

Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 5. Блокаторы калиевых каналов Kv1.5

© Мокров Г. В.

ФГБНУ «НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Российская Федерация

Аннотация. Калиевый канал Kv1.5 обеспечивает сверхбыстрый ток замедленного выпрямления I_{Kur} , который действует избирательно в клетках предсердий человека. Благодаря этому избирательная блокада Kv1.5 является перспективным подходом к контролю предсердных аритмий без неблагоприятных желудочковых эффектов, характерных для классических блокаторов калиевых каналов hERG-подтипа (Kv11.1). В настоящем обзоре рассмотрены все известные на сегодняшний день блокаторы Kv1.5-канала с биароматической структурой и данные об их биологических свойствах. Для многих исследованных Kv1.5-селективных соединений подтверждена способность препятствовать развитию предсердных аритмий без влияния на желудочковую рефрактерность.

Ключевые слова: антиаритмики; кардиопротекторы; блокаторы Kv1.5-каналов; биароматические соединения

Для цитирования:

Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 5. Блокаторы калиевых каналов Kv1.5. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(2):3–13. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-3-13>

Поступила: 27 апреля 2023 г. **Принята:** 30 апреля 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 5. Potassium Kv1.5-channels blockers

© Grigory V. Mokrov

FSBI "Research Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russian Federation

Abstract. The Kv1.5 potassium channel provides an ultra-rapid delayed rectifier potassium current, I_{Kur} , that acts selectively in human atrial cells. This makes selective Kv1.5 blockade a promising approach to control atrial arrhythmias without the adverse ventricular effects associated with classical hERG-subtype potassium channel blockers (Kv11.1). This review considers all currently known Kv1.5-channel blockers with a biaromatic structure and data on their biological properties. For many of the Kv1.5-selective compounds studied, the ability to prevent the development of atrial arrhythmias without affecting ventricular refractoriness was confirmed.

Keywords: antiarrhythmics; cardioprotectors; Kv1.5 channel blockers; biaromatic compounds

For citations:

Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 5. Potassium Kv1.5-channels blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(2):3–13. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-2-3-13>

Received: April 27, 2023. **Accepted:** April 30, 2023. **Published:** June 30, 2023.

Список сокращений / List of abbreviations

Cav1.2	—	Потенциал-зависимый кальциевый канал, изоформа 1.2
HCN	—	Циклически-нуклеотид-управляемый канал, активируемый гиперполяризацией
hERG	—	Канал, кодируемый геном «human ether-a-go-go-related gene»
IC ₅₀	—	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
I _{Ca,L}	—	Кальциевый ток L-типа
I _{K1}	—	Калиевый ток аномального выпрямления
I _{Kr}	—	Быстрый калиевый ток задержанного выпрямления
I _{Ks}	—	Медленный калиевый ток задержанного выпрямления
I _{Kur}	—	Сверхбыстрый калиевый ток задержанного выпрямления
I _{Na}	—	Натриевый ток
FLIPR	—	Технология флуоресцентного анализа ионных каналов
Kvx.y	—	Потенциал-зависимый калиевый канал; изоформа x.y

Введение / Introduction

Трепетание предсердий и мерцательная аритмия являются наиболее распространёнными сердечными аритмиями. Они являются частой причиной развития сердечной недостаточности и инфарктов [1–3]. К фибрилляции предсердий приводит неравномерное

распространение сердечного импульса. Один из подходов к предотвращению фибрилляции заключается в повышении рефрактерности миокарда путём блокады реполяризирующих токов, проводимых по каналам ионов калия (K⁺). Большинство используемых в настоящее время в клинической практике антиаритмических средств блокируют канал hERG и связанный с ним

реполяризирующий ток I_{Kr} , который присутствует как в предсердиях, так и в желудочках. В то время как блокада hERG в предсердиях может снизить предсердные аритмии, блокада hERG в желудочках приводит к удлинению интервала QT и повышенной склонности к опасным для жизни желудочковым аритмиям. Блокада предсердно-селективных K^+ -каналов может обеспечить эффективный подход к контролю предсердных аритмий, лишённый неблагоприятных желудочковых эффектов. Одним из таких предсердно-селективных каналов является Kv1.5, который обеспечивает сверхбыстрый ток замедленного выпрямления I_{Kur} [4–6]. Ток I_{Kur} действует избирательно в клетках предсердий человека, поэтому Kv1.5 является перспективной и многообещающей биомишенью для разработки безопасных и эффективных лекарств для профилактики предсердных аритмий [7].

Настоящий обзор посвящён рассмотрению существующих в литературе блокаторов каналов Kv1.5 в ряду биароматических соединений с линейным линкером (БСЛ). Он является продолжением серии работ по анализу кардиопротекторных свойств в группе биароматических соединений. Ранее были рассмотрены блокаторы кальциевых каналов [8], HCN-каналов [9], натриевых каналов [10] и блокаторов/модуляторов hERG-каналов [11].

Орто-дизамещённые бис-арильные соединения / Ortho-disubstituted bis-aryl compounds

В начале 2000-х годов исследователи из Aventis Pharma Deutschland GmbH запатентовали группу орто-дизамещённых бисарильных соединений **1** с блокирующей активностью в отношении каналов Kv1.5 (рис. 1). Эти

соединения имеют два ароматических ядра, связанных комплексным линкером. В центральной части линкера два фенильных кольца связаны друг с другом. Линкер также содержит амидную группу и 1–3 гетероатома.

Наиболее активные соединения (AVE-0118, A1899 и S9947) ингибировали канал Kv1.5 в микромолярных концентрациях (IC_{50} 5,4, 2,7 и 0,7 мкМ, соответственно), проявляли хорошую селективность в отношении канала Kv1.3 и не оказывали существенного влияния на канал hERG и натриевые токи. Соединения AVE-0118, A1899 и S9947 показали высокую эффективность в модели аритмии у свиней. Ароматические фармакофоры перечисленных соединений представляют собой *n*-метоксифенильные группы, пиридиновые группы, дифторфенильные или свободные фенильные группы [12].

Исследования на животных продемонстрировали способность AVE0118 пролонгировать предсердный эффективный рефрактерный период (ЭРП) и кардиовертную фибрилляцию предсердий (ФП) с небольшим влиянием на желудочковую рефрактерность и интервал QT на модели у коз. Восстановление синусового ритма с помощью AVE0118 сопровождалось улучшением сократительной способности предсердий, в то время как традиционные препараты с положительным инотропным действием (добутамин, дигоксин) и кальциевые сенситизаторы не влияли на функцию предсердий после кардиоверсии. Наибольшее влияние на предсердную рефрактерность, по-видимому, ограничивалось левым предсердием и было менее выраженным в правом предсердии. В нормальных предсердиях коз как AVE0118, так и дофетилид продемонстрировали чёткую зависимость их эффектов от скорости рефрактерности предсердий, однако в

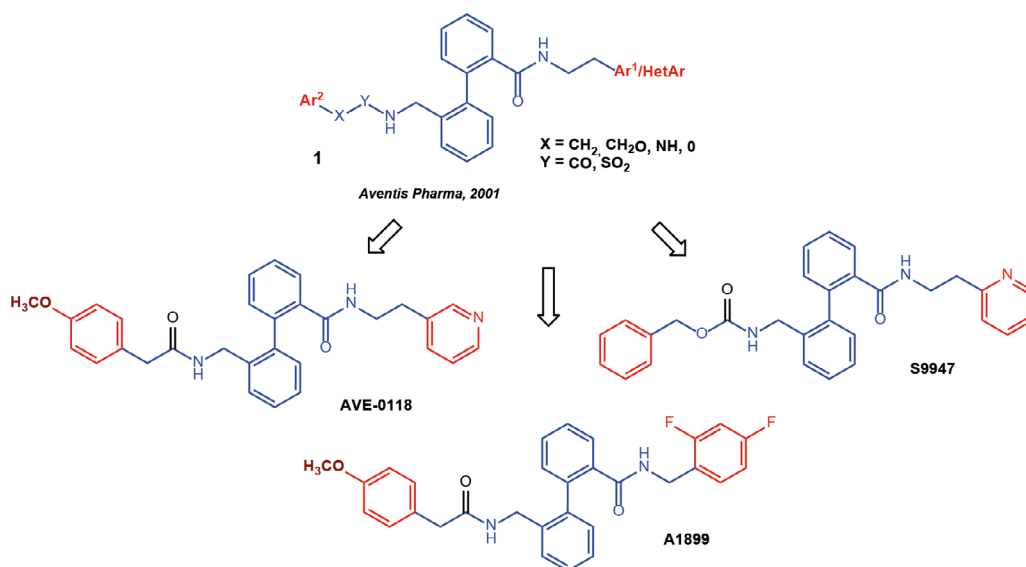


Рис. 1. Разработка блокаторов Kv1.5 среди орто-дизамещённых бис-арильных соединений
Fig. 1. Development of Kv1.5 blockers among ortho-disubstituted bis-aryl compounds

ремоделированных предсердиях после 48 часов непрерывной ФП AVE0118 удлинял ЭРП до уровня до ремоделирования и предотвращал индукцию ФП в двух третях экспериментов, в то время как дофетилид терял своё влияние на рефрактерность и уязвимость предсердий. О клинических исследованиях AVE0118 не сообщалось, и его разработка, вероятно, была прекращена [13].

Блокаторы Kv1.5 с центральным 5-членным гетероциклом / Kv1.5 blockers among with central 5-membered heterocycle

В 2002 г. исследователи из Icagen Inc. и Eli Lilly and Company (США) запатентовали производные тиазолидинона **2** в качестве блокаторов Kv1.5 (рис. 2). Соединения ингибировали отток ^{86}Rb через калиевые каналы Kv1.5, экспрессируемые в клетках СНО. Эти результаты также были подтверждены с использованием метода пэтч-кламп. Среди наиболее активных соединений этой группы были US6395730-cpd5 (IC₅₀ 6 мкМ) и US6395730-cpd52 (IC₅₀ 0,2 мкМ). В этих со-

единениях с коротким линкером длиной в 5 связей в качестве первых ароматических групп использовался *p*-метоксифенил; а в качестве вторых — диметил- или диметоксифенил [14].

Jackson CM с соавт. из компании Procter and Gamble Pharmaceuticals (США) продолжили это исследование, синтезировав ряд соединений **3**, характеризующихся наличием дополнительного заместителя в тиазолидиноновом кольце. Среди этих соединений **Jackson-4d**, прямой аналог US6395730-cpd52 с дополнительной метильной группой, был наиболее эффективным блокатором Kv1.5 со значением IC₅₀ 69 нМ [15].

В 2006 г. та же исследовательская группа представила близкие производные тетразола **4** в качестве блокаторов Kv1.5. Соединения новой группы имели сходную структуру фармакофора, но в качестве центрального гетероциклического фрагмента использовалось тетразольное кольцо. Новые соединения имели IC₅₀ в диапазоне от 180 до 550 нМ, среди которых лидером был **Wu-2j** со значением IC₅₀ 180 нМ (метод пэтч-кламп, клетки HEK-298). Исследования *in vivo*

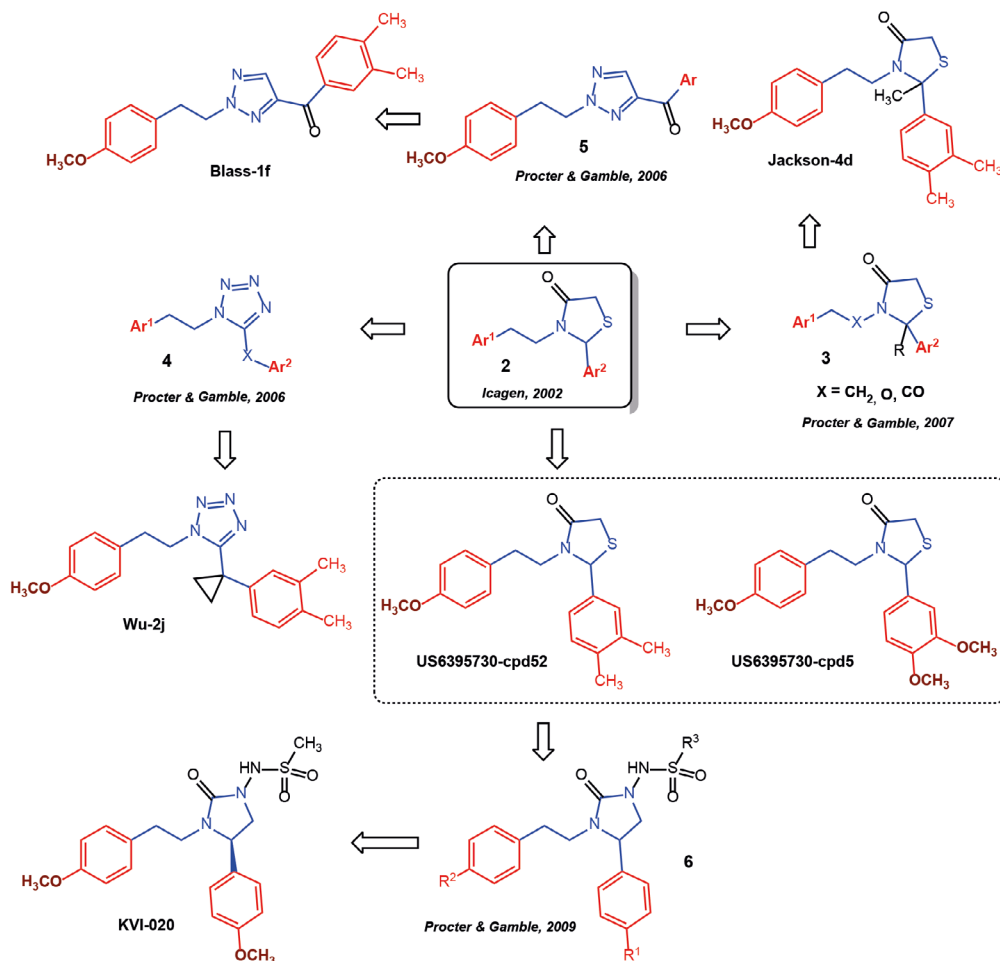


Рис. 2. Разработка блокаторов Kv1.5 с центральным 5-членным гетероциклом
Fig. 2. Development of Kv1.5 blockers among with central 5-membered heterocycle

показали, что соединение Wu-2j увеличивает ЭРП правого предсердия примерно на 40 %, не влияя на ЭРП желудочка (у анестезированных минипигов). В структуре этого соединения были сохранены ароматические фармакофоры молекулы Jackson-4d. Также в линкере длиной в 6 связей присутствовало циклопропановое кольцо [16].

Сходная группа 5 была получена на основе триазольного гетероцикла в другой работе тех же авторов. Первоначальный скрининг этого класса соединений с помощью пЭтЧ-кламп в клетках ЛТК, экспрессирующих канал Kv1.5, показал, что важным является наличие замесителя в 4-м положении ацетофенонового фрагмента. Соединение **Blass-1f** из этой группы с теми же ароматическими фармакофорами, что и в Jackson-4d, было отобрано для дальнейшего развития на основании его селективности в отношении Kv1.5 ($IC_{50} = 294$ нМ) по сравнению с другими каналами ($IC_{50}(hERG) > 50$ мкМ, $IC_{50}(Kv1.3) = 10,1$ мкМ, $IC_{50}(Cav1.2) = 26$ мкМ). Эффективность *in vivo* была продемонстрирована после 15-минутной инфузии Blass-1f в дозе 30 мг/кг анестезированным свиньям. При этом наблюдалось увеличение предсердного ЭРП на 12 %, в то время как желудочковый ЭРП оставался неизменным [17].

В 2009 г. была разработана группа сульфониламинозамещённых имидазолидинонов 6 в качестве эффективных блокаторов Kv1.5. Она была предложена на основе соединений из патента Icagen 2002 г. с сохранением относительного расположения арильных колец соединений 2 при замене метаболически лабильного 1,3-тиазолидинового кольца на более стабильную имидазолидиноновую систему. Соединения 6 оценивали на активность в отношении Kv1.5 с использованием автоматизированной пЭтЧ-кламп системы и клонированных каналов Kv1.5 человека, экспрессированных в клетках CHO, с последующей оценкой активности в отношении hERG. Соединение **KVI-020** с идентичными *n*-метоксифенилароматическими группами было выбрано для дальнейшего исследования в качестве лидера. Оно имело высокую аффинность к Kv1.5 ($IC_{50} = 480$ нМ), селективность в отношении hERG (31-кратная) и имело удовлетворительные фармацевтические свойства. Соединение **KVI-020** также было селективным в отношении каналов Nav1.5, Cav1.2 и Cav1.3, но было менее селективным в отношении гомологичных каналов Kv1.1, Kv1.3 и Kv4.3.

Далее эффективность **KVI-020** оценивали *in vivo* в нескольких животных моделях. В модели у собак при концентрациях KVI-020 в плазме 4,6 и 23 мкМ (1,9 и 6,3 мг/кг, в/в инфузия) наблюдалось увеличение предсердного ЭРП на 12 % и 17 %, соответственно, с сохранением желудочкового ЭРП неизменным, что согласуется с желаемой избирательностью предсердий. Прочие функции сердца, включая ЧСС (частота сердечных сокращений), АД (артериальное давление) и dp/dt , статистически не отличались между группами

лечения и контрольной группой, получавшей плацебо. В модели ФП у собак после перорального введения KVI-020 на 63 % снижал вероятность индукции ФП, на 55 % уменьшал среднюю продолжительность ФП, а общее время ФП уменьшалось на 52 % [18].

Блокаторы Kv1.5 с фенильной группой и насыщенным циклом в линкере / Kv1.5 blockers with a phenyl group and a saturated cycle in the linker

В рамках программы по созданию селективных ингибиторов Kv1.5 в качестве потенциальных предсердно-селективных агентов для лечения ФП, *Gross MF с соавт.* из компании Icagen Inc. (США) и научно-исследовательского фармацевтического института Bristol-Myers Squibb (США) предложили производные арилсульфонамидоиндана 7 (рис. 3). В качестве ароматических фармакофоров в этой серии использовались *m*-метоксифенильная и *n*-этилфенильная группы. В конформационно жёстком линкере в дополнение к сульфонамидной группе и индановому кольцу использовали амидную группу.

Соединения группы 7 тестировали на ингибирование калиевого тока в клетках ЛТК или мышечных фибробластов L929, экспрессирующих человеческий Kv1.5, с использованием пЭтЧ-кламп метода. В ряду исследованных модификаций бициклического каркаса индановый ряд сохранил самый высокий уровень ингибирующей активности в отношении Kv1.5. Наиболее перспективным оказалось соединение **Gross-1** с ОН-группой в индановом кольце. Хиральность Gross-1 значительно влияла на блокаду канала Kv1.5: **Gross (1R,2R)-1 (Icagen-4)** был примерно в 25 раз более активным, чем **Gross-(1S,2S)-1**. Впоследствии было изучено ингибирующее действие соединения Gross (1R,2R)-1 на другие ионные каналы, включая калиевый канал (hERG), потенциалзависимый натриевый канал сердца человека (hSCN5A) и кальциевые каналы в клетках гипофиза крысы (GH3). Было обнаружено, что соединение Gross (1R,2R)-1 обладает по крайней мере 300-кратной селективностью в сравнении со всеми тремя этими ионными каналами [19].

Дальнейшая оптимизация вышеуказанного ряда привела к группе соединений 8, содержащих тетралиновый каркас. Исследование сульфонамидного фрагмента показало предпочтение пара-алкильного замещения в фенильном кольце. Соединение **Gross-2b** с *n*-пропильной группой оказалось наиболее активным и селективным к hERG ($IC_{50}(Kv1.5) = 0,09$ мкМ) [20].

Другим направлением в разработке потенциальных блокаторов Kv1.5 было создание подобных бензопирансульфонамидов 9. В этой группе было выявлено несколько соединений с высокой блокирующей активностью в отношении блока I_{Kur} и хорошей селективностью в отношении блокады hERG. Например, соединение **Lloyf-5f** ингибировало Kv1.5 с $IC_{50} = 77$ нМ (клетки фибробластов мышей L929, экспрессирующие

человеческий Kv1.5). Интересно отметить, что в этом соединении линкер был значительно удлинён за счёт введения дополнительного этиламинового мостика. Кроме того, в ароматическом кольце отсутствовала метоксигруппа [21].

Заменой бензопиранового бицикла пирано[2,3-*b*] пиридиновым ядром была получена группа **10** с аналогичными свойствами. В частности, соединение **Finlay-28** со свободной фенильной группой ингибировало Kv1.5 с $IC_{50} = 378$ нМ [22].

Блокаторы Kv1.5 с пиррольным кольцом / Kv1.5 blockers with pyrrole ring

В 2006 г. *Fluxe A* с соавт. из Procter and Gamble Pharmaceuticals (США) получили карбаматы тетрагидроиндолона **11** в качестве блокаторов Kv1.5 (рис. 4). Первым ароматическим кольцом в соединениях этой

группы является пиррольное кольцо, связанное с циклогексаном. Через иминокарбаматный линкер тетрагидроиндолонный фрагмент связан со второй ароматической группой, которая представляет собой свободную или 4-замещённую фенильную группу. Наиболее активным соединением в этой группе было производное N-метилдиэтилпиррола **Fluxe-29** со значением $IC_{50} = 21$ нМ. Кроме того, карбамат **Fluxe-29** также был селективным в отношении hERG (> 450) и кальциевого канала L-типа (> 450) [23].

Та же группа учёных в том же году получила сходную группу семикарбазонов тетрагидроиндолона **12**. По сравнению с предыдущей группой эти соединения отличаются заменой атома кислорода на азот в линейном линкере. Несколько соединений показали очень хорошую активность в отношении блокады Kv1.5 *in vitro*. Производное метилэтилпиррола **Wu-8i** показало хорошую селективность в отношении блокады Kv1.5 по сравнению с hERG и кальциевыми каналами L-типа

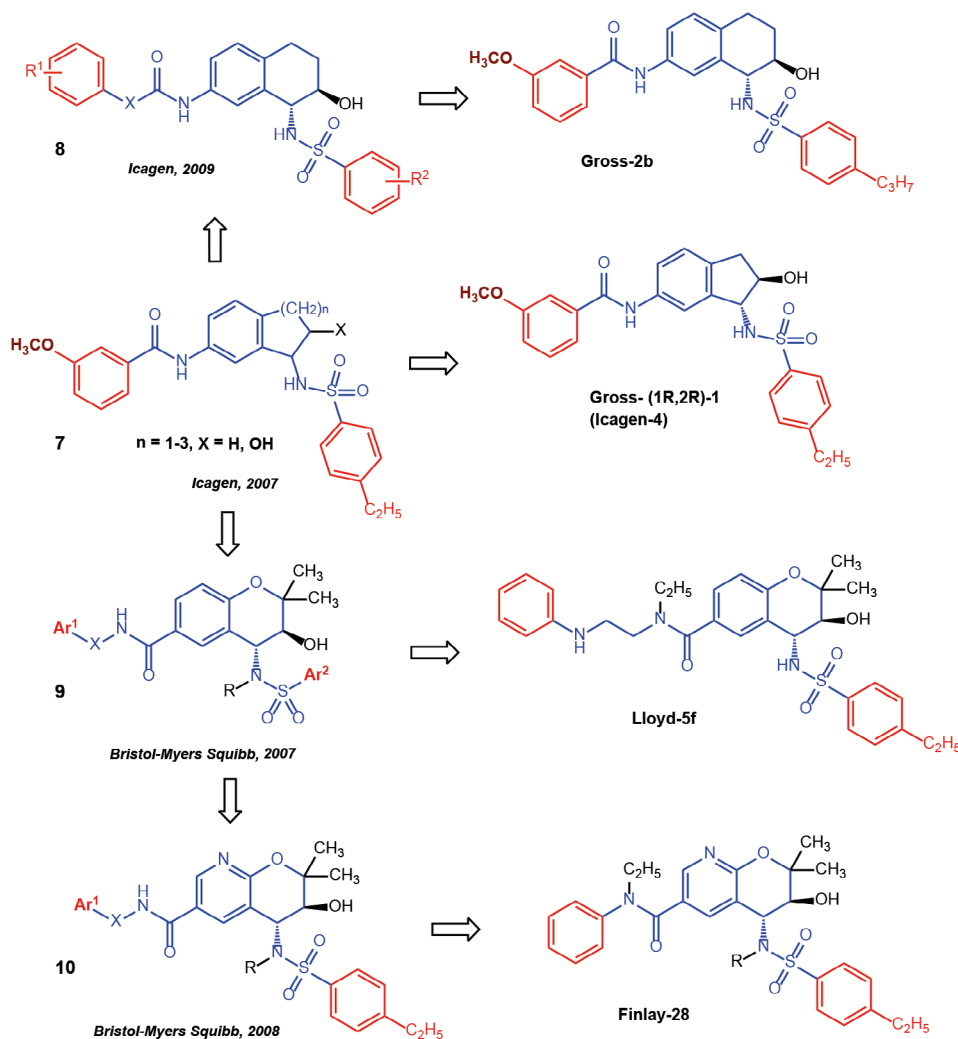


Рис. 3. Разработка блокаторов Kv1.5 в группе БСЛ с фенильным кольцом и насыщенным циклом в линкере

Fig. 3. Development of Kv1.5 blockers among LBC with phenyl and saturated cycle in the linker

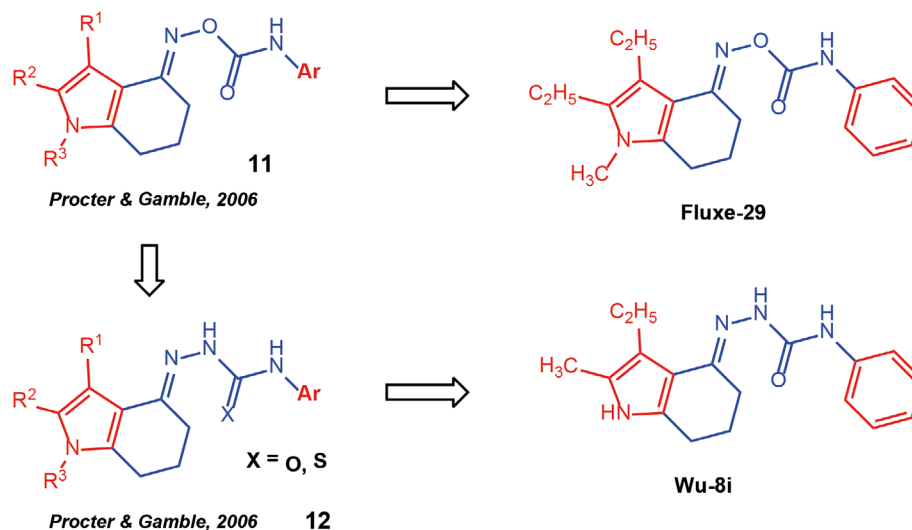


Рис. 4. Разработка блокаторов Kv1.5 с пиррольным кольцом
Fig. 4. Development of Kv1.5 blockers with pyrrole ring

(IC₅₀ 130 нМ против 21 мкМ и > 30 мкМ, соответственно). В модели у свиней соединение Wu-8i увеличивало предсердный ЭРП примерно на 28 % в правом предсердии, не влияя на желудочковый ЭРП [24].

Производные пиразолопиримидинов / Pyrazolopyrimidine derivatives

Основываясь на информации о том, что блокатор Cav1.2 нифедипин является слабым ингибитором Kv1.5, Vaccaro *W с соавт.* проанализировали набор соединений Bristol-Myers Squibb. (2008) на ингибирующую активность в отношении Kv1.5 с использованием метода фиксации напряжения (рис. 5). Соединения, которые ингибировали человеческий Kv1.5 в ооцитах *Xenopus*, далее оценивали на клетках млекопитающих (фибробласты мышей L929). В результате скрининга было выявлено соединение **hit-2** с умеренной активностью в отношении Kv1.5, но с высокой селективностью в отношении кальциевых каналов L-типа.

На основе этой структуры авторы получили группу биароматических соединений **13**, содержащих пиразолопиримидиновый бицикл в центральной части молекул. Более аффинными к Kv1.5 оказались соединения, содержащие два атома хлора в фенильном кольце, связанном с пиримидиновым кольцом, и атом фтора во второй фенильной группе. Наилучшие результаты показало соединение **Vaccaro-8b** со значением IC₅₀ = 70 нМ (клетки L929). Соединение Vaccaro-8b также было более чем в 50 раз селективнее в отношении ионных каналов Kv1.5 по сравнению с ионными каналами hERG, I_{Na}, I_{Ca,L}, I_{Ks} и I_{K1} [25].

Эта же группа авторов продолжила изучение производных пиразолопиримидина, получив в 2010 г. ряд

подобных соединений **14**, отличающихся наличием в линкере пирролидинового кольца вместо пиперазинового. Только два атома хлора использовались в качестве заместителей в фенильном кольце, связанном с пиримидиновым кольцом. Новые соединения тестировали на блокирование тока калия в клетках мышинных фибробластов L929, экспрессирующих человеческий Kv1.5. Как и в предыдущей работе, наиболее активным соединением оказалось *n*-фторфенилпроизводное BMS-394136 с IC₅₀ = 50 нМ. Это соединение показало высокую селективность в отношении к hERG, натриевым и кальциевым каналам L-типа (> 10 мкМ).

Фармакодинамическую активность BMS-394136 исследовали в модели у кроликов, в которой измеряли ЭРП как в предсердии, так и в желудочке. Соединение пролонгировало ЭРП предсердий более чем на 20 % в дозе 3 мг/кг. Отражая селективность Kv1.5 по сравнению с желудочковыми ионными каналами, BMS-394136 не продемонстрировал влияния на желудочковый ЭРП вплоть до максимальной дозы 10 мг/кг при концентрации в плазме почти 7 мкМ [26].

Соединение BMS-394136 изучали в фазе I клинических испытаний для оценки предсердной селективности и безопасности у пациентов с имплантированными двухкамерными кардиостимуляторами или дефибрилляторами (2005–2008 гг., NCT00162448), однако результаты этого исследования не представлены.

Последующая оптимизация производных пиразолопиримидинов **14** путём варьирования как ароматических заместителей, так и групп в пиразолопиримидиновом ядре привела к соединениям **15**. В качестве соединения лидера было отобрано **Finlay-13j**, в котором в качестве ароматических групп использовались метиллиндол и метилоксазол. Введение трифторметильной

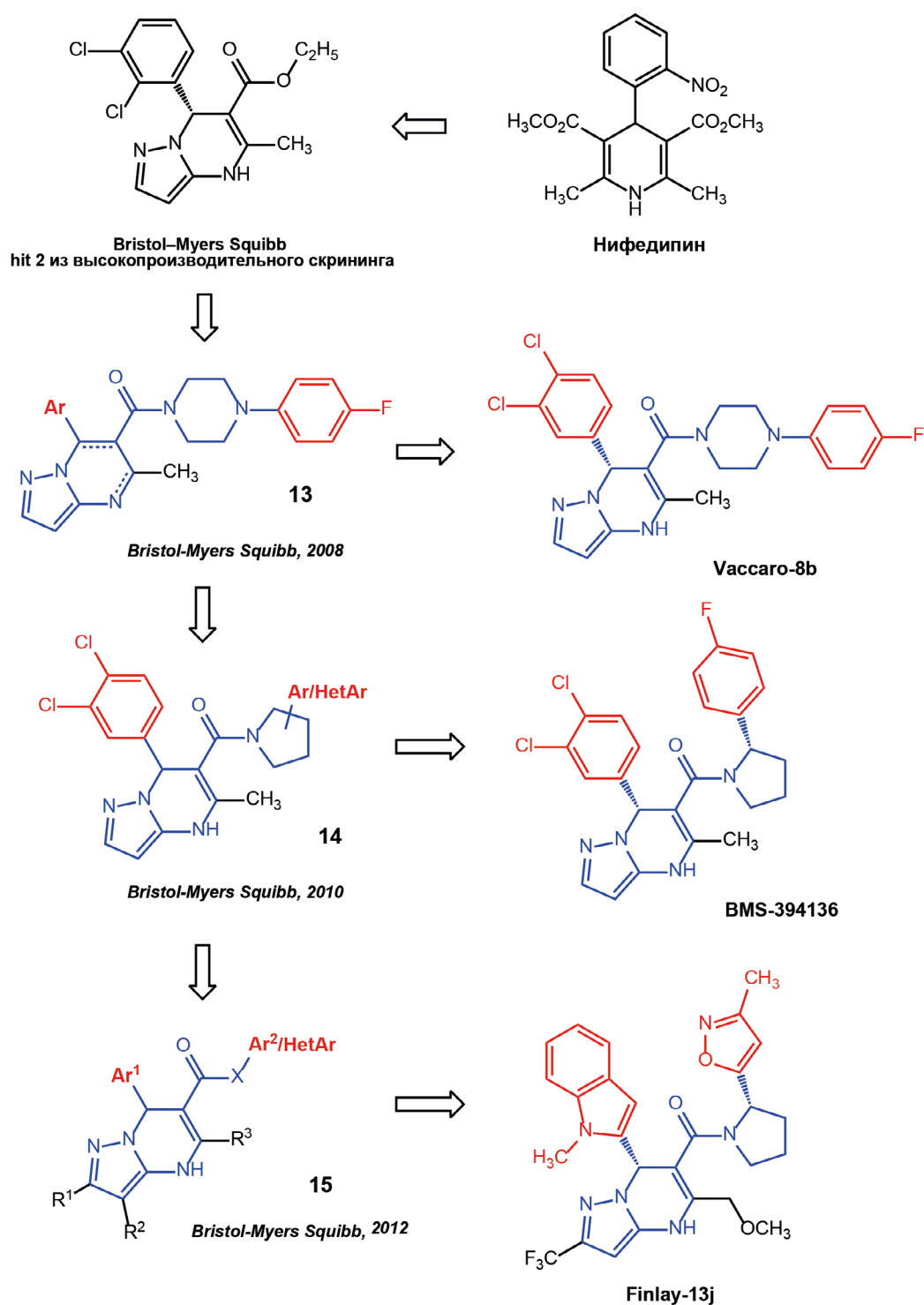


Рис. 5. Разработка блокаторов Kv1.5 с центральным пиразолопиримидиновым циклом
Fig. 5. Development of Kv1.5 blockers with central pyrazolopyrimidine bicyclic

группы в пиразольное кольцо позволило блокировать образование реакционноспособных интермедиатов, а наличие метоксиметильной группы в пиримидиновом кольце улучшило фармацевтический профиль молекулы. Соединение Finlay-13j блокировало Kv1.5 с $IC_{50} = 150$ нМ, а также показало хорошую селективность по сравнению с другими ионными каналами сердца (> 10 мкМ для hERG, $I_{Ca,L}$, I_{Na}).

В модели у кроликов Finlay-13j в дозе 1 мг/кг соединение Finlay-13j увеличивало ЭРП предсердий на 20 % при концентрации в плазме 0,7 мкМ. Влияния препарата на желудочковую ЭРП выявлено не было, что отражает селективность Kv1.5 в отношении к желудочковым ионным каналам [27].

Блокаторы Kv1.5 от Pierre Fabre Medicament / Kv1.5 blockers from Pierre Fabre Medicament

В 2012 г. исследователи из компании Pierre Fabre Medicament (Франция) запатентовали группу гетероарилсульфонамидов **16** и **17**, обладающих свойствами ингибиторов Kv1.5 (рис. 6). Соединения этой группы имеют две гетероароматические группы (пиридиновую и бензотиазольную/бензооксазольную), связанные довольно длинным линкером из 10–11 связей, вклю-

чающим фенильную группу и пиперазин/пиридинное кольцо.

Фармакологическую оценку соединений на калиевом канале Kv1.5 проводили с использованием технологии FLIPR в клетках HEK293 путём измерения ионов таллия. Наибольший потенциал продемонстрировали соединения **WO 2012/069503 cpd2**, **WO 2012/069503-cpd3** и **WO 2012/069503-cpd27**, которые блокировали каналы Kv1.5 на 100 % при концентрации 10 мкМ. Эти соединения содержат один атом галогена в бензотиазольном кольце и незамещённый пиридиновый цикл [28].

Блокаторы Kv1.5 из Китайского фармацевтического университета / Kv1.5 Blockers from the Chinese Pharmaceutical University

Yang Q с соавт. из Китайского фармацевтического университета в 2009 г. предложили собственную фармакофорную модель ингибиторов каналов Kv1.5 с использованием алгоритма НуроGen, реализованного в пакете Catalyst 4.11 (рис. 7). Наиболее прогностическая гипотеза (Нуро1) полученная на основании 40 молекул обучающей выборки, состояла из одного ароматического кольца, двух гидрофобных точек и акцептора

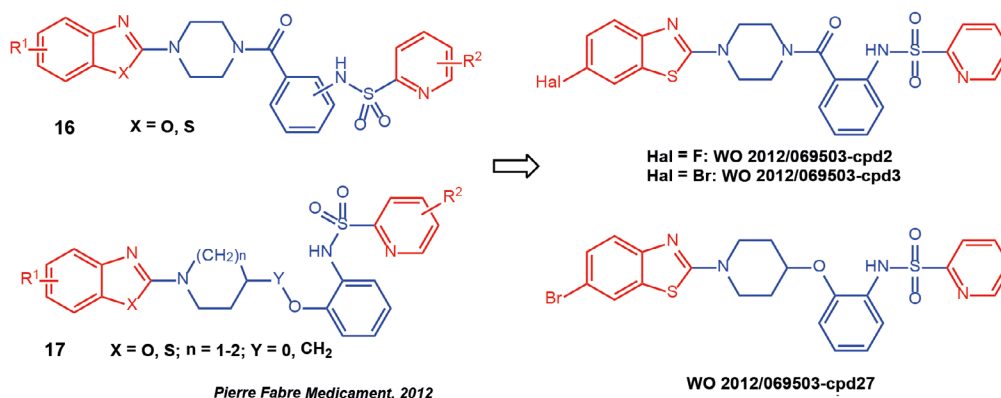


Рис. 6. Блокаторы Kv1.5 группы БСЛ компании Pierre Fabre Medicament
Fig. 6. Pierre Fabre Medicament LBC Kv1.5 blockers

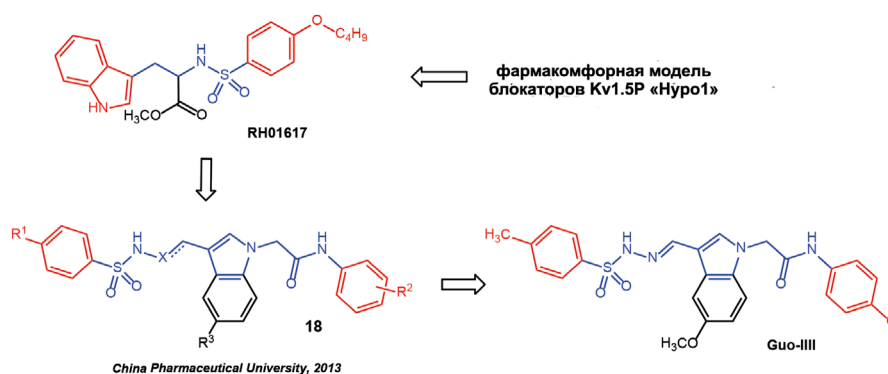


Рис. 7. Разработка Guo-III и его аналогов
Fig. 7. Development of Guo-III and analogues

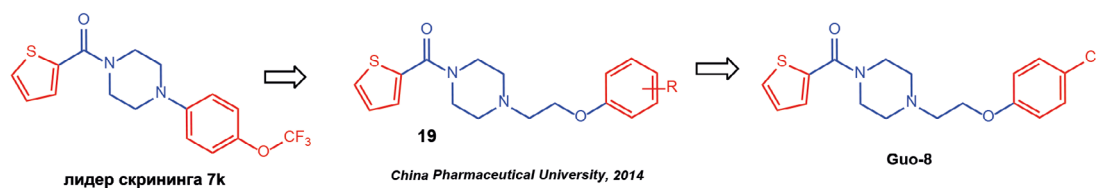


Рис. 8. Блокаторы Kv1.5 в ряду производных тиафена
Fig. 8. Kv1.5 blockers among thiophene derivatives

водородной связи [29, 30]. Используя эту модель, исследователи идентифицировали биароматическое соединение **RH01617** с умеренной ингибирующей активностью в отношении Kv1.5 (ингибирование 52 % при 10 мкМ, клетки HEK293). Ароматические группы в этом соединении включают индольное кольцо и бутоксифенильную группу. Линкер с 5 связями содержит сульфонамидную группу и боковую сложноэфирную группу.

Последующие структурные модификации этого соединения в соответствии с предложенной моделью фармакофора привели к ряду **18**, содержащему две монозамещенные фенильные группы в качестве арильных фармакофоров и индольное кольцо в центральной части линкера. При этом длина линкера была увеличена до 11 связей, а помимо сульфонамидной группы в его структуру были введены амидная группа и дополнительный атом азота.

Все соединения были проанализированы с использованием метода пэтч-кламп. Большинство из них обладало мощной ингибирующей активностью в отношении Kv1.5. Соединение **Guo-III** с метоксииндольным циклом в центральной части линкера с $IC_{50} = 0,51$ мкМ (клетки HEK 293) оценивали на селективность в отношении мишени, а также на фармакодинамические эффекты на модели у крыс. **Guo-III** показало хорошую селективность в отношении Kv1.5 по сравнению с калиевым каналом hERG и I_{Na} (> 800 и >100, соответственно). На изолированных сердцах крыс соединение **Guo-III** продемонстрировало дозозависимое пролонгирование предсердного ЭРП без увеличения желудочкового ЭРП [31].

Производные тиафена / Thiophene derivatives

Guo X с соавт. из Китайского фармацевтического университета в 2014 году с целью поиска новых ингибиторов калиевых каналов Kv1.5 провели скрининг внутренней базы соединений с использованием пэтч-клампа (клеточная линия HEK 293). В результате было идентифицировано соединение **7k** с тиафеновой и трифторметоксифенилароматической группами и пиперазинсодержащим линкером с умеренной ингибирующей активностью в отношении калиевых

каналов Kv1.5 человека (hKv1.5 $IC_{50} = 48$ мкМ) (рис. 8).

На основе структуры **7k** была сконструирована группа **19**, в которую была введена алкокси-цепь (OCH_2CH_2-) для повышения ингибирующей активности в отношении калиевого канала Kv1.5. В фенильное кольцо вводились различные заместители с различными электронными и стерическими свойствами для модуляции ингибирующей активности Kv1.5.

Результаты показали, что незамещенные по фенильному кольцу соединения проявляли пониженную активность по сравнению с соединениями со стерически объёмными заместителями. Биологическая активность для соединений с замещением в *para*-положении была выше, чем у соединений с замещением в *ortho*-положении. В этой серии наиболее активным соединением оказалось **Guo-8** с *n*-хлором в фенильном кольце ($IC_{50} = 0,72$ мкМ), которое продемонстрировало в 3 раза более высокую эффективность, чем дронедазон в положительном контроле ($IC_{50} = 2,37$ мкМ). Соединение **Guo-8** предотвращало ФП, вызванную $CaCl_2$ -ACh *in vivo* у крыс линии SD, при этом эффект был близок к соталолу и превосходил активность дронедазона [32].

Закключение по блокаторам Kv1.5 / Conclusion on Kv1.5 blockers

Среди блокаторов Kv1.5, представленных в литературе, имеются БСЛ, существенно различающиеся по строению (рис. 9). В качестве внешних ароматических фармакофоров в этих соединениях использовались свободные или замещенные фенильные и гетарильные

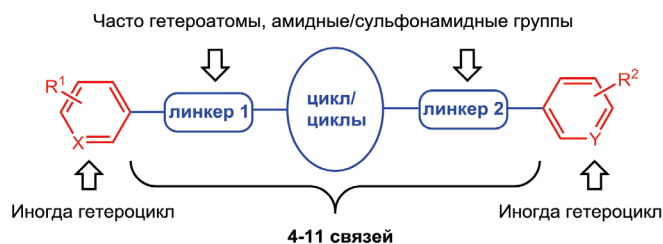


Рис. 9. Модель Kv1.5-блокаторов
Fig. 9. Kv1.5 blockers model

группы, а в качестве заместителей чаще использовались метоксигруппы, атомы галогенов или короткие алкильные группы. Структура линкера, связывающего ароматические фармакофоры, варьируется в широких пределах, его длина составляет от 4 до 11 связей. Лин-

кер обычно содержит один или даже два циклических/гетероциклических фрагмента, причём часто один из них является ненасыщенным. Во многих случаях линкер также содержит достаточно большое количество гетероатомов, амидных или сульфонамидных групп.

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. Заварова», Москва, Российская Федерация

Grigory V. Mokrov

Corresponding author

e-mail: g.mokrov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>

SPIN code: 8755-7666

PhD, Cand. Chemical Sci., Leading researcher of the fine organic synthesis laboratory at the drug chemistry department FSBI “Zakusov Institute of Pharmacology”, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002 Oct 1;113(5):359–64. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01236-6.
2. Vidaillet H, Granada JF, Chyou Po, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med.* 2002 Oct 1;113(5):365–70. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01253-6.
3. Tsang TS, Gersh BJ. Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic. *Am J Med.* 2002 Oct 1;113(5):432–5. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01245-7.
4. Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ Res.* 1993 Dec;73(6):1061–76. DOI: 10.1161/01.res.73.6.1061.
5. Feng J, Wible B, Li GR, et al. Antisense oligodeoxynucleotides directed against Kv1.5 mRNA specifically inhibit ultrarapid delayed rectifier K⁺ current in cultured adult human atrial myocytes. *Circ Res.* 1997 Apr;80(4):572–9. DOI: 10.1161/01.res.80.4.572.
6. Nattel S, Yue L, Wang Z. Cardiac ultrarapid delayed rectifiers: a novel potassium current family of functional similarity and molecular diversity. *Cell Physiol Biochem.* 1999;9(4-5):217–26. DOI: 10.1159/000016318.
7. Vos MA. Atrial-specific drugs: the way to treat atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004 Dec;15(12):1451–2. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.04569.x.
8. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 1. Блокаторы кальциевых каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2021;(4):3–1. [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.
9. 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.
10. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 3. Блокаторы натриевых каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2022;(3):3–9. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 3. Sodium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2022;(3):3–9. (In Russ.).] DOI: 10.37489/2587-7836-2022-3-3-9.

11. Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 4. Блокаторы и модуляторы калиевых hERG-каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2022;(4):3–19. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 4. Potassium hERG channels blockers and modulators. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2022;(4):3–19. (In Russ.).] DOI: 10.37489/2587-7836-2022-4-3-19.
12. Peukert S, Brendel J, Pirard B, et al. Identification, synthesis, and activity of novel blockers of the voltage-gated potassium channel Kv1.5. *J Med Chem.* 2003 Feb 13;46(4):486–98. DOI: 10.1021/jm0210461.
13. Savelieva I, Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. *Europace.* 2008 Jun;10(6):647–65. DOI: 10.1093/europace/eun130.
14. Gross MF, Castle NA, Mendoza S. US Patent 6395730. Published online 2002.
15. Jackson CM, Blass B, Coburn K, et al. Evolution of thiazolidine-based blockers of human Kv1.5 for the treatment of atrial arrhythmias. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007 Jan 1;17(1):282–4. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.07.007.
16. Wu S, Fluxus A, Sheffer J, et al. Discovery and in vitro/in vivo studies of tetrazole derivatives as Kv1.5 blockers. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006 Dec 15;16(24):6213–8. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.09.021.
17. B Blass BE, Coburn K, Lee W, et al. Synthesis and evaluation of (2-phenethyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)methanones as Kv1.5 channel blockers for the treatment of atrial fibrillation. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006 Sep 1;16(17):4629–32. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.06.001.
18. Blass BE, Fensome A, Trybulski E, et al. Selective Kv1.5 blockers: development of (R)-1-(methylsulfonylamino)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-4-(4-methoxyphenyl)-2-imidazolidinone (KVI-020/WYE-160020) as a potential treatment for atrial arrhythmia. *J Med Chem.* 2009 Nov 12;52(21):6531–4. DOI: 10.1021/jm901042m.
19. Gross MF, Beaudoin S, McNaughton-Smith G, et al. Aryl sulfonamido indane inhibitors of the Kv1.5 ion channel. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007 May 15;17(10):2849–53. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.02.052.
20. Gross MF, Castle NA, Zou A, et al. Aryl sulfonamido tetralin inhibitors of the Kv1.5 ion channel. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009 Jun 1;19(11):3063–6. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.04.002.
21. Lloyd J, Atwal KS, Finlay HJ, et al. Benzopyran sulfonamides as Kv1.5 potassium channel blockers. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007 Jun 15;17(12):3271–5. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.04.020.
22. Finlay HJ, Lloyd J, Nyman M, et al. Pyrano-[2,3b]-pyridines as potassium channel antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008 Apr 15;18(8):2714–8. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.03.026.

23. Fluxe A, Wu S, Sheffer JB, et al. Discovery and synthesis of tetrahydroindolone-derived carbamates as Kv1.5 blockers. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006 Nov 15;16(22):5855–8. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.08.059.
24. Wu S, Fluxe A, Janusz JM, et al. Discovery and synthesis of tetrahydroindolone derived semicarbazones as selective Kv1.5 blockers. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006 Nov 15;16(22):5859–63. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.08.057.
25. Vaccaro W, Huynh T, Lloyd J, et al. Dihydropyrazolopyrimidine inhibitors of K(V)1.5 (I(Kur)). *Bioorg Med Chem Lett.* 2008 Dec 15;18(24):6381–5. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.10.099.
26. Lloyd J, Finlay HJ, Vacarro W, et al. Pyrrolidine amides of pyrazolodihydropyrimidines as potent and selective KV1.5 blockers. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010 Feb 15;20(4):1436–9. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.12.085.
27. Finlay HJ, Lloyd J, Vaccaro W, et al. Discovery of ((S)-5-(methoxymethyl)-7-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-2-(trifluoromethyl)-4,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)((S)-2-(3-methylisoxazol-5-yl)pyrrolidin-1-yl)methanone as a potent and selective I(Kur) inhibitor. *J Med Chem.* 2012 Apr 12;55(7):3036–48. DOI: 10.1021/jm201386u.
28. Blass B. Derivatives of heteroarylsulfonamides, their preparation, and their application in human therapy: patent highlight. *ACS Med Chem Lett.* 2012 Jul 2;3(8):618–9. DOI: 10.1021/ml3001598.
29. Yang Q, Fedida D, Xu H, et al. Structure-based virtual screening and electrophysiological evaluation of new chemotypes of K(v)1.5 channel blockers. *ChemMedChem.* 2010 Aug 2;5(8):1353–8. DOI: 10.1002/cmdc.201000162.
30. Yang Q, Du L, Tsai KC, Wang X, Li M, You Q. Pharmacophore Mapping for Kv1.5 Potassium Channel Blockers. *QSAR Comb Sci.* 2009;28(1):59–71. DOI: 10.1002/QSAR.200810050.
31. Guo X, Yang Q, Xu J, et al. Design and bio-evaluation of indole derivatives as potent Kv1.5 inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2013 Nov 1;21(21):6466–76. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.08.041.
32. Guo X, Ma X, Yang Q, et al. Discovery of 1-aryloxyethyl piperazine derivatives as Kv1.5 potassium channel inhibitors (part I). *Eur J Med Chem.* 2014 Jun 23;81:89–94. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.03.075.