



Анализ соответствия оригинальных соединений ряда бис-арилазаазлканов расчётным фармакофорным моделям биароматических лигандов биомишеней кардиопротекторных средств

© Мокров Г. В., Пантिलеев А. С., Воробьева Т. Ю., Бирюкова В. Е.,
Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

В работе отобраны восемь важнейших биомишеней биароматических кардиопротекторных средств: кальциевый Cav1.2-канал, натриевый Nav1.5-канал, калиевые hERG-канал и Kv1.5-канал, HCN-канал, β_1 -адренорецептор, рианодиновый RyR2-рецептор и σ_1 -рецептор. Для каждой из них был проведён сбор баз данных биароматических лигандов, на основании которых в программе Phase Schrödinger осуществлён расчёт их фармакофорных моделей. С использованием функции PhaseScore проведён анализ соответствия ранее синтезированных и исследованных нами бис-арилазаазлканов расчётным фармакофорным моделям. Установлено, что подавляющее большинство молекул имеет соответствие всем моделям более 50 %, что свидетельствует о высокой вероятности вовлечённости этих биомишеней в возможные кардиопротекторные эффекты бис-арилазаазлканов, а также подтверждает гипотезу о мультитаргетности веществ такого строения.

Ключевые слова: *in silico* исследования; биароматические кардиопротекторы; мультитаргетный механизм действия; фармакофорное моделирование; АЛМ-802

Для цитирования:

Мокров Г. В., Пантिलеев А. С., Воробьева Т. Ю., Бирюкова В. Е., Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л. Анализ соответствия оригинальных соединений ряда бис-арилазаазлканов расчётным фармакофорным моделям биароматических лигандов биомишеней кардиопротекторных средств. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(1):45–65. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-45-65>. EDN: PBYOPW

Поступила: 05.03.2024. В доработанном виде: 15.03.2024. Принята к печати: 15.03.2024. Опубликовано: 31.03.2024.

Analysis of original bis-arylazaazkanes derivatives compliance with the calculated pharmacophoric models of biaromatic ligands of cardioprotective drugs biotargets

© Grigory V. Mokrov, Adrey S. Pantileev, Tatyana Yu. Vorobieva, Valentina E. Biryukova, Sergey A. Kryzhanovskii, Vladimir L. Dorofeev
Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Eight important biotargets of biaromatic cardioprotective drugs were selected in this work: calcium Cav1.2-channel, sodium Nav1.5-channel, potassium hERG-channel and Kv1.5-channel, HCN-channel, β_1 -adrenergic receptor, ryanodine RyR2-receptor and σ_1 -receptor. Biromatic ligands databases were collected for each of them, on the basis of which their pharmacophore models were calculated in the Phase Schrödinger program. Using the PhaseScore function, we analyzed the correspondence of previously synthesized and studied bis-arylazaazkanes to calculated pharmacophore models. It was found that the vast majority of molecules have a correspondence of more than 50 % to all models, which indicates a high probability of the involvement of these biotargets in the possible cardioprotective effects of bis-arylazaazkanes, and also confirms the hypothesis of the multitargetability of substances with this structure.

Keywords: *in silico* studies; biaromatic cardioprotectors; multitarget mechanism of action; pharmacophore modeling; ALM-802

For citations:

Mokrov GV, Pantileev AS, Vorobieva TYu, Biryukova VE, Kryzhanovsky SA, Dorofeev VL. Analysis of original bis-arylazaazkanes derivatives compliance with the calculated pharmacophoric models of biaromatic ligands of cardioprotective drugs biotargets. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(1):45–65. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-45-65>. EDN: PBYOPW

Received: 01.03.2024. Revision received: 10.03.2024. Accepted: 24.03.2024. Published: 31.03.2024.

Введение / Introduction

В современной медицинской химии активно осуществляется поиск новых подходов к конструированию потенциальных лекарственных средств, отвечающих требованиям эффективности и безопасности. Среди таких подходов — дизайн соединений с мультитаргетными механизмами действия, который в том числе востребован при создании новых кардиопротекторов. К препаратам этого типа относятся средства, уменьшающие воздействие экзо- и эндогенных факторов на кардиомиоциты или опосредованно снижающие нагрузку на сердечную мышцу, в том числе, антагонисты кальция и β -блокаторы. Подход мультитаргетного дизайна позволяет получать потенциальные препараты с минимальным количеством побочных эффектов и улучшенной эффективностью за счёт синергизма действия по различным механизмам [1].

В последние несколько лет в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» активно развивается программа по конструированию перспективных кардиопротекторных средств на основе концепции универсального биароматического фармакофора. Основанием для этой концепции послужил тот факт, что вещества с кардиопротекторными свойствами весьма различных механизмов действия соответствуют единой обобщённой фармакофорной модели, содержащей два ароматических ядра, связанных линейным линкером длиной от 5 до 15 связей, который содержит один или несколько гетероатомов (рис. 1).

В серии ранее опубликованных нами обзоров подробно проанализирован широкий спектр отвечающих выявленной фармакофорной модели классов соединений с кардиопротекторной активностью, включающий блокаторы HCN-каналов (пример — ивабрадин) [2], блокаторы кальциевых каналов L-типа и T-типа (примеры — верапамил и мибефрадил) [3], блокаторы натриевых Nav1.5 каналов (пример — ранолазин) [4], блокаторы калиевых hERG и Kv1.5 каналов (пример — дофетилид) [5, 6], β -адреноблокаторы (пример — карведилол) [7], ингибиторы рианодиновых RyR2-рецепторов (например, JTV-519) [8]. Более детальный анализ данных литературы позволил существенно расширить спектр биомишеней биароматических лигандов указанного фармакофорного строения. Среди них натриевые каналы (Nav1.1–Nav1.8); калиевые каналы (Kv1.3–Kv1.8; Kv2.1; Kv3.1; Kv4.3; Kv7.1; Kv11.1; Kir2.1; Kir2.3; KATP; K2P3.1); кальциевые каналы (Cav1.1–Cav1.3; Cav2.1, Cav2.2; Cav3.1, Cav3.2); α -адренорецепторы (α 1A– α 1D; α 2A– α 2C); серотониновые рецепторы (5-HT1–5-HT7); серотониновый транспортер (SERT); мускариновые рецепторы (M_1 – M_3); дофаминовые рецепторы (D1–D3); гистаминовые рецепторы (H_1 , H_2); σ 1-рецепторы [9].

Проведённый анализ позволил нам выдвинуть гипотезу об универсальности выявленного биароматического фармакофора для соединений с кардиопротекторной активностью и о возможности его использования в качестве «базового фармакофора» для конструирования новых потенциальных мультитаргетных кардиопротекторных средств.

Для доказательства этой гипотезы в обзоре [9] нами был проведён детальный анализ спектра биологических мишеней для пяти наиболее известных и наиболее изученных кардиопротекторных препаратов (карведилол, ивабрадин, небиволол, ранолазин и верапамил), соответствующих биароматической фармакофорной модели, а также их вовлечённости в биологические эффекты препаратов. Как и ожидалось, было установлено, что данные лекарственные средства, позиционирующиеся в целом как монотаргетные и селективные препараты, в реальности имеют широкий спектр биомишеней из набора, перечисленного выше, для многих из которых были получены доказательства вовлечённости в их терапевтическое действие (рис. 2, интенсивность цвета соответствует величинам pKi препаратов в отношении подтверждённых биомишеней). Так, например, кардиопротекторные свойства называемого в литературе «селективного и специфического блокатора HCN каналов» ивабрадина обусловлены, в том числе, его блокирующим действием в отношении калиевых hERG-каналов [10] и натриевых Nav1.5-каналов [11]. Антиаритмические свойства «блокатора натриевых каналов» ранолазина во многом определяются его сродством к нескольким подвидам калиевых каналов [12]. А среди ключевых биомишеней «блокатора кальциевых каналов» верапамила присутствует калиевый hERG-канал и несколько подтипов серотониновых 5-HT-рецепторов. Важно отметить, что, вопреки тому, что верапамил является одним из сильнейших блокаторов hERG, он не имеет присущих hERG-блокаторам проаритмических свойств. Отсутствие этого нежелательного эффекта как раз связано с комбинированным действием верапамила на hERG и кальциевый Cav1.2 канал: блокирование входящих токов предотвращает раннюю деполяризацию, которая запускает пируэтную тахикардию [13–15]. В то же время сродство к серотониновым (5-HT) рецепторам позволяет верапамилу ингибировать 5-HT-индуцированную агрегацию тромбоцитов [16].

Целью настоящей работы явилось построение фармакофорных моделей наиболее распространённых в кардиопротекции классов биароматических лигандов, соответствующих обобщённой модели, изображённой на рис. 1, как для оценки сходства и различия между ними, так и для анализа соответствия этим моделям ранее синтезированных активных веществ и для их дальнейшего использования в дизайне новых активных соединений.

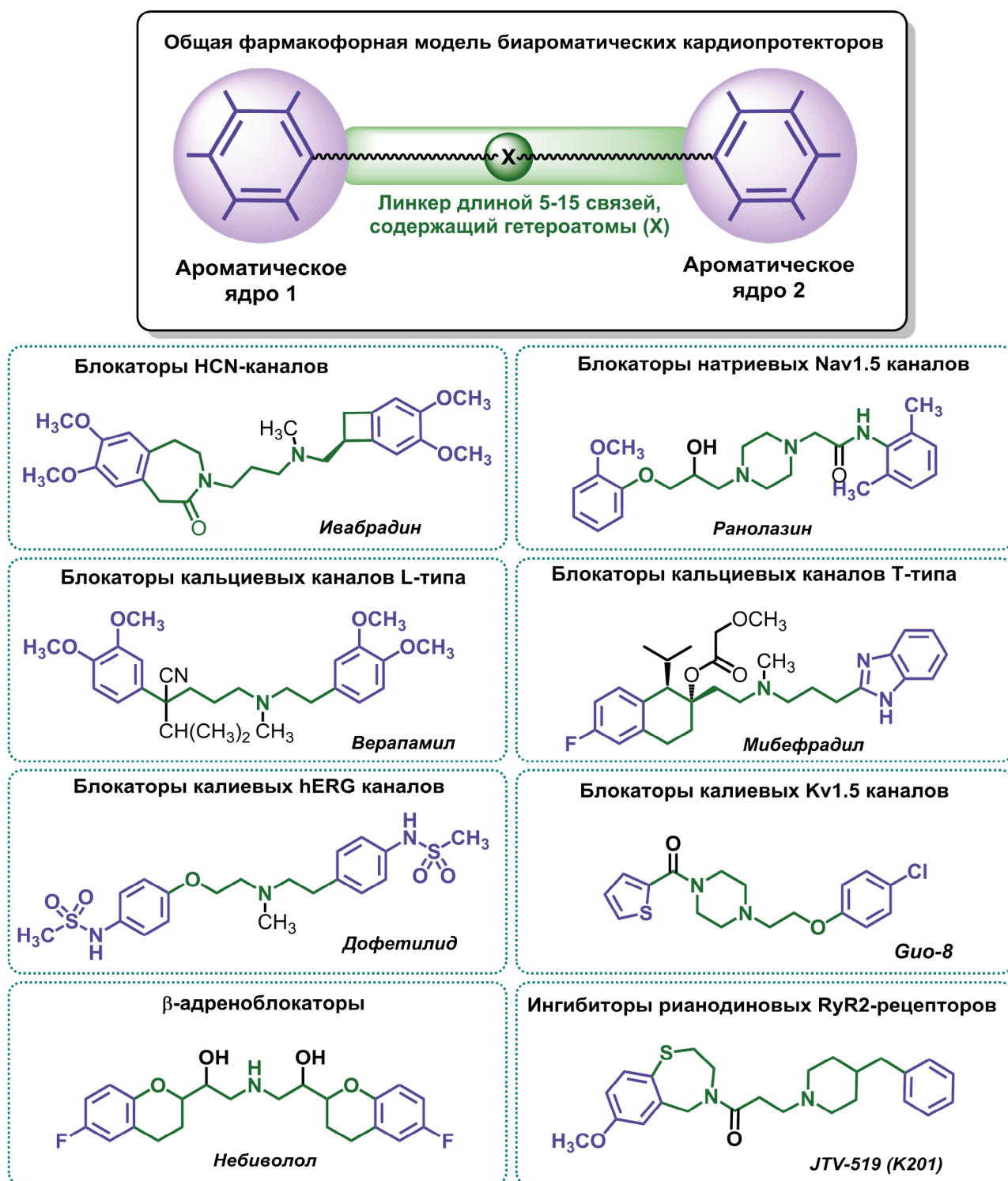


Рис. 1. Обобщённая фармакофорная модель биароматических кардиопротекторов и примеры соединений с кардиопротекторной активностью с различными механизмами действия

Fig. 1. Generalized pharmacophore model of biaromatic cardioprotectors and examples of compounds with cardioprotective activity with different mechanisms of action

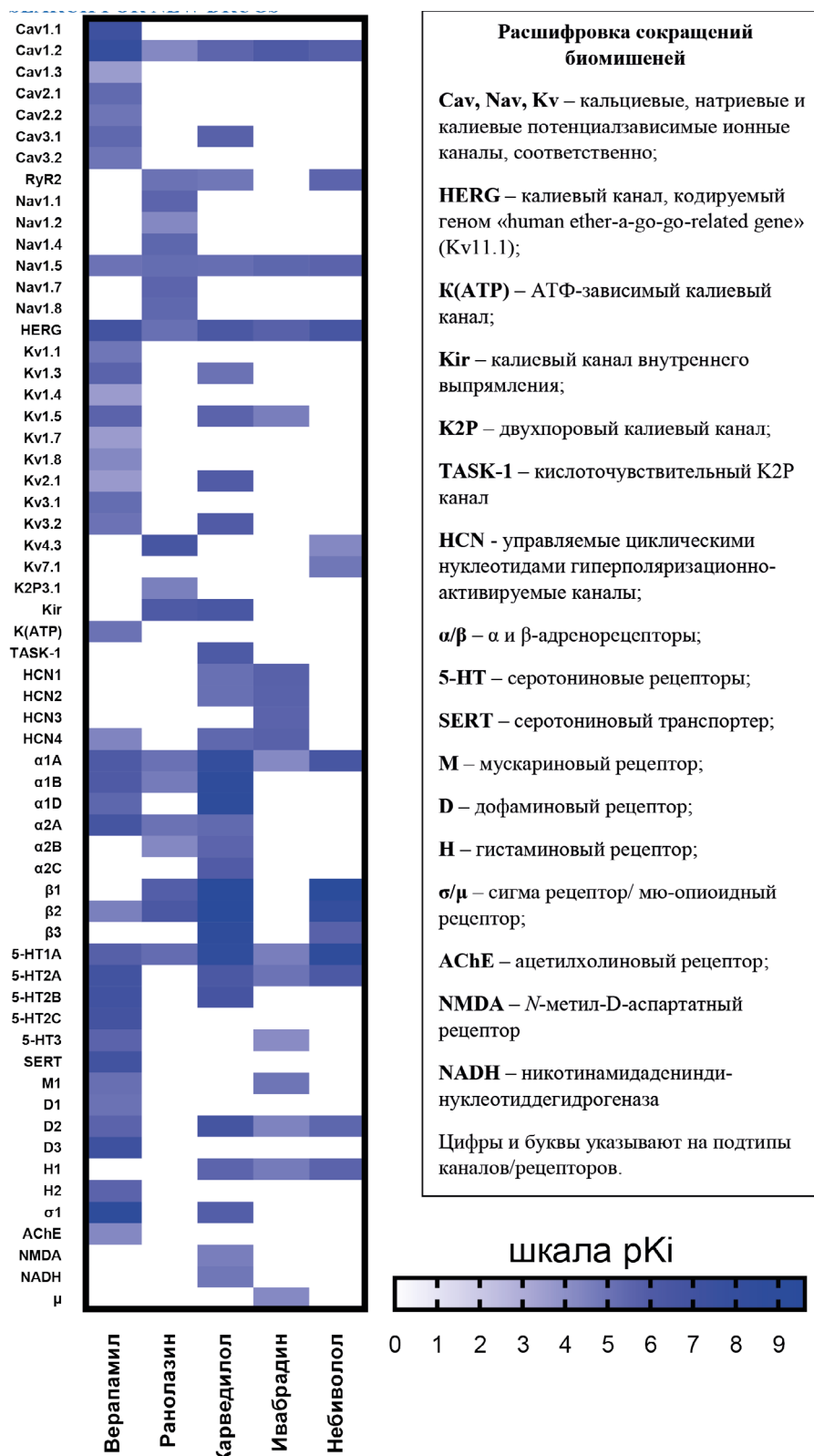


Рис. 2. Спектры биомишеней кардиопротекторных препаратов верапамил, ранолазин, карведилол, ивабрадин и небиволол. Интенсивность цвета соответствует величине pKi. Более высокие значения pKi соответствуют большей степени связывания соединений с соответствующими биомишенями

Fig. 2. Spectra of biotargets of cardioprotective drugs verapamil, ranolazine, carvedilol, ivabradine and nebivolol. The color intensity corresponds to the pKi value. Higher pKi values correspond to a greater degree of compounds binding to their biotargets

Материалы и методы / Materials and methods

Сбор библиотек блокаторов кальциевых каналов L-типа (Cav1.2), натриевых каналов Nav1.5, калиевых hERG-каналов и Kv1.5-каналов, HCN-каналов, ингибиторов β_1 -адренорецепторов и рианодиновых RyR2-рецепторов, лигандов $\sigma 1$ -рецепторов осуществлялся с использованием баз данных ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>), BindingDB (<https://www.bindingdb.org/>), ZINC (<https://zinc.docking.org/>), Guide to Pharmacology (<https://www.guidetopharmacology.org/>), а также с использованием данных литературы.

Фармакофорное моделирование проводилось в программе Phase Schrödinger (<https://www.schrodinger.com/products/phase>) [17]. Для анализа соответствия молекул выявленным фармакофорным моделям использовалась специальная функция PhaseScore, которая комбинирует в себе меры сходства по форме, фармакофорным компонентам и общей энергии анализируемых конформаций.

Для анализа соответствия фармакофорным моделям использовались структуры соединений ранее полученных в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» групп: диарилметильные производные бис-(аминоалкил)аминов [18, 19]; диарилметильные производные диаминоалканов [20, 21]; 1-(алкоксибензил)-4-[2-((алкоксибензил)амино)этил]пиперазины [22]; 1-(алкоксибензил)-4-[2-((алкоксибензил)амино)этил]пиперазин-2,3-дионы [23]; диарилметиламиноалкиловые эфиры и тиоэфиры [24].

Результаты исследования / Research results

На первом этапе работы был осуществлён анализ биомишеней биароматических кардиопротекторов с целью отбора наиболее значимых из них для построения фармакофорных моделей их лигандов. Таких биомишеней было отобрано восемь: кальциевый канал L-типа (Cav1.2), натриевый канал Nav1.5, калиевые hERG-канал и Kv1.5-канал, HCN-канал, β_1 -адренорецептор, рианодиновый RyR2-рецептор и $\sigma 1$ -рецептор. Ниже кратко описаны основные функции этих биомишеней в сердечно-сосудистой системе и терапевтический эффекты их блокаторов/лигандов.

Ток ионов Ca^{2+} через медленные L-кальциевые каналы формирует плато потенциала действия (ПД). В синатриальном узле (САУ) ионы кальция принимают участие в обеспечении функции водителя ритма, в атриовентрикулярном (АВ) соединении регулируют проведение возбуждения. В гладкомышечной ткани каналы L-типа необходимы для электромеханического сопряжения процессов возбуждения и сокращения. Блокирование медленных Ca^{2+} -каналов препятствует поступлению ионов кальция в клетку и угнетает или полностью блокирует сокращение без существенного влияния на ПД [25–27].

Каналы Nav1.5 являются основными натриевыми каналами, продуцирующими ионный ток натрия I_{Na} в сердце. Они играют ключевую роль в создании ПД и быстрой деполяризации [28]. Nav1.5 предпочтительно экспрессируется в предсердиях, волокнах Пуркинье и желудочках, в то время, их экспрессия в САУ и атриовентрикулярном узле низка [29]. Важной составной частью натриевого тока является поздний ток I_{Na} , величина которого относительно мала по сравнению с амплитудой быстрого натриевого тока, но вносит значительный вклад в форму и продолжительность ПД. Именно эта составляющая I_{Na} преимущественно блокируется соединениями биароматического ряда, что делает их эффективными средствами для лечения некоторых аритмий, таких как желудочковая тахикардия.

Калиевый канал hERG (Kv11.1) в процессе ПД опосредует реполяризующий ток I_{Kr} , который обладает координирующим влиянием на частоту сердечного ритма [30]. I_{Kr} вносит большой вклад в фазу реполяризации сердечного ПД, эффективно контролируя длительность ПД и наблюдаемый на электрокардиограммах интервал QT [31]. Блокаторы hERG обеспечивают пролонгацию эффективного рефрактерного периода, благодаря чему используются для купирования фибрилляций и трепетаний предсердий.

Kv1.5 является предсердно-селективным калиевым каналом, который обеспечивает сверхбыстрый ток замедленного выпрямления I_{Kur} [32–34]. Благодаря тому, что ток I_{Kur} действует избирательно в клетках предсердий человека, канал Kv1.5 является перспективной биомишенью для разработки безопасных и эффективных лекарств для профилактики предсердных аритмий [35].

Управляемые циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемые каналы HCN (прежде всего HCN4) локализованы в САУ, где играют ключевую роль в контроле над сердечной ритмической активностью, обеспечивая функционирование тоководителей ритма (I_{r}). Каналы HCN активируются за счёт гиперполяризации после сердечного ПД, проводят направленный внутрь ток и деполяризуют клетку, что приводит к активации потенциалзависимых Ca^{2+} каналов и обеспечивает срабатывание следующего ПД [36, 37]. Блокаторы HCN-каналов обладают брадикардическим действием и эффективны в терапии стабильной хронической сердечной недостаточности.

β_1 -адренорецепторы играют важнейшую роль в регуляции функции сердца. Активация этих рецепторов агонистами приводит к стимуляции сердечной деятельности, включая увеличение частоты и силы сердечных сокращений, ускорение расслабления и автоматизма [38]. Блокаторы β_1 -адренорецепторов, предотвращающие гиперстимуляцию сердца избытком катехоламинов, используются при лечении хронической сердечной недостаточности и гипертензии, а также имеют антиаритмические свойства [39].

Рианодиновые рецепторы (RyR) представляют собой семейство ионных каналов, которые играют важную роль в передаче сигналов Ca^{2+} в сердечно-сосудистой системе (преимущественно, RyR2-подтип). Эти каналы локализованы в саркоплазматическом ретикулуме (СР) клеток сердца и скелетных мышц, где они опосредуют высвобождение ионов Ca^{2+} из СР в цитоплазму в ответ на ПД. Высвобождение Ca^{2+} инициирует сокращение мышц и играет важную роль в регуляции сердечной функции [40]. Блокада аномального высвобождения Ca^{2+} через RyR2-рецептор предотвращает развитие желудочковых аритмий и внезапную сердечную смерть [41].

Рецептор сигма-1 ($\sigma 1$) представляет собой белок-шаперон, который модулирует передачу сигнала во время клеточных стрессовых процессов. Хотя роль этих рецепторов в большей степени была исследована в отношении ЦНС, было обнаружено, что они присутствуют во многих других тканях, включая сердечно-сосудистую систему, причём уровень содержания белка $\sigma 1$ -рецептора ткани сердца оказался даже выше, чем в ткани мозга. Лигандное воздействие на $\sigma 1$ -рецепторы приводит к специфическим клеточным реакциям, среди которых увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , модуляция активности ионных каналов и нейромедиаторных систем. Благодаря активации $\sigma 1$ -опосредованных сигнальных путей, его лиганды имеют кардиопротекторное действие, препятствуют ишемическим повреждениям, гипертрофии и ремоделированию желудочков [42, 43].

Для построения фармакофорных моделей нами был осуществлён сбор баз данных биароматических кардиопротекторов, для которых были экспериментально определены характеристики их связывания с соответствующими биологическими мишенями. Для каждой биомишени были собраны библиотеки, содержащие до 200 молекул с доказанными характеристиками связывания. На их основании с использованием программы Phase Schrödinger были определены наиболее вероятные фармакофорные гипотезы строения биароматических лигандов отобранного набора биомишеней. При этом в расчёте было задано условие по минимальной степени соответствия активных лигандов биомишеней результирующей фармакофорной модели в 30 %. В качестве примеров на рисунках 3–10 (части А рисунков) приведены по 8 представителей биароматических лигандов выбранных для анализа биомишеней с указанием их характеристик связывания (величины полумаксимального ингибирования IC_{50}). На частях В рис. 3–10 приведены наложения небольших частей выборок биароматических лигандов (около 10 соединений) соответствующих биомишеней в конформациях, соответствующих их расчётным фармакофорным моделям, приведённым на заднем плане, а на частях С рисунков — финальные фармакофорные модели с указанием расстояний между фармакофорами (в Å).

Ключевым результатом вычислений явилось то, что во всех рассчитанных фармакофорных моделях присутствует два ароматических фармакофора (оранжевые тороиды) с различными расстояниями между ними. Также в большинстве моделей присутствует гидрофобный фармакофор (зелёная сфера), расположенный между ароматическими группами. В модели блокаторов кальциевых Cav1.2-каналов (рис. 3) расстояние между ароматическими фармакофорами составляет 10,17 Å. Также в ней присутствует гидрофобная группа Н7, удалённая на 2,5 и 9,34 Å от арильных групп. В модели блокаторов натриевых Nav1.5-каналов (рис. 4) расстояние между ароматическими фармакофорами существенно меньше и составляет 6,42 Å. Гидрофобная группа Н7 удалена от них на 3,65 и 7,61 Å. Сходная модель с теми же элементами фиксируется и для блокаторов hERG-каналов (рис. 5). Арильные кольца расположены на расстоянии 9,88 Å друг от друга, а гидрофобный фармакофор — на расстоянии 3,22 и 8,33 от ароматических групп. Модель блокаторов Kv1.5-каналов (рис. 6) достаточно сходна с моделью Nav1.5-блокаторов. В ней расстояние между ароматическими фармакофорами составляет 7,28 Å, а между гидрофобным элементом и кольцами — 4,03 и 5,64 Å. В модели блокаторов HCN-каналов (рис. 7), помимо ароматических ядер, расположенных на удалении 12,64 Å друг от друга, имеются три гидрофобных фармакофора, расположенных вокруг одного из колец на удалении 2,69–3,59 Å, а также акцептор водородной связи возле второго арильного кольца на расстоянии 2,77 Å. Модель ингибиторов RyR2-рецептора (рис. 8) содержит ароматические фармакофоры с расстоянием 11,81 Å между ними и два гидрофобных элемента вблизи первого кольца на удалении 2,61 и 3,59 Å. В фармакофорной модели β_1 -адреноблокаторов (рис. 9), помимо двух ароматических ядер, расстояние между которыми составляет 12,49 Å, присутствуют два акцептора водородных связей (розовые сферы), удалённых на 2,77 и 5,36 Å от одного из арилов. Наконец, модель лигандов $\sigma 1$ -рецептора (рис. 10) содержит ароматические ядра на расстоянии 8,76 Å друг от друга, и два гидрофобных фрагмента между ними на расстоянии 2,17 и 5,13 Å (Н3) и 5,13 и 4,52 Å (Н4) от колец.

Ранее нами на основании концепции универсального биароматического фармакофора были предложены и синтезированы несколько групп соединений, соответствующих общей формуле 1, в которой два ароматических ядра связаны линейным линкером длиной от 8 до 12 связей, содержащим минимум два атома азота (рис. 11). При этом были получены биароматические производные, содержащие в качестве связывающего арильные ядра линкера три- и диазаалканы [18–21], оксо- и тиодиазаалканы [24], аминоалкилпиперазины [22] и аминоалкилпиперазин-2,3-дионы [23]. Всего было синтезировано более 40 соединений общей формулы 1, их строение приведено в табл. 1. Скрининг антиаритмической и антиише-

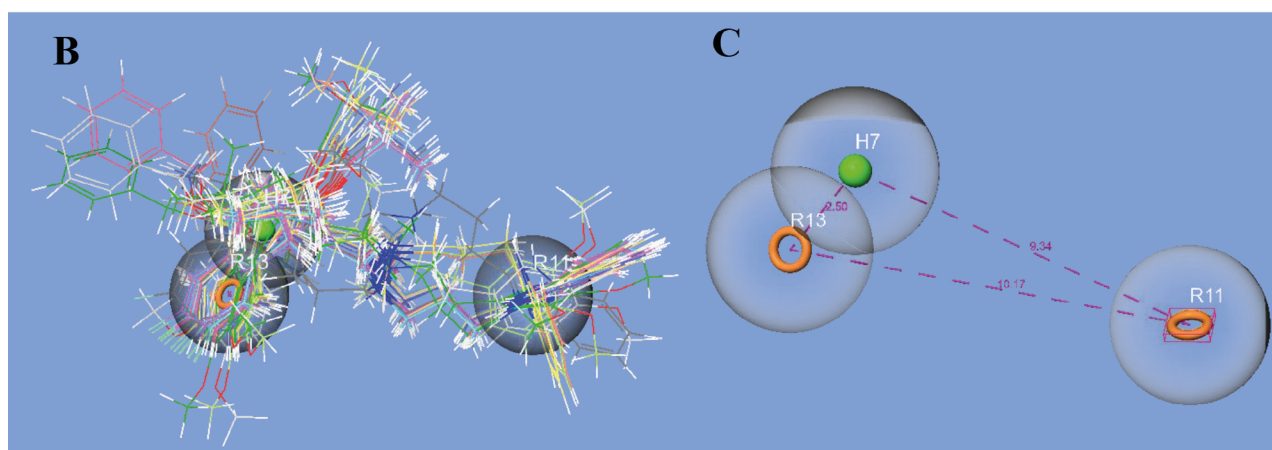
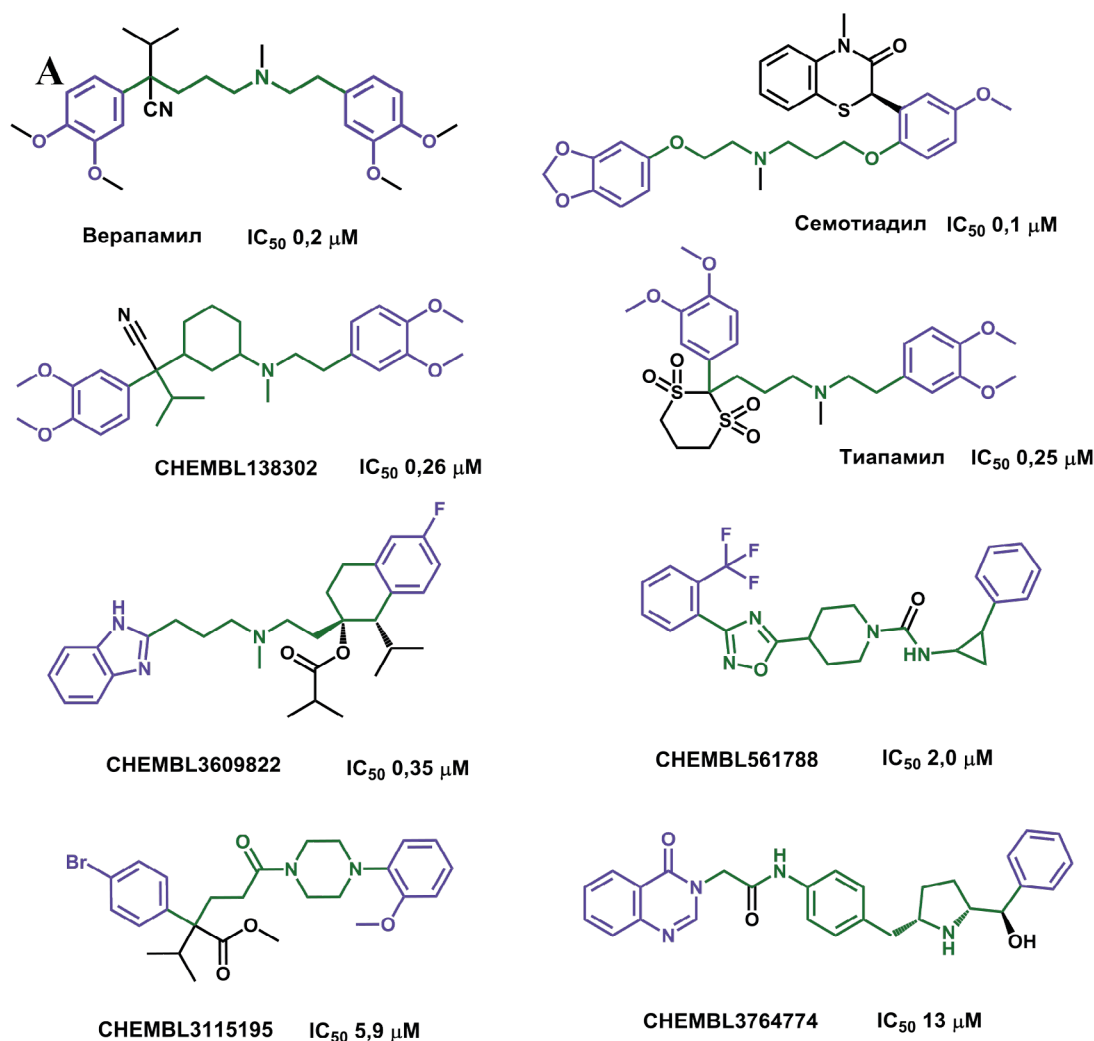


Рис. 3. А. Представители биароматических блокаторов кальциевых Cav1.2-каналов (L типа). В. Наложение части выборки блокаторов кальциевых Cav1.2-каналов в конформациях, соответствующих их расчётной фармакофорной модели, приведённой на заднем плане. С. Фармакофорная модель блокаторов кальциевых Cav1.2-каналов с указанием расстояний между фармакофорами (в Å)

Fig. 3. A. Representatives of biaromatic blockers of calcium Cav1.2 channels (L-type). B. Overlay of a subset of Cav1.2 calcium channel blockers in conformations consistent with their estimated pharmacophore model shown in the background. C. Pharmacophore model of Cav1.2 calcium channel blockers, indicating the distances between pharmacophores (in Å)

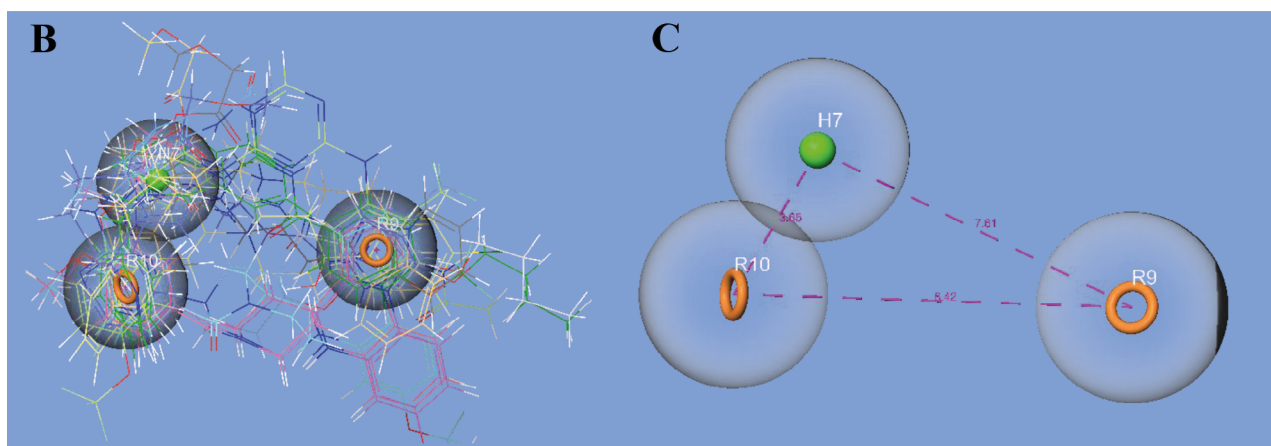
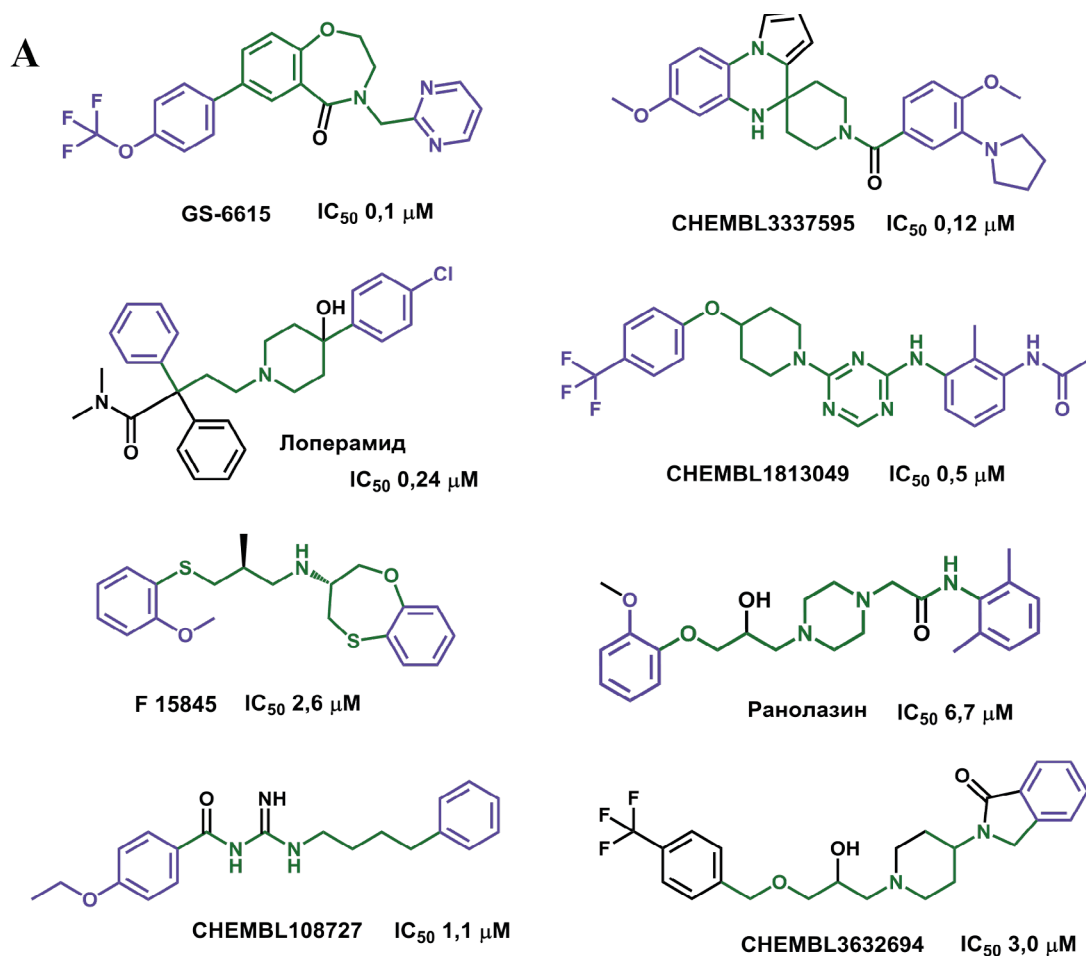


Рис. 4. А. Представители биароматических блокаторов натриевых Nav1.5-каналов. В. Наложение части выборки блокаторов натриевых Nav1.5-каналов в конформациях, соответствующих их расчётной фармакофорной модели, приведённой на заднем плане. С. Фармакофорная модель блокаторов натриевых Nav1.5-каналов с указанием расстояний между фармакофорами (в Å)

Fig. 4. A. Representatives of biaromatic blockers of sodium Nav1.5 channels. B. Overlay of a subset of sodium Nav1.5 channel blockers in conformations consistent with their calculated pharmacophore model shown in the background. C. Pharmacophore model of sodium Nav1.5 channel blockers, indicating the distances between pharmacophores (in Å)

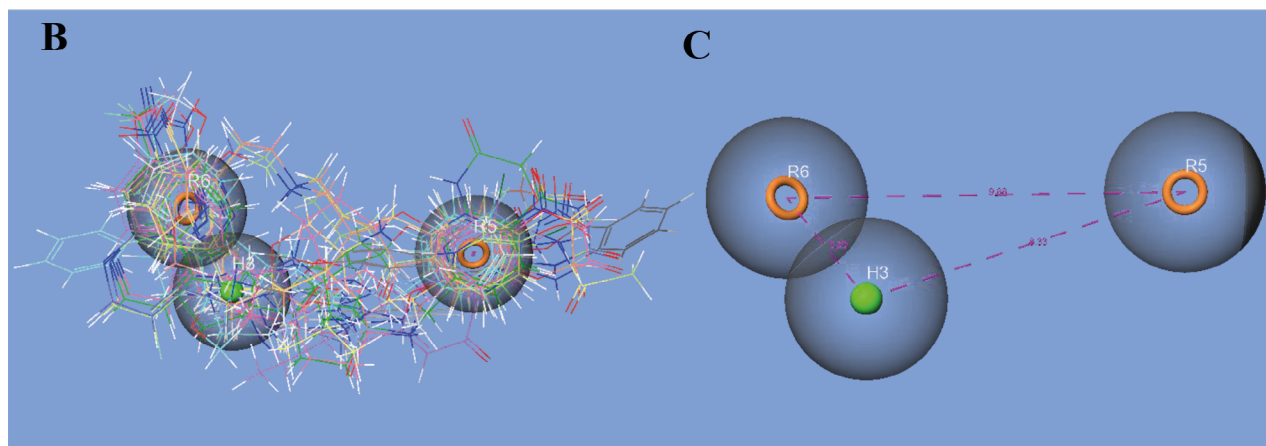
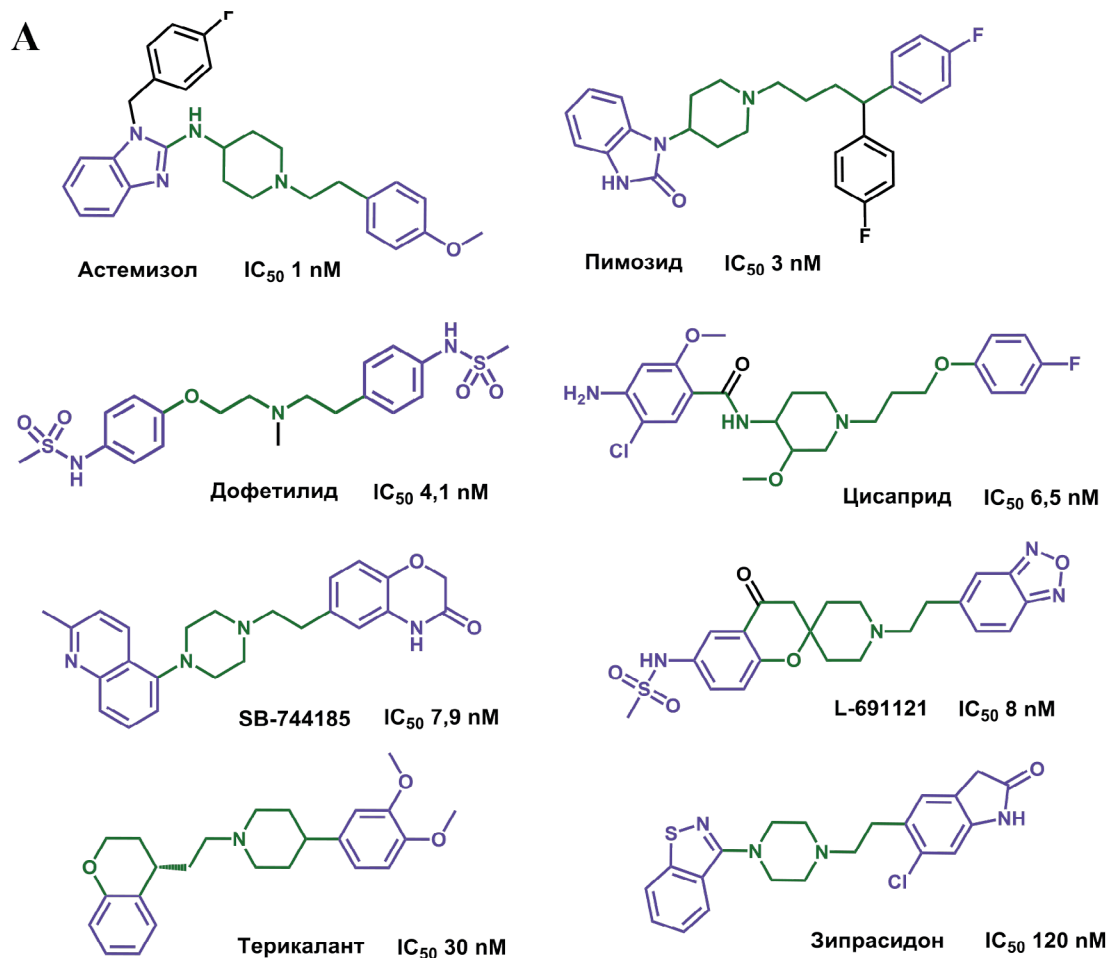


Рис. 5. А. Представители биароматических блокаторов калиевых hERG-каналов (Kv11.1). В. Наложение части выборки блокаторов калиевых hERG-каналов в конформациях, соответствующих их расчётной фармакофорной модели, приведённой на заднем плане. С. Фармакофорная модель блокаторов калиевых hERG-каналов с указанием расстояний между фармакофорами (в Å)

Fig. 5. A. Representatives of biaromatic blockers of potassium hERG channels (Kv11.1). B. Overlay of a subset of hERG potassium channel blockers in conformations consistent with their estimated pharmacophore model shown in the background. C. Pharmacophore model of potassium hERG channel blockers, indicating the distances between pharmacophores (in Å)

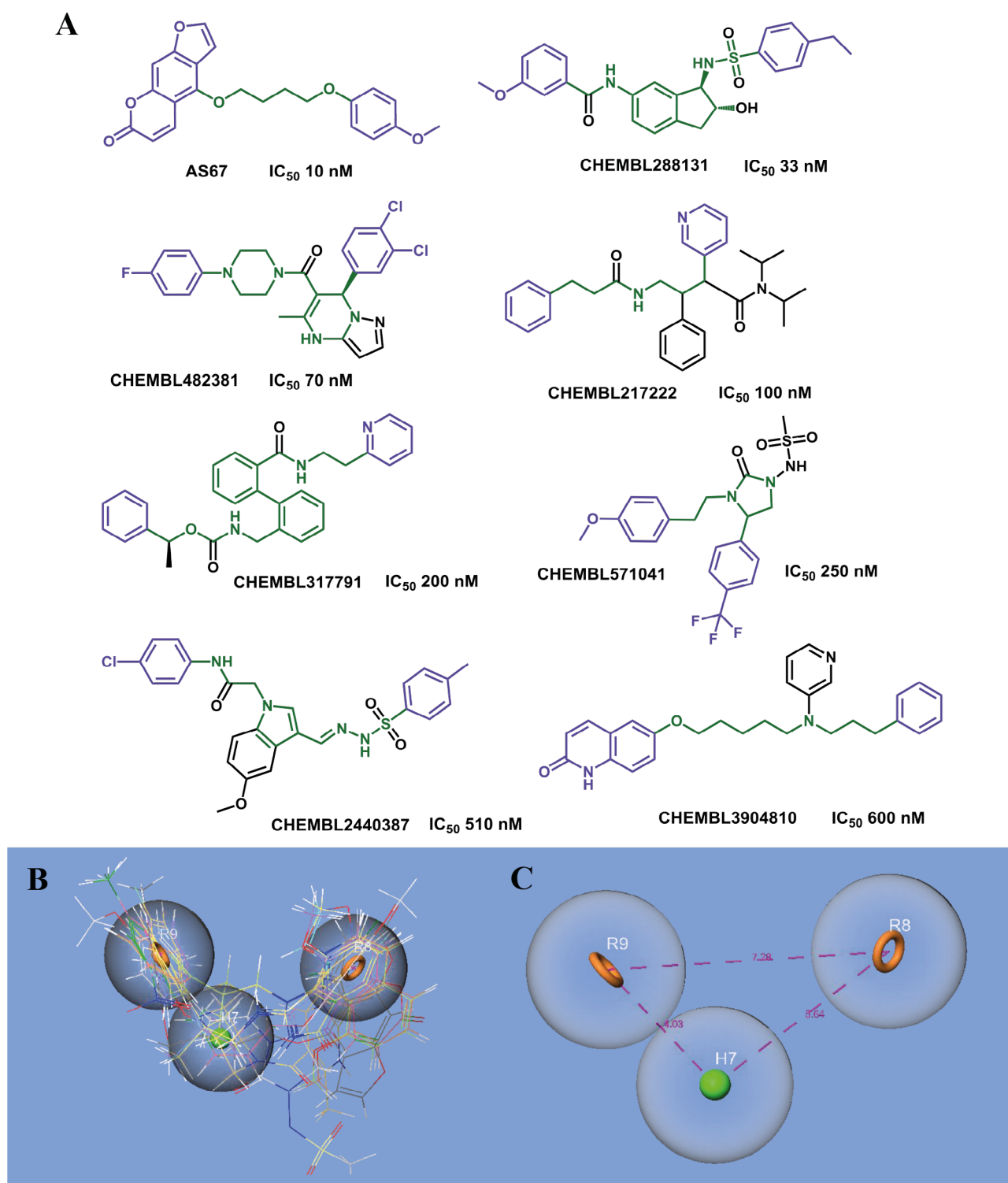


Рис. 6. А. Представители биароматических блокаторов калиевых Kv1.5-каналов. В. Наложение части выборки блокаторов калиевых Kv1.5-каналов в конформациях, соответствующих их расчётной фармакофорной модели, приведённой на заднем плане. С. Фармакофорная модель блокаторов калиевых Kv1.5-каналов с указанием расстояний между фармакофорами (в Å)

Fig. 6. A. Representatives of biaromatic blockers of potassium Kv1.5 channels. B. Overlay of a subset of Kv1.5 potassium channel blockers in conformations consistent with their calculated pharmacophore model shown in the background. C. Pharmacophore model of potassium Kv1.5 channel blockers, indicating the distances between pharmacophores (in Å)

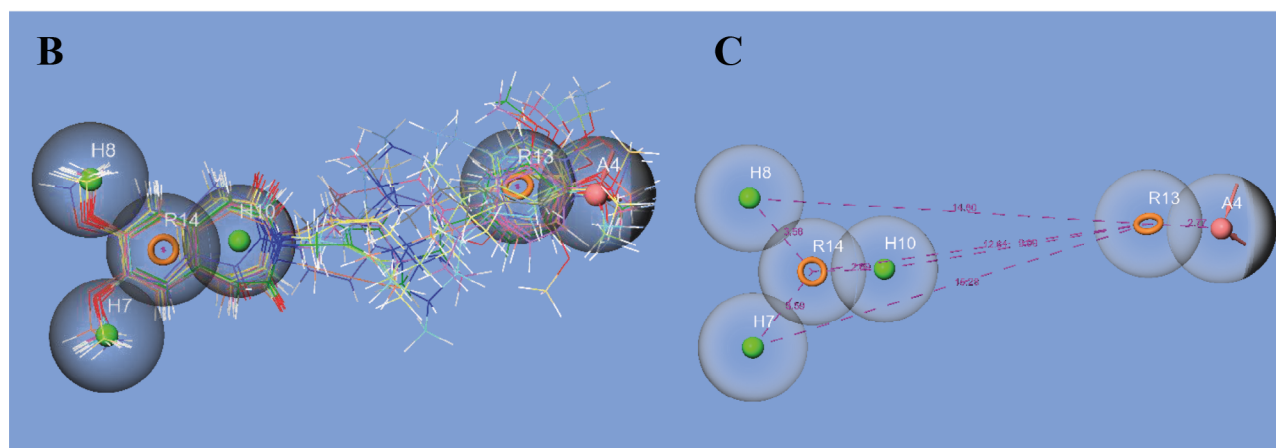
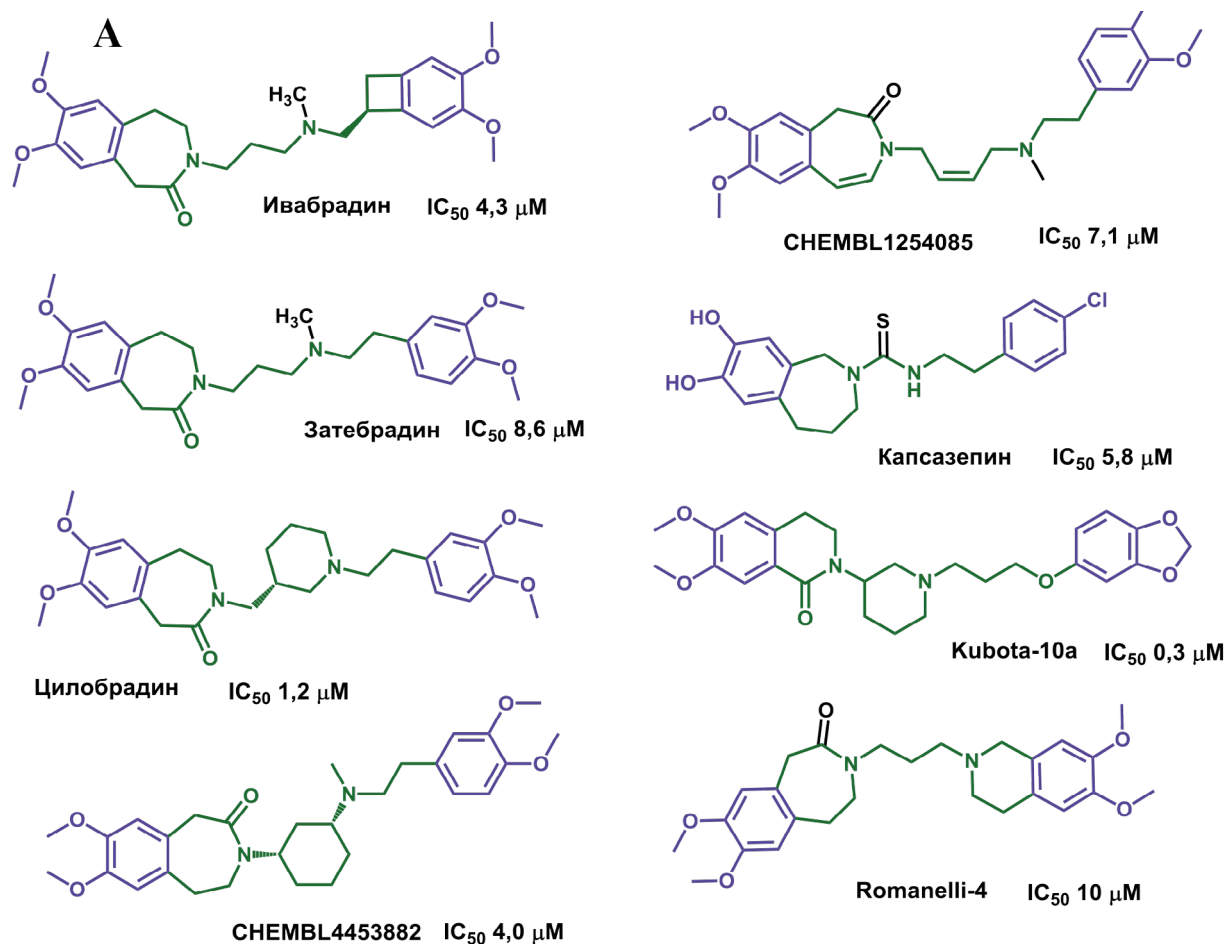


Рис. 7. А. Представители биароматических блокаторов HCN-каналов. В. Наложение части выборки блокаторов HCN-каналов в конформациях, соответствующих их расчётной фармакофорной модели, приведённой на заднем плане. С. Фармакофорная модель блокаторов HCN-каналов с указанием расстояний между фармакофорами (в Å)
Fig. 7. A. Representatives of biaromatic HCN channel blockers. B. Overlay of a subset of HCN channel blockers in conformations corresponding to their calculated pharmacophore model shown in the background. C. Pharmacophore model of HCN channel blockers, indicating the distances between pharmacophores (in Å)

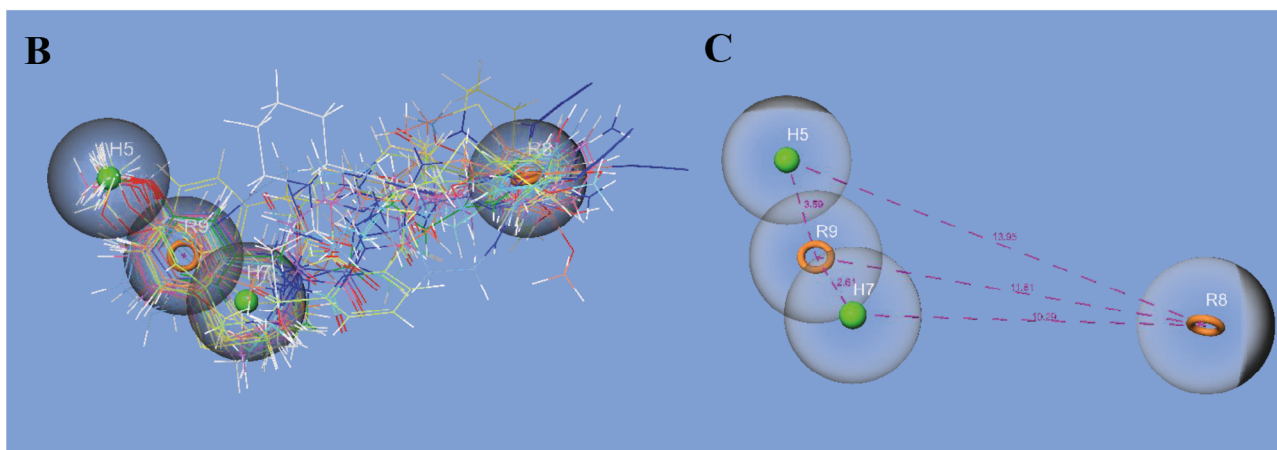
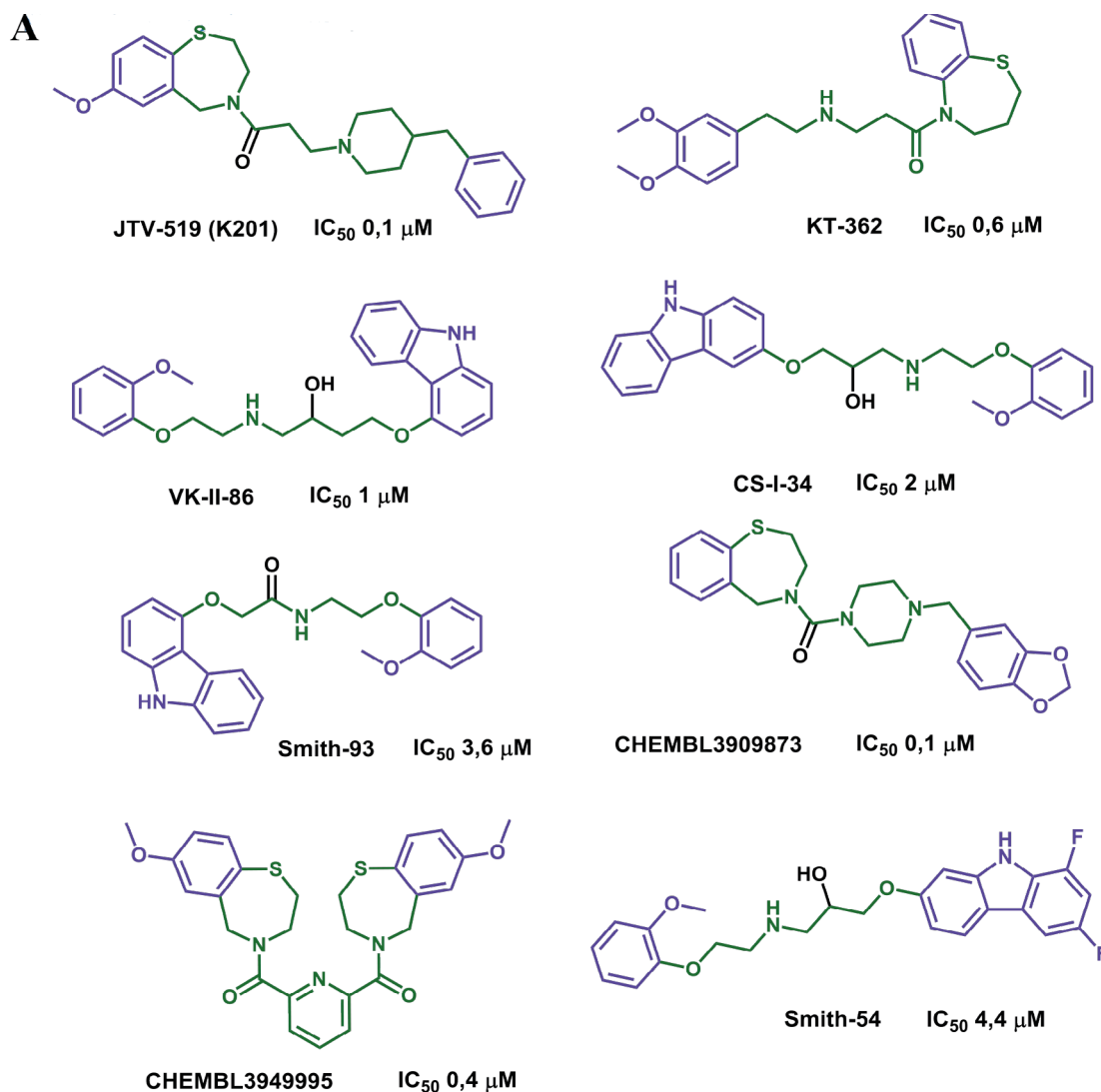


Рис. 8. А. Представители биароматических ингибиторов рианодиновых RyR2-рецепторов. В. Наложение части выборки ингибиторов RyR2-рецепторов в конформациях, соответствующих их расчётной фармакофорной модели, приведённой на заднем плане. С. Фармакофорная модель ингибиторов RyR2-рецепторов с указанием расстояний между фармакофорами (в Å)

Fig. 8. A. Representatives of biaromatic inhibitors of ryanodine RyR2 receptors. B. Overlay of a subset of RyR2 receptor inhibitors in conformations consistent with their calculated pharmacophore model shown in the background. C. Pharmacophore model of RyR2 receptor inhibitors, indicating the distances between pharmacophores (in Å)

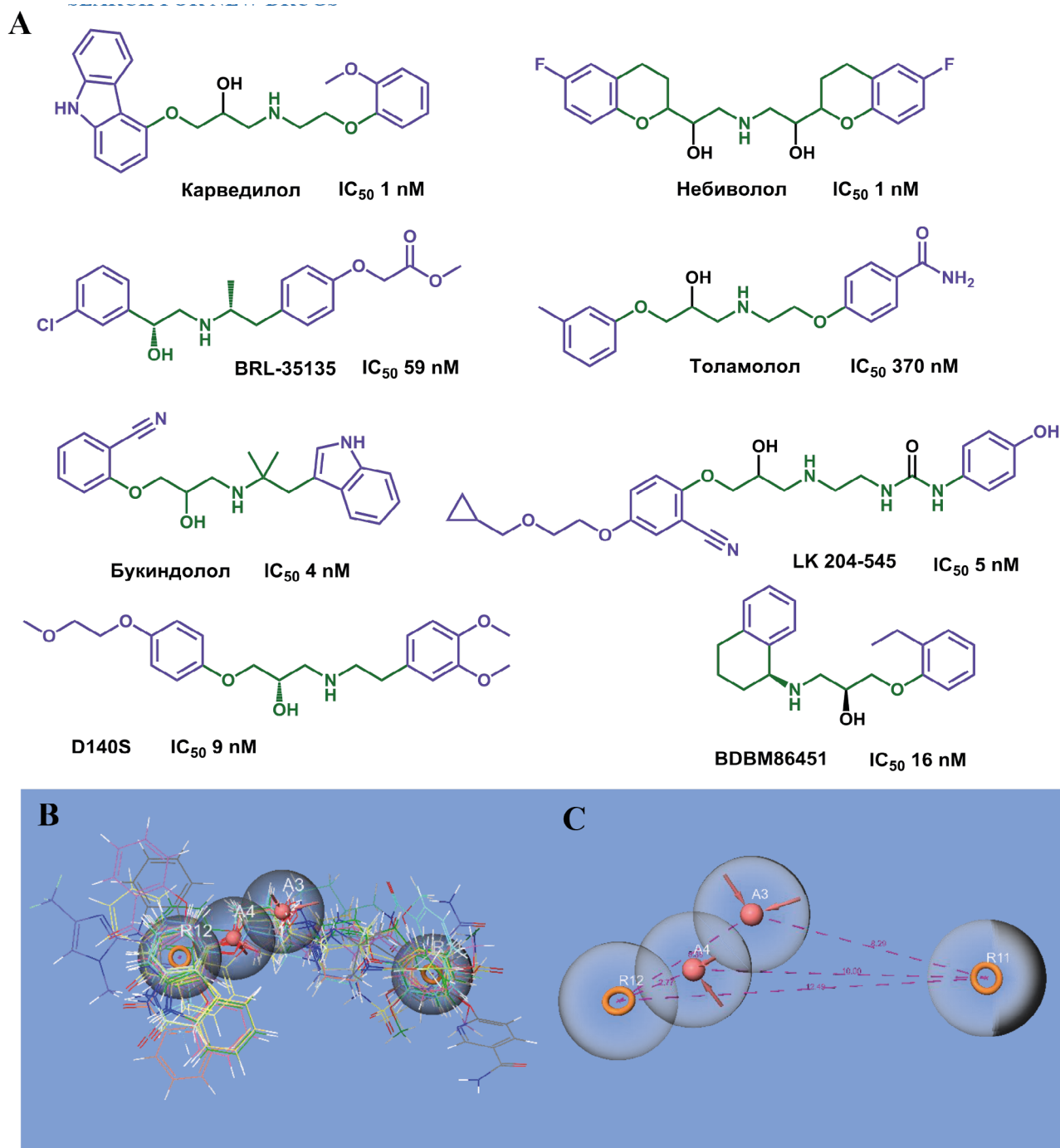
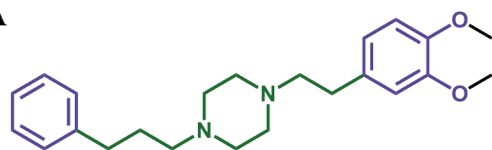


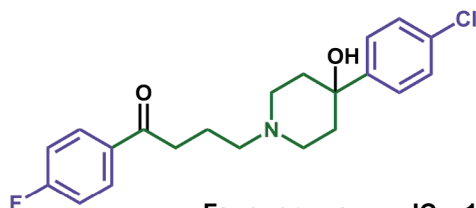
Рис. 9. А. Представители биароматических β_1 -адреноблокаторов. В. Наложение части выборки β_1 -адреноблокаторов в конформациях, соответствующих их расчётной фармакофорной модели, приведённой на заднем плане. С. Фармакофорная модель β_1 -адреноблокаторов с указанием расстояний между фармакофорами (в Å)

Fig. 9. A. Representatives of biaromatic β_1 -blockers. B. Overlay of a subset of β_1 -blockers in conformations corresponding to their estimated pharmacophore model shown in the background. C. Pharmacophore model of β_1 -blockers indicating the distances between pharmacophores (in Å)

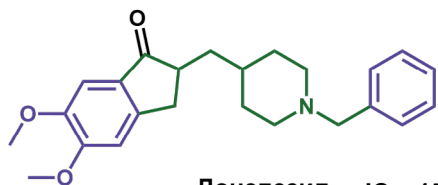
A



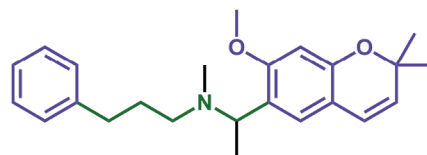
Кутамесин IC_{50} 5 nM



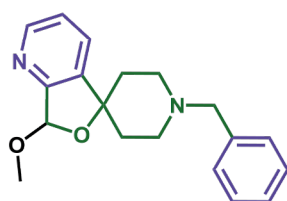
Галоперидол IC_{50} 1 nM



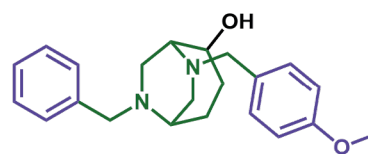
Донепезил IC_{50} 15 nM



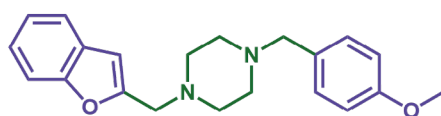
AAA-15 IC_{50} 1 nM



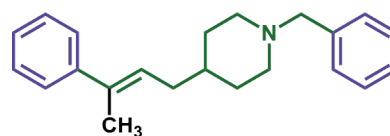
Maier-49 IC_{50} 5 nM



DBP-1 IC_{50} 7 nM



Moussa-23 IC_{50} 3 nM



Ye-SA-a9 IC_{50} 1 nM

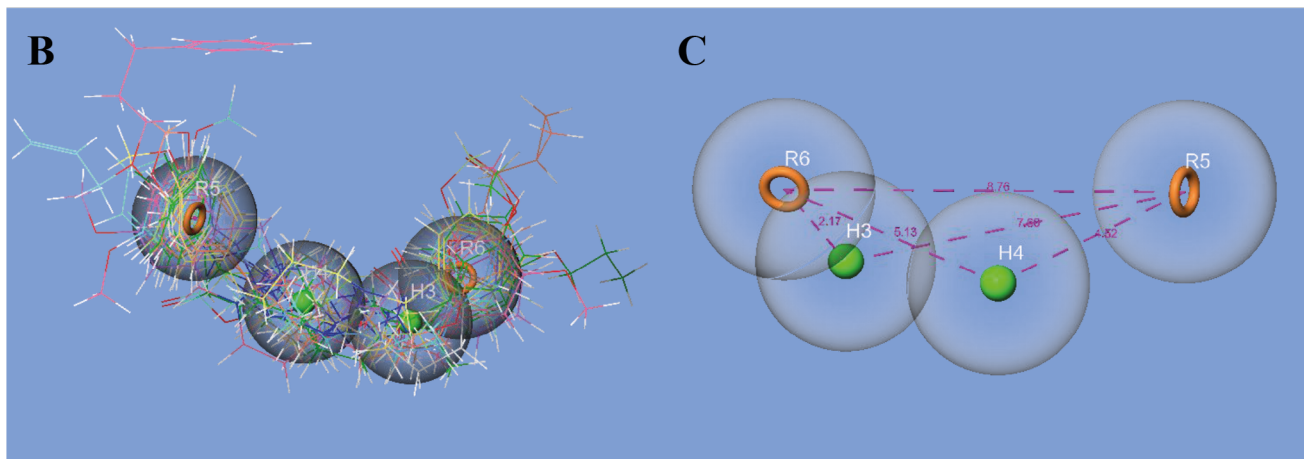


Рис.10. А. Представители биароматических лигандов σ_1 -рецептора. В. Наложение части выборки лигандов σ_1 -рецептора в конформациях, соответствующих их расчётной фармакофорной модели, приведённой на заднем плане. С. Фармакофорная модель лигандов σ_1 -рецептора с указанием расстояний между фармакофорами (в Å)

Fig. 10. A. Representatives of biaromatic ligands of the σ_1 -receptor. B. Overlay of a subset of σ_1 -receptor ligands in conformations corresponding to their calculated pharmacophore model shown in the background. C. Pharmacophore model of σ_1 -receptor ligands indicating the distances between pharmacophores (in Å)

мической активности соединений **1** показал, что их подавляющее большинство обладает кардиотропной активностью хотя бы в одной модели, при этом многие соединения показали сочетание антиаритмических и антиишемических свойств. В качестве моделей аритмии использовались следующие: модель аконтиновой аритмии, активность в которой показывают, как правило, антиаритмики I класса по классификации Vaughan–Williams (блокаторы натриевых каналов); модели хлоридкальциевой аритмии и реперфузионных фибрилляций сердца, характерные для антиаритмиков I и IV (блокаторы кальциевых каналов) классов; модель электрической фибрилляции сердца; модель изопротереноловой ишемии.

Факт выявления кардиотропной активности в различных моделях для большинства сконструированных биароматических соединений группы **1** в целом подтвердил эффективность использования концепции «универсального биароматического фармакофора». В связи с этим следующим этапом исследования явился анализ соответствия соединений группы **1** расчётным фармакофорным моделям биароматических лигандов кальциевых каналов L-типа (Cav1.2), натриевых каналов Nav1.5, калиевых hERG-каналов и Kv1.5-каналов, HCN-каналов, β_1 -адренорецепторов, рианодиновых RyR2-рецепторов и $\sigma 1$ -рецепторов. Такой скрининг проводился с использованием программы Phase Screen, которая ранжирует молекулы по их степени соответствия фармакофорной гипотезе. Для оценки степени соответствия молекулы моделям использовалась специальная функция PhaseScore, которая комбинирует в себе меры сходства по фор-

ме, фармакофорным компонентам и общей энергии анализируемых конформаций.

В табл. 1 приведены результаты анализа процентов соответствия соединений сконструированных групп расчётным моделям по показателю PhaseScore. Степень соответствия в таблице 1 обозначена цветовой шкалой: зелёным цветом отмечены лучшие значения соответствия, красным — худшие. Промежуточные значения обозначены жёлтым цветом. Установлено, что подавляющее большинство молекул имеет соответствие всем фармакофорным моделям более 50 %. В среднем сконструированные молекулы соответствуют фармакофорным моделям биароматических лигандов выбранных кардиопротекторных биомишеней на 52–68 %, что свидетельствует о высокой вероятности вовлечённости этих биомишеней в возможные кардиопротекторные эффекты новых соединений, а также подтверждает гипотезу о мульти-таргетности веществ такого строения. Наибольшие значения степени соответствия фиксировались для моделей блокаторов Nav1.5-каналов (от 60,5 до 75,3 %) и калиевых hERG-каналов (от 60,7 до 77,5 %), далее следует модель блокаторов Cav1.2-каналов (от 52,4 до 62,9 %), калиевых Kv1.5-каналов (от 46,8 до 75,2 %) и лигандов $\sigma 1$ -рецепторов (от 42,4 до 62,0 %). Несколько меньшая степень соответствия наблюдалась для моделей ингибиторов RyR2-рецепторов (от 36,9 до 63,9 %), для блокаторов HCN4-каналов (от 38,5 до 65,3 %) и β_1 -адреноблокаторов (от 27,5 до 64,4 %).

В качестве примера визуализации соответствия сконструированных молекул расчётным фармакофорным моделям на рис. 12 приведены результаты

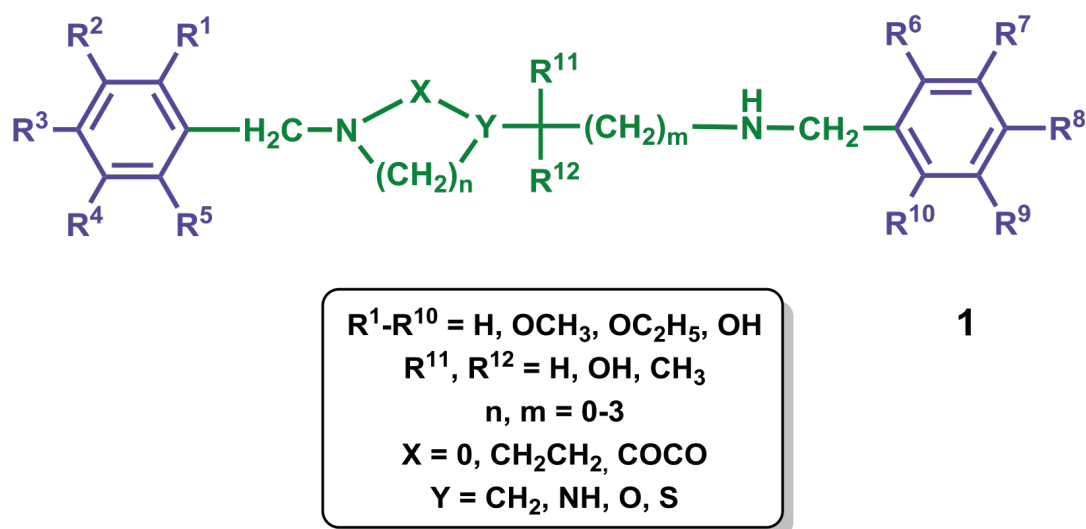


Рис. 11. Общая формула соединений (**1**), сконструированных в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» на основании концепции «универсального биароматического фармакофора»

Fig. 11. General formula of compounds (**1**) designed at the Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies based on the concept of a «universal biaromatic pharmacophore»

Таблица 1
Результаты расчётов степени соответствия (в %) соединений группы 1 фармакофорным моделям биароматических лигандов кардиопротекторных биомиметов (по показателю PhaseScore)
Table 1
Calculations of the compliance degree (in %) of compounds 1 with pharmacophore models of biaromatic ligands of cardioprotective biotargets (according to the PhaseScore function)

Шифр	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	n	m	X	Y	a	Cav1.2	Nav1.5	hERG	Kv1.5	HCN	RyR2	Beta1	Sigma1	Cpneum
АЛМ-802	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	60.0	68.5	73.7	59.4	54.1	51.2	55.2	52.0	57.6
АЛМ-803	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	59.4	66.6	70.8	74.3	54.1	56.3	60.5	51.6	58.9
АЛМ-805	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	3	2	-	N	3	60.3	63.8	67.4	69.8	46.3	50.1	59.6	58.8	56.6
АЛМ-806	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	3	2	-	N	3	56.7	73.0	65.0	75.2	45.6	52.7	54.5	53.3	57.7
АЛМ-807	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	3	2	-	N	3	59.2	70.3	68.5	62.6	56.5	36.9	53.6	46.6	53.8
АЛМ-811	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	2	-	N	3	58.3	71.2	68.5	64.8	52.0	56.5	57.1	52.0	59.4
АЛМ-812	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	3	2	-	N	3	61.8	70.4	63.5	59.6	53.1	46.8	57.9	52.3	57.4
АЛМ-819	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	57.7	70.9	65.7	65.3	51.8	58.7	64.4	51.9	60.6
АЛМ-820	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	61.4	69.7	66.7	69.7	50.3	54.0	56.5	57.7	59.2
АЛМ-821	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	60.7	70.1	67.4	69.8	48.3	60.3	57.1	56.2	60.4
АЛМ-822	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	Н	3	2	-	N	3	58.6	67.0	64.1	60.5	49.1	42.2	61.8	50.4	54.8
АЛМ-824	ОС ₂ H ₅	Н	Н	Н	Н	ОС ₂ H ₅	Н	Н	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	57.9	65.2	65.4	61.6	51.4	62.6	60.3	62.0	60.9
АЛМ-830	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	2	1	-	N	3	54.4	66.1	77.5	65.3	52.9	63.9	56.9	49.7	59.2
АЛМ-831	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	62.9	69.3	69.6	68.0	57.9	60.9	61.1	53.2	61.9
АЛМ-832	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	Н	Н	2	1	CO-CO	N	1	56.3	61.4	60.7	59.0	53.5	57.5	58.3	53.1	57.4
АЛМ-833	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	CO-CO	N	1	62.0	67.9	63.0	66.6	57.7	55.0	47.6	54.3	58.4
АЛМ-835	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	CO-CO	N	1	57.3	62.9	70.5	46.8	57.4	38.8	45.5	51.6	51.9
АЛМ-836	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	CO-CO	N	1	56.4	60.5	67.6	74.3	60.8	51.2	55.4	50.3	55.8
АЛМ-838	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	61.0	67.4	65.9	68.8	60.7	42.9	58.4	47.8	56.1
АЛМ-839	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	60.4	70.8	69.4	67.4	59.2	54.4	59.9	48.5	59.8
АЛМ-840	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	60.5	66.7	66.0	67.9	55.3	57.3	55.2	53.5	59.1
АЛМ-841	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	Н	Н	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	57.0	71.3	68.4	61.9	53.9	58.7	63.2	43.6	59.7
АЛМ-842	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	61.4	65.6	68.1	64.9	54.0	49.2	59.9	53.2	57.3
АЛМ-843	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	52.4	67.2	66.6	66.4	65.3	43.3	62.2	54.1	56.9
АЛМ-844	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	CH	2	54.1	65.3	67.4	64.5	55.6	44.9	54.1	60.6	55.6
АЛМ-845	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	2	-	CH	2	59.4	66.9	70.4	64.7	53.5	58.4	59.0	58.6	60.2
АЛМ-847	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	1	1	-	CH	2	59.6	65.6	64.0	70.6	41.4	52.9	56.4	50.2	55.6
АЛМ-850	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	0	1	-	CH	2	59.5	63.6	66.6	63.8	49.5	52.9	35.1	46.5	52.9
АЛМ-851	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	0	1	-	CH	2	59.0	68.8	71.2	63.5	47.6	50.3	57.2	47.7	56.2
АЛМ-861	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	CH ₃	0	1	-	CH	2	56.5	71.1	67.1	62.8	52.0	50.4	56.6	50.5	57.3
АЛМ-863	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	O	2	62.9	73.2	67.1	59.3	44.2	48.1	27.5	53.2	53.8
АЛМ-864	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	61.8	62.3	68.0	59.7	38.5	50.3	57.9	42.4	53.3
АЛМ-865	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	0	1	-	CH	2	60.8	68.5	67.2	63.2	55.3	50.5	61.2	44.2	57.4
АЛМ-866	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	0	1	-	CH	2	60.7	65.5	73.1	67.0	47.1	56.9	55.9	44.1	56.6
АЛМ-867	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	S	2	59.4	69.1	68.3	71.0	48.5	56.1	48.5	47.7	56.8
АЛМ-868	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	56.7	75.3	69.8	60.6	57.7	60.8	57.1	47.3	61.4
АЛМ-869	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	57.3	70.1	73.0	61.8	53.5	55.3	58.5	51.7	59.0
АЛМ-870	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	60.8	73.0	70.9	71.3	44.9	50.6	63.4	52.0	58.6
АЛМ-871	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	61.8	71.2	72.7	63.9	46.9	55.1	62.0	56.3	59.9
АЛМ-872	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	57.4	69.7	72.1	61.3	52.1	62.5	58.3	52.5	60.6
АЛМ-873	ОСН ₃	ОСН ₃	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	ОСН ₃	Н	Н	Н	Н	2	1	-	N	3	61.8	75.0	70.5	74.4	52.9	48.8	58.7	49.4	58.8

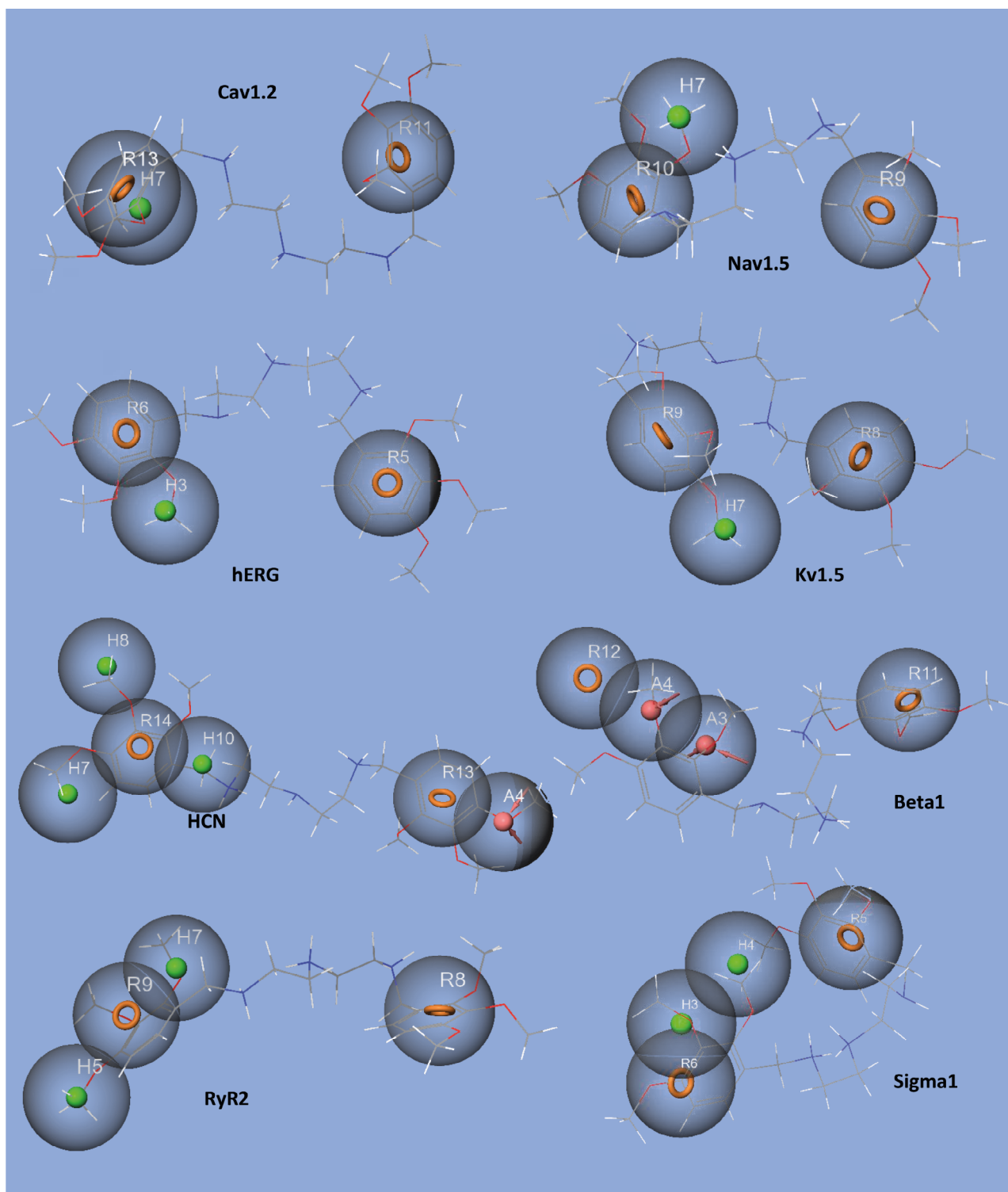


Рис. 12. Наложение пространственной структуры соединения АЛМ-802 на фармакофорные модели биароматических лигандов кардиопротекторных биомишеней

Fig. 12. Superposition of the spatial structure of the ALM-802 molecule on pharmacophore models of biaromatic ligands of cardioprotective biotargets

наложения пространственной структуры соединения-лидера из группы **1** АЛМ-802 на эти модели. Во всех случаях, кроме модели биароматических ингибиторов β_1 -адренорецепторов, ароматические кольца молекулы АЛМ-802 накладываются на сферы наиболее вероятного расположения ароматических групп лигандов соответствующих биомишеней. С остальными фармакофорными элементами моделей также наблюдается соответствие различных групп соединения АЛМ-802.

Выявленное *in silico* соответствие структуры АЛМ-802 расчётным фармакофорным моделям отобранных 8 биомишеней во многом подтверждается экспериментальными данными, полученными при исследовании механизмов действия соединения АЛМ-802. В частности, методом patch-clamp в конфигурации whole cell на культуре нейронов гиппокампа крыс было установлено, что АЛМ-802 эффективно блокирует трансмембранные потенциалзависимые натриевые Nav1.5 каналы ($IC_{50} = 94 \mu M$) и калиевые hERG-каналы ($IC_{50} = 67 \mu M$) [44]. В концентрации $10 \mu M$ АЛМ-802 на 30 % снижает специфическое связывание радиолиганда $\sigma 1$ -рецептора [3H]пентазоцина. В экспериментах на модели хронической постинфарктной сердечной недостаточности у крыс методом ПЦР в реальном масштабе времени показано, что соединение АЛМ-802 (ежедневно в дозе 2 мг/кг, в/б, в течение 28 суток, с 91-х суток от момента воспроизведения инфаркта миокарда) восстанавливает в миокарде уровень экспрессии генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов, а также риадодинового рецепторов 2-го типа, сниженную у контрольных животных [45]. Кроме того, соединение АЛМ-802 в экспериментах *in vitro*, выполненных на изолированной полоске миокарда, полностью блоки-

рует её положительный инотропный ответ на кофеин (агонист RyR2), что позволяет предположить, что оно обладает свойствами антагониста RyR2 [46]. Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение АЛМ-802, как минимум, сочетает свойства антиаритмических средств I и III классов по классификации Vaughan–Williams и проявляет антагонистическую активность в отношении RyR2.

Заключение / Conclusion

Таким образом, на основании собранных нами баз данных биароматических лигандов восьми важнейших биомишеней кардиопротекторных средств (кальцевый Cav1.2-канал, натриевый Nav1.5-канал, калиевые hERG-канал и Kv1.5-канал, HCN-канал, β_1 -адренорецептор, риадодинового RyR2-рецептор и $\sigma 1$ -рецептор) в программе Phase Schrödinger был осуществлён расчёт их фармакофорных моделей. Ключевым результатом вычислений явилось наличие двух ароматических фармакофоров во всех полученных моделях, что подтвердило выдвинутую нами гипотезу об универсальности биароматического фармакофора. С использованием функции PhaseScore был проведён анализ соответствия ранее синтезированных и исследованных нами бис-арилазаалканов общей формулы **1** расчётным фармакофорным моделям. Установлено, что подавляющее большинство молекул имеет соответствие всем моделям более 50 %, что свидетельствует о высокой вероятности вовлечённости этих биомишеней в возможные кардиопротекторные эффекты соединений **1**, а также подтверждает гипотезу о мультитаргетности веществ такого строения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Мокров Григорий Владимирович

Автор, ответственный за переписку

к. х. н., руководитель лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
РИНЦ SPIN-код: 8755-7666

Grigory V. Mokrov

Corresponding author

PhD, Cand. Chemical Sci., Head of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
RSCI SPIN code: 8755-7666

Пантилеев Андрей Сергеевич

н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: pantileev_as@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9288-594X>

Adrey S. Pantileev

Researcher of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: pantileev_as@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9288-594X>

Воробьева Татьяна Юрьевна

м. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6710-3597>
РИНЦ SPIN-код: 7892-5349

Tatyana Yu. Vorobieva

Junior Research Scientist of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6710-3597>
RSCI SPIN code: 7892-5349

Бирюкова Валентина Евгеньевна

м. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9586-6971>

Valentina E. Biryukova

Junior Research Scientist of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9586-6971>

Крыжановский Сергей Александрович

д. м. н., зав. лабораторией фармакологического скрининга ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii

Dr. Sci (Med.), Head of laboratory of pharmacological screening Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Дорофеев Владимир Львович

д. фарм. н., профессор, и/о генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Vladimir L. Dorofeev

PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>

Список литературы / References

- Zhou J, Jiang X, He S, et al. Rational Design of Multitarget-Directed Ligands: Strategies and Emerging Paradigms. *J Med Chem*. 2019;62(20):8881-8914. doi: 10.1021/ACS.JMEDCHEM.9B00017.
- 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 a 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.
- 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 a 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.
- 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 a 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.
- 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 a 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.
- Мокров Г.В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 5. Блокаторы калиевых каналов Kv1.5. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2023;(2):3-13. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with a biaromatic structure. Part 5. Kv1.5 potassium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(2):3-13. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-2-3-13.
- Мокров Г.В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 6. Бета-блокаторы. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2023;3:3-11. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with a biaromatic structure. Part 6. Beta blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;3:3-11. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-3-3-11.
- Mokrov GV. Linked biaromatic compounds as cardioprotective agents. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2022 Apr;355(4):e2100428. doi: 10.1002/ardp.202100428.
- Mokrov GV. Multitargeting in cardioprotection: An example of biaromatic compounds. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2023;356(9):e2300196. doi: 10.1002/ardp.202300196.
- Melgari D, Brack KE, Zhang C, et al. hERG potassium channel blockade by the HCN channel inhibitor bradycardic agent ivabradine. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(4):e001813. doi: 10.1161/JAHA.115.001813.
- Accessdata.fda.gov. PHARMACOLOGY REVIEW. Ivabradine. Published 2014. Accessed December 30, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206143Orig1s000PharmR.pdf
- Ratte A, Wiedmann F, Kraft M, et al. Antiarrhythmic Properties of Ranolazine: Inhibition of Atrial Fibrillation Associated TASK-1 Potassium Channels. *Front Pharmacol*. 2019;10:1367. doi: 10.3389/FPHAR.2019.01367.
- Wiśniewska B, Mendyk A, Fijorek K, et al. Predictive model for L-type channel inhibition: multichannel block in QT prolongation risk assessment. *J Appl Toxicol*. 2012;32(10):858-866. doi: 10.1002/JAT.2784.
- Orvos P, Kohajda Z, Szlovák J, et al. Evaluation of Possible Proarrhythmic Potency: Comparison of the Effect of Dofetilide, Cisapride, Sotalol, Terfenadine, and Verapamil on hERG and Native IKr Currents and on Cardiac Action Potential. *Toxicol Sci*. 2019;168(2):365-380. doi: 10.1093/TOXSCI/KFY299.
- Johannessen L, Vicente J, Mason JW, et al. Differentiating drug-induced multichannel block on the electrocardiogram: Randomized study of dofetilide, quinidine, ranolazine, and verapamil. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(5):549. doi: 10.1038/clpt.2014.155.
- Glusa E, Bevan J, Heptinstall S. Verapamil is a potent inhibitor of 5-HT-induced platelet aggregation. *Thromb Res*. 1989;55(2):239. doi: 10.1016/0049-3848(89)90441-6.
- Schrödinger Release 2024-1: Phase, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2024.
- Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Барчуков В.В., и др. Синтез и кардиотропная активность линейных метоксифенилтриазаалканов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(6):16-23. [Mokrov GV, Likhoshesterov AM, Barchukov VV, et al. Synthesis and cardiotropic activity of linear methoxyphenyl triazaalkanes. *Khim.-Pharm. Journal*. 2019;53(6):16-23. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-16-23.
- Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Пантилеев А.С., и др. Влияние строения ароматических групп алкоксифенилтриазаалканов на их кардиотропную активность. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(4):3-9. [Mokrov GV, Likhoshesterov AM, Pantileev AS, et al. Influence of aromatic groups of alkoxyphenyl triazaalkanes on their cardiotropic activity. *Khim.-Pharm. Journal*. 2020;54(4):3-9. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-4-3-9.
- Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Барчукова Е.И., и др. Синтез и кардиотропная активность бис-(2,3,4-триметоксифенил)алканди-аминов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(4):19-24. [Mokrov GV, Likhoshesterov AM, Barchukova EI, et al. Synthesis and cardiotropic activity of bis-(2,3,4-trimethoxybenzyl)alkanediamines. *Khim.-Pharm. Journal*. 2021;55(4):19-24. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2021-55-4-19-24.
- Мокров Г.В., Воробьева Т.Ю., Бирюкова В.Е., и др. Синтез и кардиотропная активность N,N'-диарилпропан-1,3-диаминов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(7):7-12. [Mokrov GV, Vorobyova TY, Biryukova VE, et al. Synthesis and cardiotropic activity of N,N'-diarylpropane-1,3-diamines. *Khim.-Pharm. Journal*. 2023;57(7):7-12. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2023-57-7-7-12.
- Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Барчуков В.В., и др. Синтез и кардиотропная активность 1-(метоксифенил)-4-[2-((метоксифенил)-амино)этил]пиперазинов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(9):9-14. [Mokrov GV, Likhoshesterov AM, Barchukov VV, et al. Synthesis and cardiotropic activity of 1-(methoxybenzyl)-4-[2-((methoxybenzyl)-amino)ethyl]piperazines. *Khim.-Pharm. Journal*. 2019;53(9):9-14. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2019-53-9-9-14.
- Мокров Г.В., Лихошерстов А.М., Барчуков В.В., и др. Синтез и кардиотропная активность циклических метоксифенилтриазаалканов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019;53(7):7-12. [Mokrov GV, Likhoshesterov AM, Barchukov VV, et al. Synthesis and cardiotropic activity of cyclic methoxyphenyl triazaalkanes. *Khim.-Pharm. Journal*. 2019;53(7):7-12. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2019-53-7-7-12.
- Мокров Г.В., Воробьева Т.Ю., Бирюкова В.Е., и др. Изучение влияния строения центрального атома бис (2,3,4-триметоксифенил) азаалканов на их кардиотропную активность. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(9):3-9. [Mokrov GV, Vorobyova TY, Biryukova VE, et al. The influence of bis-(2,3,4-trimethoxyphenyl)azaalkanes central atom type on their cardiotropic activity. *Khim.-Pharm. Journal*. 2023;57(9):3-9.]. doi: 10.30906/0023-1134-2023-57-9-3-9.
- Szentandrassy N, Nagy D, Hegyi B, et al. Class IV Antiarrhythmic Agents: New Compounds Using an Old Strategy. *Curr Pharm Des*. 2015;21(8):977-1010. doi: 10.2174/1381612820666141029105910.
- Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Front Pharmacol*. 2017 May 29;8:286. doi: 10.3389/FPHAR.2017.00286.
- Njégic A, Wilson C, Cartwright EJ. Targeting Ca²⁺ + Handling Proteins for the Treatment of Heart Failure and Arrhythmias. *Front Physiol*. 2020;11:1068. doi: 10.3389/FPHYS.2020.01068.
- Beyder A, Rae JL, Bernard C, et al. Mechanosensitivity of Nav1.5, a voltage-sensitive sodium channel. *J Physiol*. 2010;588(24):4969-4985. doi: 10.1113/JPHYSIOL.2010.199034.
- 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.
- Vandenberg JJ, Perry MD, Perrin MJ, et al. hERG K⁺ Channels: Structure, Function, and Clinical Significance. *Physiol Rev*. 2012;92(3):1393-1478. doi: 10.1152/PHYSREV.00036.2011.
- Butler A, Helliwell MV, Zhang Y, et al. An Update on the Structure of hERG. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 24;10:1572. doi: 10.3389/fphar.2019.01572.
- 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.
- 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.

34. 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.
35. 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.
36. Roubille F, Tardif JC. New Therapeutic Targets in Cardiology. *Circulation*. 2013;127(19):1986-1996. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000145.
37. Novella Romanelli M, Sartiani L, Masi A, et al. HCN Channels Modulators: The Need for Selectivity. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(16):1764-91. doi: 10.2174/1568026616999160315130832.
38. Fisker FY, Grimm D, Wehland M. Third-Generation Beta-Adrenoceptor Antagonists in the Treatment of Hypertension and Heart Failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(1):5-14. doi: 10.1111/BCPT.12396.
39. Velmurugan BK, Baskaran R, Huang CY. Detailed insight on β -adrenoceptors as therapeutic targets. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109039. doi: 10.1016/J.BIOPHA.2019.109039.
40. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198-205. doi: 10.1038/415198a.
41. Van Der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2244-2254. doi: 10.1016/J.JACC.2011.01.026.
42. Munguia-Galaviz FJ, Miranda-Diaz AG, Cardenas-Sosa MA, Echavarria R. Sigma-1 Receptor Signaling: In Search of New Therapeutic Alternatives for Cardiovascular and Renal Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1997. doi: 10.3390/IJMS24031997.
43. Lewis R, Li J, McCormick PJ, L-H Huang C, Jeevaratnam K. Is the sigma-1 receptor a potential pharmacological target for cardiac pathologies? A systematic review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 Dec 28;26:100449. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100449. Erratum in: *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Dec 19;32:100700.
44. Цорин И.Б., Теплов И.Ю., Зинченко В.П., и др. Механизмы антиаритмического действия соединения АЛМ-802. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022;174(8):179-183. [Tsorin IB, Teplov IYu, Zinchenko VP, et al. Mechanisms underlying the antiarrhythmic action of the compound alm-80. *Bull Exp Biol Med*. 2022;174(8):179-183. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2022-174-8-179-183.
45. Кожевникова Л.М., Барчуков В.В., Семенова Н.П., и др. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиопротективного действия соединения АЛМ-802. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020;179(9):301-305. [Kozhevnikova LM, Barchukov VV, Semenova NP, et al. Study of the molecular mechanisms underlying the cardioprotective action of the compound ALM-802. *Bull Exp Biol Med*. 2020;179(9):301-305. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2020-170-9-301-305.
46. Крыжановский С.А., Зинченко В.П., Цорин И.Б., и др. К механизму антиаритмического действия соединения АЛМ-802: роль рианодиновых рецепторов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022;174(12):705-709. [Kryzhanovsky SA, Zinchenko VP, Tsorin IB, et al. On the mechanism of antiarrhythmic action of the compound ALM-802: the role of ryanodine receptors. *Bull Exp Biol Med*. 2022;174(12):705-709. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2022-174-12-705-709.