследовательскими группами был выделен большой спектр соединений с блокирующей активностью каналов HCN. Практически все лидерные соединения в исследованных группах соответствуют достаточно определённой модели, представленной на рис. 6. Модель блокаторов каналов HCN содержит две орто-диметоксифенилароматические группы. Одна из этих групп связана с насыщенным или частично насыщенным лактамным кольцом, которое через атом азота связано со спейсером 1. Этот спейсер представляет собой либо линейную алифатическую цепь, либо содержит насыщенный циклический фрагмент. Спейсер 1 связан с центральным атомом азота, который либо содержит небольшой заместитель, либо входит в состав циклического фрагмента спейсера 1. Спейсер 2 связывает центральный атом азота со второй ароматической группой, и он имеет либо линейное строение, либо содержит небольшой алицикл, связанный с ароматической группой. Общая длина линкера, связывающего ароматические группы, составляет около 10 связей. Специфичность связывания молекул с подтипами рецепторов HCN в первую очередь определяется специфической структурой и геометрией спейсеров 1 и 2.

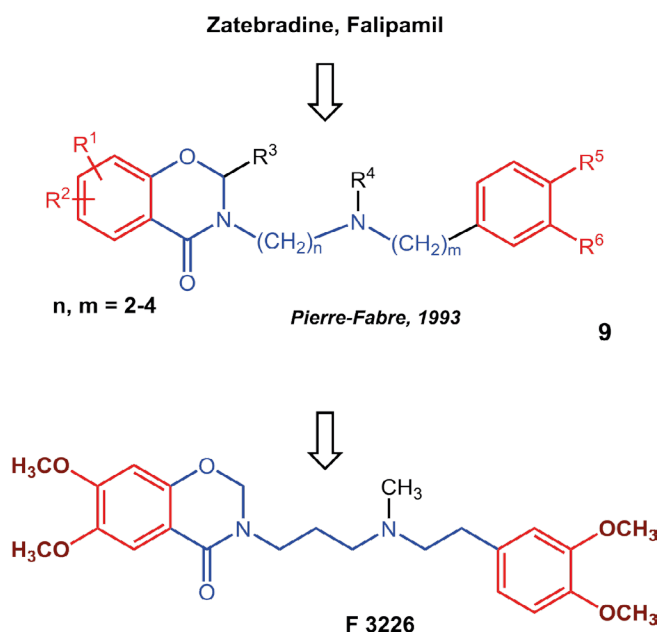


Рис. 5. Создание бензоксазиновых аналогов затебрадина
Fig. 5. Creation of benzoxazine zatebradine analogues

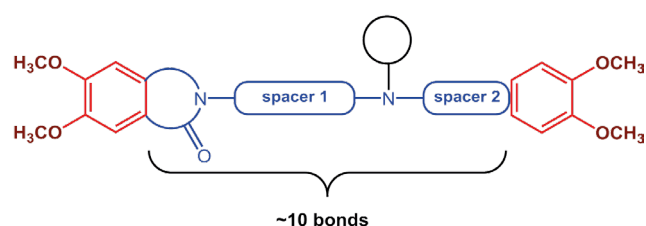


Рис. 6. Модель блокаторов HCN-каналов
Fig. 6. HCN channel blockers model

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Мокров Григорий Владимирович
Автор, ответственный за переписку
 e-mail: g.mokrov@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
 SPIN-код: 8755-7666
 к. х. н., в. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Mokrov Grigory V.
Corresponding author
 e-mail: g.mokrov@gmail.com
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
 SPIN code: 8755-7666
 PhD Chemical Sci., Leading researcher of the fine organic synthesis laboratory at the drug chemistry department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Список литературы / References

- Postea O, Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(12):903–914. DOI: 10.1038/NRD3576.
- Larsson HP. How is the heart rate regulated in the sinoatrial node? Another piece to the puzzle. *J Gen Physiol.* 2010;136(3):237–241. DOI: 10.1085/JGP.201010506.
- Cao Y, Pang J, Zhou P. HCN channel as therapeutic targets for heart failure and pain. *Curr Top Med Chem.* 2015;16(16):1855–1861. DOI: 10.2174/1568026616666151215104058.
- Roubille F, Tardif JC. New therapeutic targets in cardiology. *Circulation.* 2013;127(19):1986–1996. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000145.
- Romanelli MN, Sartiani L, Masi A, et al. HCN channels modulators: the need for selectivity. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(16):1764. DOI: 10.2174/1568026616999160315130832.
- Мокров Г.В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть I. Блокаторы кальциевых каналов. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2022;(4):3–17. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part I. Calcium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2021;(4):3–17. (In Russ).] DOI: 10.37489/2587-7836-2021-4-3-17.
- Reiffen M, Eberlein W, Mueller P, et al. Specific bradycardic agents. I. Chemistry, pharmacology, and structure-activity relationships of substituted benzazepinones, a new class of compounds exerting antiischemic properties. *J Med Chem.* 1990;33(5):1496–1504. DOI: 10.1021/JM00167A033.
- Goethals M, Raes A, Bogaert PP van. Use-dependent block of the pacemaker current I(f) in rabbit sinoatrial node cells by zatebradine (UL-FS 49). On the mode of action of sinus node inhibitors. *Circulation.* 1993;88(5):2389–2401. DOI: 10.1161/01.CIR.88.5.2389.
- Glasser SP, Michie DD, Thadani U, Baiker WM. Effects of zatebradine (ULFS 49 CL), a sinus node inhibitor, on heart rate and exercise duration in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1997;79(10):1401–1405. DOI: 10.1016/S000-2914(99)X0015-0.
- Bomhard A, Reiffen M, Heider J, Psiorz M, Lillie C. Specific bradycardic agents. 2. Heteroaromatic modifications in the side chain of specific bradycardic benzazepinones: chemistry, pharmacology, and structure-activity relationships. *J Med Chem.* 1991;34(3):942–947. DOI: 10.1021/JM00107A011.
- Lillie C, Kobinger W. US Patent 5175157. 1990;352(552).
- Granetzny A, Schwanke U, Schmitz C, et al. Pharmacologic heart rate reduction: effect of a novel, specific bradycardic agent on the heart. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46(02):63–69. DOI: 10.1055/S-2007-1010191.
- Van Bogaert PP, Pittoors F. Use-dependent blockade of cardiac pacemaker current (If) by cilobradine and zatebradine. *Eur J Pharmacol.* 2003;478(2-3):161–171. DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2003.08.083.
- Stieber J, Wieland K, Stöckl G, Ludwig A, Hofmann F. Bradycardic and proarrhythmic properties of sinus node inhibitors. *Mol Pharmacol.* 2006;69(4):1328–1337. DOI: 10.1124/MOL.105.020701.
- Vélez de Mendizábal N, Staab A, Schäfer HG, et al. Joint population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for the heart rate effects at rest and at the end of exercise for cilobradine. *Pharm Res.* 2012;30(4):1110–1122. DOI: 10.1007/S11095-012-0947-6.
- Kakefuda A, Watanabe T, Taguchi Y, Masuda N, Tanaka A, Yanagisawa I. Synthesis and pharmacological evaluation of 2-(3-Piperidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives as specific bradycardic agents. *Chem Pharm Bull.* 2003;51(4):390–398. DOI: 10.1248/CPB.51.390.
- Kubota H, Kakefuda A, Watanabe T, et al. (±)-2-(3-Piperidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines as a new class of specific bradycardic agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2003;13(13):2155–2158. DOI: 10.1016/S0960-894X(03)00349-4.
- Kubota H, Kakefuda A, Watanabe T, et al. Synthesis and Pharmacological evaluation of 1-Oxo-2-(3-piperidyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and related analogues as a new class of specific bradycardic agents possessing if channel inhibitory activity. *J Med Chem.* 2003;46(22):4728–4740. DOI: 10.1021/JM0301742.
- Kubota H, Watanabe T, Kakefuda A, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of N-acyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives as novel specific bradycardic agents. *Bioorg Med Chem.* 2004;12(5):871–882. DOI: 10.1016/J.BMC.2003.12.032.
- Umehara KI, Susaki Y, van Teylingen RHJ, et al. Evaluation of the inhibitory and induction potential of YM758, a novel If channel inhibitor, for human P450-mediated metabolism. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2008;33(4):211–223. DOI: 10.1007/BF03190875.
- Nakada N. Investigation of metabolite profile of YM758, a novel if channel inhibitor. *Drugs R D.* 2016;16(2):205–216. DOI: 10.1007/S40268-016-0130-3.
- Peglion JL, Vian J, Vilaine JP, Villeneuve N, Janiak P, Bidouard JP. US Patent 5296482. Published online 1994.
- Thollon C, Bedut S, Villeneuve N, et al. Use-dependent inhibition of hHCN4 by ivabradine and relationship with reduction in pacemaker activity. *Br J Pharmacol.* 2007;150(1):37–46. DOI: 10.1038/SJ.BJP.0706940.
- Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol.* 1994;112(1):37–42. DOI: 10.1111/J.1476-5381.1994.TB13025.X.
- Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;275(2):659–666.
- Gardiner SM, Kemp PA, March JE, Bennett T. Acute and chronic cardiac and regional haemodynamic effects of the novel bradycardic agent, S16257, in conscious rats. *Br J Pharmacol.* 1995;115(4):579–586. DOI: 10.1111/J.1476-5381.1995.TB14971.X.
- Psotka MA, Teerlink JR. Ivabradine. *Circulation.* 2016;133(21):2066–2075. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018094.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/EJHF.592.
- Chen C, Kaur G, Mehta PK, et al. Ivabradine in Cardiovascular Disease Management Revisited: a Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(5):1045–1056. DOI: 10.1007/S10557-020-07124-4.
- Peglion JL, Goument B, Dessinges A, et al. US Patent 8076325 B2. Published online 2011.
- Bom A, Booth S, Bruin J, Clark J, Miller S, Wathey B. Parallel solid-phase synthesis of zatebradine analogues as potential I(f) channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett.* 2001;11(17):2351–2354. DOI: 10.1016/S0960-894X(01)00424-3.
- Romanelli MN, Cerbai E, Dei S, et al. Design, synthesis and preliminary biological evaluation of zatebradine analogues as potential blockers of the hyperpolarization-activated current. *Bioorg Med Chem.* 2005;13(4):1211–1220. DOI: 10.1016/J.BMC.2004.11.017.
- Melchiorre M, Lungo M Del, Guandalini L, et al. Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of new isoform-selective f-current blockers. *J Med Chem.* 2010;53(18):6773–6777. DOI: 10.1021/JM1006758.
- Del Lungo M, Melchiorre M, Guandalini L, et al. Novel blockers of hyperpolarization-activated current with isoform selectivity in recombinant cells and native tissue. *Br J Pharmacol.* 2012;166(2):602–616. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01782.x.
- Rieu JP, Duflos A, Tristani JC, et al. Synthesis and bradycardic activity of a series of substituted 3-Aminoalkyl-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-ones as potent antiischemics. *Eur J Med Chem.* 1993;28(9):683–691. DOI: 10.1002/CHIN.199404190.