

Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 3. Блокаторы натриевых каналов

Мокров Г. В.

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

Аннотация. Настоящий обзор продолжает серию обзоров по анализу соединений с кардиопротекторными свойствами в ряду биароматических структур, к которым относится и ряд блокаторов натриевых каналов. Среди потенциал-зависимых натриевых каналов наиболее представленной в сердце является изоформа Nav1.5. Блокаторы натриевых каналов исторически получили название «антиаритмики I класса». Среди соединений этого типа биароматическое строение имеют преимущественно блокаторы позднего тока Nav1.5, относящиеся к подклассу Id антиаритмических средств. Лидерные молекулы из этой подгруппы, такие как ранолазин, GS-458967, и F15845 снижают время восстановления потенциала действия и подавляют триггерную активность, вызванную ранней постдеполяризацией. Они эффективны для лечения стабильной стенокардии и желудочковой тахикардии.

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

Для цитирования:

Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 3. Блокаторы натриевых каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(3):3–9. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-3-9>

Поступила: 19 сентября 2022 г. **Принята:** 21 сентября 2022 г. **Опубликована:** 24 октября 2022 г.

Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 3. Sodium channel blockers

Mokrov GV

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. This review continues a series of reviews on the analysis of compounds with cardioprotective properties in a number of biaromatic structures, which include a range of sodium channel blockers. Among voltage-gated sodium channels, the Nav1.5 isoform is the most abundant in the heart. Sodium channel blockers have historically been called "class I antiarrhythmics". Among the compounds of this type, a biaromatic structure mainly have the Nav1.5 late current blockers belonging to the Id subclass of antiarrhythmic drugs. Leader molecules from this subgroup, such as ranolazine, GS-458967, and F15845, reduce action potential recovery time and suppress trigger activity induced by early post-depolarization. They are effective for the treatment of stable angina and ventricular tachycardia.

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

For citations:

Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 3. Sodium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(3):3–9. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-3-3-9>

Received: September 19, 2022. **Accepted:** September 21, 2022. **Published:** October 24, 2022

Список сокращений

IC₅₀ — полумаксимальная ингибирующая концентрация
I_{Kr} — быстрый калиевый ток задержанного выпрямления

Введение / Introduction

В настоящем обзоре представлен анализ данных литературы по кардиопротекторным соединениям с биароматической структурой, обладающих свойствами блокаторов натриевых каналов. Этот обзор является третьей частью серии подобных обзоров. В первой из них рассмотрены блокаторы кальциевых каналов с биароматическим строением [1], а во второй — блокаторы HCN-каналов (циклически-нуклеотид-управляемый канал, активируемый гиперполяризацией) [2].

Потенциал-зависимые натриевые каналы составляют группу мембранных белков, широко распространённых в организме. В сердце есть по крайней мере шесть различных изоформ, наиболее распространённой из которых является Nav1.5 (потенциал-зависимый натриевый канал, изоформа 1.5). Канал состоит из α -субъединицы, которая образована четырьмя доменами (I–IV) по шесть сегментов в каждом и ко-

дируется геном *SCN5A*, и четырёх гораздо меньших β -субъединиц, которые обеспечивают стабильность и интегрируют другие каналы в α -субъединицу.

Ионный ток натрия (I_{Na}) в сердце продуцируется в основном каналами Nav1.5, которые отвечают за создание потенциала действия и быструю деполяризацию сердца [3]. Каналы Nav1.5 могут находиться в трёх состояниях: закрытые, когда мембрана имеет потенциал покоя; открытые, во время деполяризации; и неактивный, в состоянии непроницаемости. Инактивация осуществляется благодаря «воротам инактивации», которые находятся во внутриклеточной петле, соединяющей домены III и IV [4]. Кроме того, восстановление в состоянии инактивации происходит во время реполяризации в диастолу [5].

Nav1.5 предпочтительно экспрессируется в предсердиях, волокнах Пуркине и желудочках, в то же время, их экспрессия в синоатриальном узле и атриоventрикулярном узле низка [6].

Согласно современной классификации антиаритмических средств *Lei M с соавт.*, блокаторы натриевых каналов относятся к I классу и делятся на 4 подкласса [7]. К подклассам Ia и Ib относятся соединения, блокирующие канал Nav1.5 в открытом состоянии с различной степенью констант диссоциации. Такие средства вызывают уменьшение эктопического же-

лудочкового/предсердного автоматизма, снижение проведения по дополнительным путям, увеличение рефрактерного периода, предотвращают «*re-entry*» механизм [8]. Препараты подкласса Ic связываются с Nav1.5 в неактивном состоянии. Они вызывают снижение пикового I_{Na} , повышение порога возбуждения; замедление проведения потенциала действия по предсердиям, желудочкам и проводящим путям; снижение общей возбудимости; пролонгацию длительности потенциала действия при высокой частоте сердечных сокращений; увеличение продолжительности интервала QRS [9]. Соединения подкласса Id блокируют поздний ток Nav1.5. Именно такими свойствами обладает целый ряд биароматических соединений, рассмотренных в настоящем обзоре.

Поздний ток I_{Na} является составной частью натриевого тока, которая сохраняется ещё долго после быстроинактивирующего компонента. Величина позднего I_{Na} относительно мала у всех видов и во всех типах кардиомиоцитов по сравнению с амплитудой быстрого натриевого тока, но вносит значительный вклад в форму и продолжительность потенциала действия (ПД). Было показано, что этот поздний компонент увеличивается при некоторых приобретённых или врождённых состояниях, включая гипоксию, окислительный стресс и сердечную недостаточность, или из-за мутаций в гене *SCN5A*, а также в белках, взаимодействующих с каналами, включая множественные β -субъединицы и якорные белки. У пациентов с усиленным поздним I_{Na} выявляется синдром удлинённого интервала QT 3 типа (LQT3 – синдром удлинённого QT интервала с мутацией гена *SCN5A*), характеризующийся высокой склонностью к опасным для жизни желудочковым аритмиям, таким как Torsade de Pointes (TdP), а также к фибрилляциям предсердий (ФП) [10, 11]. Всё это свидетельствует о том, что поздний I_{Na} является важной терапевтической мишенью для разработки кардиопротекторных препаратов.

Ранолазин и его аналоги / Ranolazine and its analogues

В 1986 г. компанией Syntex Inc. (США) была запатентована группа кардиоселективных арилокси- и арилтио-гидроксипропилен-пиперазинилацетанилидов **1** со свойствами блокады входа кальция, которые были разработаны на основе известных соединений, влияющих на различные физиологические системы, связанные с адренергическим контролем (рис. 1) [12]. Здесь следует отметить, что все соединения в настоящем обзоре окрашены следующим образом: ароматические группы выделены красным цветом, а связывающий их линкер – синим.

К сожалению, результаты изучения связи «структура–активность» внутри этой группы в литературе не представлены, а в 1992 г. были опубликованы результаты клинического исследования лидирного

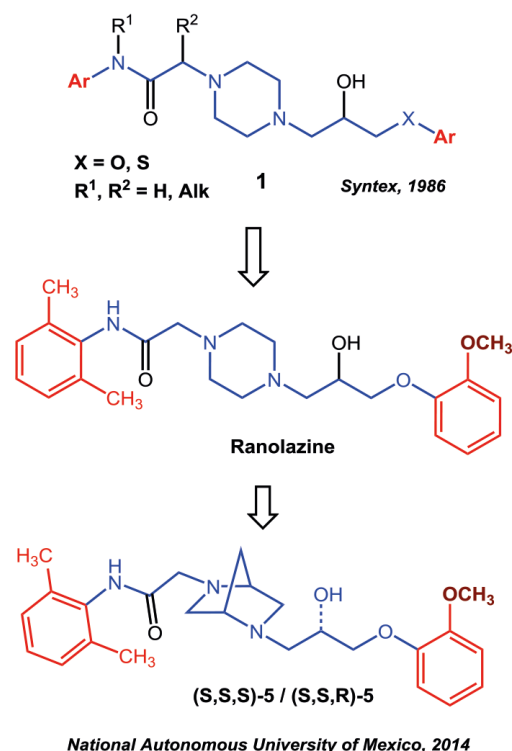


Рис. 1. Ранолазин и его аналоги
Fig. 1. Ranolazine and its analogues

соединения из этой группы, получившего название **ранолазин (RS 43285)**, показавшие его эффективность в качестве антиишемического средства (см. рис. 1) [13]. В 2006 году ранолазин был одобрен FDA для лечения хронической стенокардии. С тех пор ранолазин стал одним из самых распространённых кардиопротекторных средств в мире, который успешно применяется и сегодня [14]. Применение ранолазина не по прямому назначению включает лечение некоторых аритмий, таких как желудочковая тахикардия (ЖТ) [15].

Ранолазин ингибирует позднюю фазу натриевого тока ($IC_{50} = 7 \mu M$), которая патологически увеличивается при ишемии (поздний ток Nav1.5). Кроме того, было обнаружено, что ранолазин ингибирует I_{Kr} (канал hERG – канал, кодируемый геном «human ether-a-go-go-related gene») с IC_{50} 12–14 μM , а также блокирует как α -, так и β -адренорецепторы с низкой аффинностью [11].

В молекуле ранолазина первое ароматическое кольцо содержит орто-метоксигруппу, а второе – две орто-метильные группы. Соединяющий их линкер длиной 12 связей имеет целых четыре гетероатома: 3 атома азота, два из которых образуют пиперазиновое кольцо, и один атом кислорода. Кроме того, линкер содержит гидроксильный заместитель и карбонильную группу, что дополнительно повышает гидрофильность молекулы.

Два диазабициклических аналога ранолазина, (S,S,S)-5 и (S,S,R)-5, которые были получены заме-

ной пиперазинового кольца на диазабицикло[2.2.1] гептановый фрагмент, показали сосудорасширяющее действие, причём значительно большее, чем у ранолазина. Сосудорасширяющая активность этих аналогов имеет два компонента: один зависит от эндотелия за счёт высвобождения NO, а другой за счёт прямого действия на гладкую мускулатуру сосудов. Соединения [(S,S,S)(S,S,R)]-5 и (S,S,R)-5, подобно ранолазину, индуцируют высвобождение простаноида из циклооксигеназного пути, сосудосуживающий эффект которого маскируется преимущественной вазодилатацией, вызванной этими соединениями [16].

R-56865

В конце 1980-х годов исследователи из Janssen Pharmaceuticals при изучении ряда веществ с антигипоксантами выявили соединение **R-56865**, обладающее кардиопротекторными свойствами (рис. 2). R-56865 эффективно препятствует развитию аритмий, вызванных ишемией и реперфузией в ряду животных моделей [17]. Позже было показано, что кардиопротекторные свойства R-56865 обусловлены блокадой позднего натриевого тока ($I_{Na,late}$). R-56865 в концентрациях 0,1–10 μ M значительно и обратимо снижал индуцированный вератрином ток $I_{Na,late}$ ($42,01 \pm 8,6$ % при 10 μ M) в кардиомиоцитах человека [18]. При этом R-56865 не влияет на ток кальция L-типа и ток внутреннего выпрямителя [19, 20].

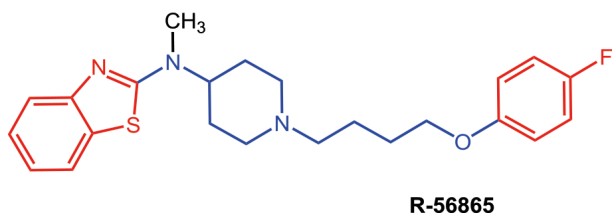


Рис. 2. Структура R-56865
Fig. 2. Structure of R-56865

Молекула R-56865 состоит из ароматических фармакофоров бензотиазола и фторбензола, соединённых линкером из 11 связей, содержащих 3 гетероатома и пиперидиновое кольцо, напоминая структуру ранолазина.

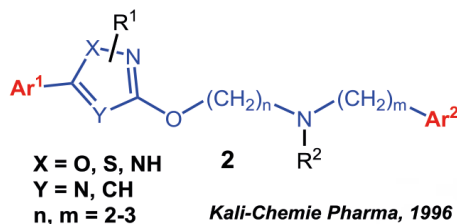


Рис. 3. Создание KC-12291
Fig. 3. Development of KC-12291

KC-12291

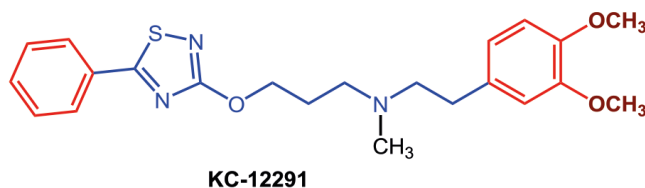
В 1996 г. Kali-Chemie Pharma GmbH (Германия) запатентовала группу биароматических соединений **2**, содержащих пятичленный гетероциклический фрагмент в линкере, в качестве потенциальных лекарственных средств, которые можно использовать для снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и лечения ишемических состояний сердца. Авторы указывают, что эта серия получена как оптимизированные производные N-метилгомовератриламины (рис. 3). Практически все соединения, представленные в патенте, в концентрациях от 0,55 до 10 μ M проявляли брадикардический эффект и цитопротекторный эффект в отношении сокращения предсердий, вызванного гипоксией [21].

В последующих работах было описано лидерное вещество из вышеуказанной серии **KC-12291**, содержащее тиодиазольный гетероцикл в линкере общей длиной в 11 связей, а в качестве ароматических фармакофоров — фенильную и 3,4-диметоксифенильную группы. Было обнаружено, что KC-12291 оказывает умеренное ингибирующее действие на пиковый (или быстрый) ток Na^+ и заметно снижает медленный (или неинактивирующий) ток Na^+ . В изолированных желудочковых миоцитах морской свинки KC 12291 (10 μ M) достоверно снижал амплитуду быстрого Na^+ -тока на $38,2 \pm 11,1$ % и амплитуду медленного Na^+ -тока на 35 ± 9 %. Однако также отмечается, что KC 12291 обладает лишь умеренной селективностью в отношении потенциал-зависимых натриевых каналов сердца по сравнению с потенциал-зависимыми кальциевыми и калиевыми каналами.

В изолированных предсердиях и сердцах с перфузией по Лангендорфу KC 12291 ингибирует диастолическую контрактуру, известную своей устойчивостью к фармакологическому ингибированию, снижает ишемическую нагрузку, вызванную ионами Na^+ и сохраняет энергетический статус сердца. KC 12291 проявляет противоишемическую активность при пероральном приеме *in vivo* при отсутствии значительных гемодинамических эффектов [22, 23].

F15845

В 2008 г. *Le Grand B u coavm.* из исследовательского центра Pierre Fabre Research Center (Франция) разработали группу миметиков трипептида IFM (изолей-



цин-фенилаланин-метионин) на основе бензоксатиепинового гетероцикла с целью создания селективных блокаторов Nav1.5. Аминокислоты IFM расположены в III–IV внутренней петле Na⁺ канала и играют существенную роль в закрытии канала. Авторы предположили, что резкое усиление позднего натриевого тока при ишемии связано с его неполной быстрой инактивацией из-за затруднения стыковки мотива IFM в месте его связывания внутри поры канала [24]. Это предположение было основано на данных о том, что экзогенные IFM-содержащие пептиды могут восстанавливать быстрое открытие каналов, перешедших в режим медленной инактивации [25].

Дизайн низкоэнергетического конформера миметика IFM с использованием структурных элементов ранолазина привёл к созданию производных 3-амино-1,5-бензоксатиепина **3** с цепью, близкой к прототипу (рис. 4). Оптимизация молекулы впоследствии привела к получению лидерного соединения **F15845**.

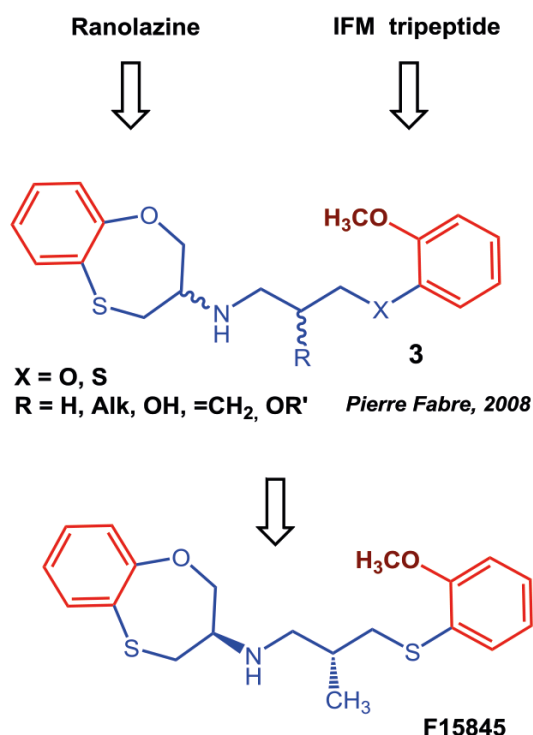


Рис. 4. Дизайн F15845 и его группы
Fig. 4. Design of F15845 and its group

Было показано, что F15845 избирательно ингибирует постоянный ток натрия Nav1.5, оказывая кардиопротекторное действие после ишемии [26]. Тестирование *in vitro* показало минимальное влияние F15845 на другие важные ионные каналы сердца, включая основные каналы Ca²⁺ и K⁺ [27]. Предполагается, что указанные свойства объясняют ограниченное влияние F15845 на изменение других параметров сердца, таких как базальная сердечная функция и гемодинамические функции. Было показано, что F15845

особенно эффективен, когда мембранный потенциал деполяризован, действуя на внеклеточную сторону канала. Этот эффект F15845 на деполяризованное состояние постоянного тока натрия делает данный препарат особенно эффективным при ишемических состояниях, когда кардиомиоциты деполяризованы.

F15845 был эффективен в животных моделях для предотвращения фатальной ФЖ и ЖТ во время лигирования коронарных артерий без изменения ЧСС и артериального давления (АД) и дозозависимо увеличивал порог дозы аконитина, необходимый для индуцирования желудочковых аритмий [28]. По данным на 2010 г., F15845 находился на II фазе клинических испытаний в качестве средства для лечения ишемии, однако данные об этом испытании в литературе отсутствуют.

При анализе молекулы соединения F15845 следует отметить, что по сравнению с ранолазином сохраняется метоксифенильный фармакофор, а второе фенильное кольцо не замещено и сопряжено с оксатиепиновым кольцом, входящим в состав линкера длиной в 9 связей. Количество гетероатомов в линкере, как и в ранолазине, довольно велико: два атома серы, атомы азота и кислорода.

Элеклазин и его аналоги / Eleclazine and its analogues

В середине 2010-х годов исследователи из Gilead Sciences Inc (США) развивали программу по поиску ингибиторов позднего натриевого тока в ряду гетероциклических биароматических соединений (рис. 5).

Первоначально *Koltun DO, et al.* провели скрининг библиотеки собственных гетероциклических соединений различных подклассов (примерно 800 соединений) на предмет их ингибирующей активности в отношении позднего тока I_{Na} с использованием автоматической пэтч-клэмп системы. Последовавшие за этим усилия привели к открытию триазолопиридина **GS-458967** (IC₅₀ 333 нМ), который, как было обнаружено, имеет хорошую селективность по способности блокировать поздний I_{Na} ток в сравнении с быстрым током натрия [29].

В следующей публикации авторы увеличили площадь полярной поверхности молекулы с 50 до ~80 Å, добавив к ядру карбонильную группу и пятичленное полярное гетероциклическое кольцо, в результате чего была получена группа соединений **4**. Наиболее привлекательным соединением из новой группы оказалось **GS-462808** с оксадиазольным кольцом (IC₅₀ (поздний Nav1.5) 1,33 μМ), которое имело наилучшие общие свойства в отношении быстрого тока I_{Na} и Nav1.1. Он также в меньшей степени проникал в мозг и по счастливой случайности имел более низкую активность в изоформах мозга. Соединение GS-462808 имело улучшенные характеристики в отношении центральной нервной системы (ЦНС) (>20 крыс и собак) по сравнению с

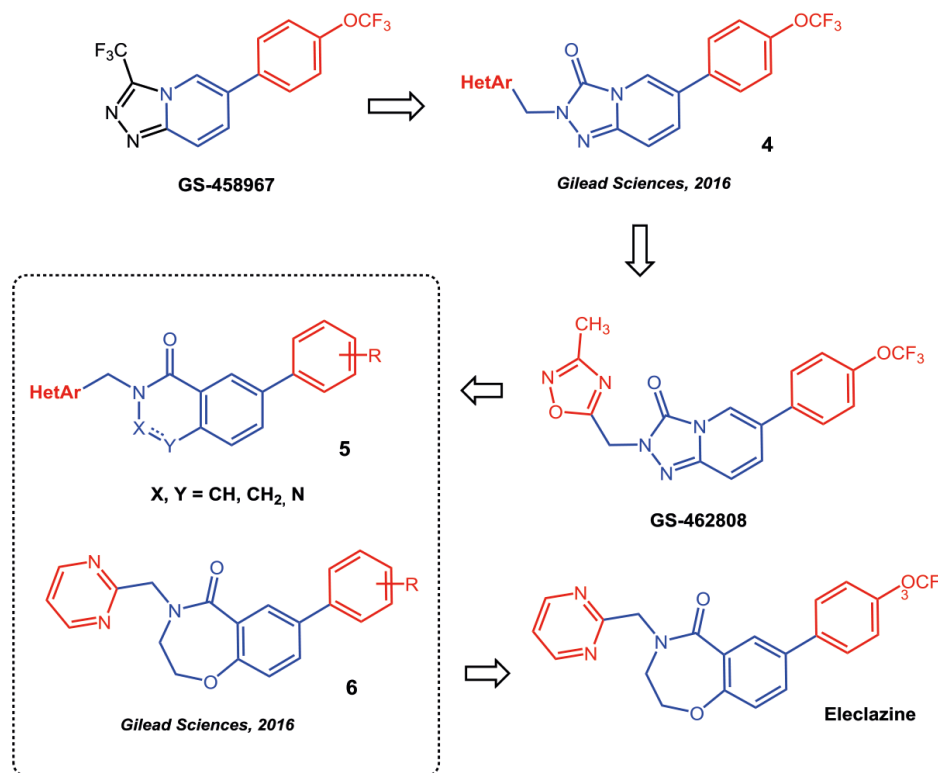


Рис. 5. Ингибиторы позднего натриевого тока, созданные в Gilead Sciences Inc
Fig. 5. Late sodium current inhibitors development by Gilead Sciences Inc

GS-458967 и улучшенную антиишемическую активность по сравнению с ранолозином в моделях на животных. К сожалению, в 7-дневных токсикологических исследованиях на крысах было обнаружено, что GS-462808 обладает метаболическими свойствами, что приводит к поражению печени [30].

Дальнейший поиск селективных ингибиторов позднего натриевого тока в Gilead Sciences был проведён в серии аналогов GS-462808 **5** и **6** с шестичленными и семичленными лактамами, соединёнными с центральным бензольным кольцом. Установлено, что сродство к позднему I_{Na} более выражено у соединений с насыщенным лактамным циклом и в большей степени у производных оксазепинона. Установлено, что оптимальными гетероциклическими заместителями являются пиридин или пиримидин. Пара-трифторметоксигруппа во втором ароматическом кольце также играет существенную роль в сродстве молекул.

Элеклазин (GS-6615; значения IC_{50} 0,62 и 51 μ M в отношении блокады $I_{Na,late}$ и $I_{Na,early}$ (ранний натриевый ток), соответственно, в пЭТЧ-кламп экспериментах; практически не влияет на каналы Nav1.1, содержащий трифторметоксифенильную и пиримидиновую группы в качестве ароматических фармакофоров, был выбран на основании анализа связи «структура–активность». Линкер длиной 7 связей включает бензо[f][1,4]оксазепиновый фрагмент.

Элеклазин обеспечивает 100 % ингибирование позднего тока I_{Na} при 1 μ M (на основе значений S-T на электрокардиограмме (ЭКГ) кролика), обладает 10-кратной селективностью по сравнению с hERG, не ингибирует β -рецепторы при 10 μ M. Это соединение было в 10 раз более аффинным ингибитором позднего тока I_{Na} в клетках, чем ранолозин, и в 22 раза более активным в тесте изолированного сердца *ex vivo*. Элеклазин был в 42 раза более эффективным, чем ранолозин, в снижении ишемической нагрузки *in vivo* (сегмент ST кролика) с 93 % ингибированием при 500 нМ, в то время как ранолозин обеспечивал только 60 % при 12 μ M. В модели желудочковой аритмии TdP, индуцированной лекарственными средствами, элеклазин обеспечивал полную кардиопротекцию при 2,4 μ M, в то время как ранолозин обеспечивал снижение только на 60 % при 14 μ M. Элеклазин не потенцирует индуцированные ишемией аритмии (желудочковые тахикардии и фибрилляции) или смертность, как это наблюдалось при применении других антиаритмических средств класса I в животных моделях [31]. Среди селективных ингибиторов позднего тока I_{Na} элеклазин был единственным кандидатом в лекарственные средства, помимо ранолозина, который прошёл клинические испытания фазы III.

В первом клиническом исследовании (NCT02300558) элеклазин тестировали на безопас-

ность, переносимость и его влияние на укорочение интервала QT у пациентов с LQT3. Первичный результат исследования показал, что через 24 недели средний дневной скорректированный интервал QT был значительно, на 8,5 мс короче, чем в начале исследования, и только у одного пациента было серьёзное нежелательное явление (нефролитиаз). В другом исследовании (LIBERTY-HCM; NCT02291237) изучали влияние элеклазина на толерантность к физической нагрузке у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. В этом испытании не было доказано, что элеклазин превосходит плацебо. Разработка элеклазина завершилась после того, как были проанализированы результаты исследования TEMPO фазы 2 (NCT02104583). В испытании участвовали пациенты с желудочковыми тахикардиями и фибрилляциями желудочков и имплантируемым кардиовертер-дефибриллятором (ИКД). Результаты исследования показали, что частота разрядов ИКД была выше у субъектов, получавших элеклазин, по сравнению с группой плацебо. Поэтому в конце 2016 г. дальнейшая разработка элеклазина была прекращена по всем показаниям [10].

Выводы по блокаторам натриевых каналов / Conclusions on sodium channel blockers

Анализ структур биароматических соединений со свойствами блокаторов Na⁺-каналов позволяет выде-

лить следующие общие характеристики этих молекул (рис. 6). Одна из ароматических групп содержит заместитель с неподелённой парой электронов (LPD),



Рис. 6. Модель блокаторов потенциал-зависимых натриевых каналов

Fig. 6. VG Na⁺ channel blockers model

чаще всего метоксигруппу, а также трифторметоксигруппу или атом галогена. Второй ароматический заместитель может содержать гетероатомы. Линкер обычно содержит объёмную группу, которая может располагаться как в центральной части линкера, так и рядом с ароматическим заместителем (обычно это кольцо, содержащее гетероатомы). Также следует отметить, что линкер, связывающий ароматические группы, содержит достаточно большое количество гетероатомов (около трёх: X, Y, Z в модели), таких как азот, сера или кислород, длина линкера составляет около 9–11 связей.

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, Cand. Sci. (Chemical), Leading researcher of the fine organic synthesis laboratory at the drug chemistry department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 1. Блокаторы кальциевых каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(4):3–17. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 1. Calcium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2021;(4):3–17. (In Russ).] DOI: 10.37489/2587-7836-2021-4-3-17
2. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 2. Блокаторы HCN-каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(2):03–10. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 2. HCN channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(2):03–10. (In Russ).] DOI: 10.37489/2587-7836-2022-2-03-10

3. Beyder A, Rae JL, Bernard C, Stregé PR, Sachs F, Farrugia G. Mechanosensitivity of Nav1.5, a voltage-sensitive sodium channel. *J Physiol*. 2010;588(24):4969–4985. DOI: 10.1113/JPHYSIOL.2010.199034

4. Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J. International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and Structure-Function Relationships of Voltage-Gated Calcium Channels. *Pharmacol Rev*. 2005;57(4):411–425. DOI: 10.1124/PR.57.4.5

5. Hugues A. Roles and regulation of the cardiac sodium channel Nav1.5: Recent insights from experimental studies. *Cardiovasc Res*. 2007;76(3):381–389. DOI: 10.1016/J.CARDIORES.2007.07.019/2/76-3-381-FIG1.GIF

6. Remme CA, Verkerk AO, Hoogaars WMH, et al. The cardiac sodium channel displays differential distribution in the conduction system and transmural heterogeneity in the murine ventricular myocardium. *Basic Res*

Cardiol. 2009;104(5):511–522. DOI: 10.1007/S00395-009-0012-8/FIGURES/6

7. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CLH. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation*. 2018;138(17):1879–1896. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035455

8. Knollmann BC, Roden DM. Antiarrhythmic Drugs. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e*. McGraw-Hill Education; 2017. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162538774>

9. Gillis A, Singh B, Smith T, et al. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. (Zipes D JJ, ed.). Saunders; 4th edition; 2004.

10. Horváth B, Hézsó T, Kiss D, et al. Late Sodium Current Inhibitors as Potential Antiarrhythmic Agents. *Front Pharmacol*. 2020;11:413. DOI: 10.3389/FPHAR.2020.00413

11. Antzelevitch C, Nesterenko V, Shryock JC, Rajamani S, Song Y, Belardinelli L. The role of late I Na in development of cardiac arrhythmias. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;221:137–168. DOI: 10.1007/978-3-642-41588-3_7

12. Kluge AF, Clark RD, Strosberg AM, Pascal JCG, Whiting R. US Patent 4567264. Published online 1986.

13. Cocco G, Rousseau MF, Bouvy T, et al. Effects of a new metabolic modulator, ranolazine, on exercise tolerance in angina pectoris patients treated with beta-blocker or diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(1):131–138.

14. Reed M, Kerndt CC, Gopal S, Nicolas D. Ranolazine. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed October 12, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507828/>

15. Bazoukis G, Tse G, Letsas KP, et al. Impact of ranolazine on ventricular arrhythmias – A systematic review. *J Arrhythmia*. 2018;34(2):124–128. DOI: 10.1002/JOA3.12031

16. López-Ortiz M, Monsalvo I, Demare P, et al. Synthesis of Ranolazine Derivatives Containing the (1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptane Moiety and Their Evaluation as Vasodilating Agents. *Chem Biol Drug Des*. 2014;83(6):710–720. DOI: 10.1111/CBDD.12285

17. Garner JA, Hearse DJ, Bernier M. R56865, a potent new antiarrhythmic agent, effective during ischemia and reperfusion in the rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16(3):468–479. DOI: 10.1097/00005344-199009000-00018

18. Le Grand B, Coulombe A, John GW. Late sodium current inhibition in human isolated cardiomyocytes by R 56865. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;31(5):800–804. DOI: 10.1097/00005344-199805000-00021

19. Létienne R, Vié B, Le Grand B. Pharmacological characterisation of sodium channels in sinoatrial node pacemaking in the rat heart. *Eur J Pharmacol*. 2006;530(3):243–249. DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2005.11.035

20. Himmel HM, Wilhelm D, Ravens U. Effects of R56865 on membrane currents in isolated ventricular cardiomyocytes of the guinea-pig. *Eur J Pharmacol*. 1990;187(2):235–240. DOI: 10.1016/0014-2999(90)90010-4

21. Kehrbach W, Mlinaric M, Ziegler D, Brueckner R, Bielenberg W. US Patent 5547967. Published online 1996.

22. John GW, Létienne R, Grand B Le, et al. KC 12291: An Atypical Sodium Channel Blocker with Myocardial Antiischemic Properties. *Cardiovasc Drug Rev*. 2004;22(1):17–26. DOI: 10.1111/J.1527-3466.2004.TB00129.X

23. Decking UKM, Hartmann M, Rose H, Brückner R, Meil J, Schrader J. Cardioprotective actions of KC 12291 I. Inhibition of voltage-gated Na⁺ channels in ischemia delays myocardial Na⁺ overload. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1998;358(5):547–553. DOI: 10.1007/PL00005291

24. Le Grand B, Pignier C, Létienne R, et al. Sodium late current blockers in ischemia reperfusion: is the bullet magic? *J Med Chem*. 2008;51(13):3856–3866. DOI: 10.1021/JM800100Z

25. Catterall WA. From Ionic Currents to Molecular Mechanisms: The Structure and Function of Voltage-Gated Sodium Channels. *Neuron*. 2000;26(1):13–25. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)81133-2

26. Vié B, Sablayrolles S, Létienne R, et al. 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepine Bromhydrate (F 15845) Prevents Ischemia-Induced Heart Remodeling by Reduction of the Intracellular Na⁺ Overload. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(3):696–703. DOI: 10.1124/JPET.109.153122

27. Vacher B, Pignier C, Létienne R, Verscheure Y, Grand B Le. F 15845 inhibits persistent sodium current in the heart and prevents angina in animal models. *Br J Pharmacol*. 2009;156(2):214–225. DOI: 10.1111/J.1476-5381.2008.00062.X

28. Pignier C, Rougier JS, Vié B, et al. Selective inhibition of persistent sodium current by F 15845 prevents ischaemia-induced arrhythmias. *Br J Pharmacol*. 2010;161(1):79–91. DOI: 10.1111/J.1476-5381.2010.00884.X

29. Koltun DO, Parkhill EQ, Elzein E, et al. Discovery of triazolopyridine GS-458967, a late sodium current inhibitor (Late INai) of the cardiac Nav1.5 channel with improved efficacy and potency relative to ranolazine. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(13):3202–3206. DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.03.101

30. Koltun DO, Parkhill EQ, Elzein E, et al. Discovery of triazolopyridinone GS-462808, a late sodium current inhibitor (Late INai) of the cardiac Nav1.5 channel with improved efficacy and potency relative to ranolazine. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(13):3207–3211. DOI: 10.1016/J.BMCL.2016.03.096

31. Zablocki JA, Elzein E, Li X, et al. Discovery of Dihydrobenzoxazepinone (GS-6615) Late Sodium Current Inhibitor (Late INai), a Phase II Agent with Demonstrated Preclinical Anti-Ischemic and Antiarrhythmic Properties. *J Med Chem*. 2016;59(19):9005–9017. DOI: 10.1021/ACS.JMEDCHEM.6B00939