

# Кардиопротекторные средства с биароматической структурой.

## Часть 1. Блокаторы кальциевых каналов

Мокров Г. В.

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

**Аннотация.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) широко распространены, являясь ведущей причиной заболеваемости и смертности во всём мире. Лекарства для лечения ССЗ разрабатываются практически с начала 20 века. К настоящему времени создано большое количество кардиопротекторных средств различных классов. Тем не менее потребность в разработке новых эффективных и безопасных лекарств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний сохраняется. Данные литературы свидетельствуют о том, что огромное количество кардиопротекторных средств различных поколений и механизмов соответствует единой обобщённой фармакофорной модели, содержащей два ароматических ядра, связанных линейным линкером. В связи с этим мы выдвинули концепцию создания нового поколения кардиопротекторных препаратов с мультитаргетным механизмом действия в рамках указанной фармакофорной модели. Настоящая работа начинает серию обзоров литературы, посвящённых обобщению известных в настоящее время соединений с кардиопротекторными свойствами в ряду соединений, соответствующих фармакофорной модели биароматических соединений, связанных линейным линкером. В представленной первой части описываются блокаторы кальциевых каналов с кардиопротекторным действием. антиаритмики; кардиопротекторы; блокаторы Ca<sup>2+</sup>-каналов; биароматические соединения

**Ключевые слова:** антиаритмики; кардиопротекторы; блокаторы Ca<sup>2+</sup>-каналов; биароматические соединения

### Для цитирования:

Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 1. Блокаторы кальциевых каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2021;(4):3–17. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-4-3-17>

**Поступила:** 01 декабря 2021 г. **Принята:** 15 декабря 2021 г. **Опубликована:** 30 декабря 2021 г.

### Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 1. Calcium channel blockers

Mokrov GV

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

**Abstract.** Cardiovascular diseases (CVD) are widespread and the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Drugs for the treatment of CVD have been developed since the beginning of the 20th century. To date, a large number of cardioprotective agents of various classes have been created. Nevertheless, the need for the development and development of new effective and safe drugs for the treatment of cardiovascular diseases remains. Literature data indicate that a huge number of cardioprotective agents of various generations and mechanisms correspond to a single generalized pharmacophore model containing two aromatic nuclei linked by a linear linker. In this regard, we put forward the concept of creating a new generation of cardioprotective drugs with a multi-targeting mechanism of action within the indicated pharmacophore model. This work begins a series of literature reviews devoted to the generalization of currently known compounds with cardioprotective properties in a series of compounds corresponding to the pharmacophore model of linked biaromatic compounds. The first part presented here describes calcium channel blockers with cardioprotective effects.

**Keywords:** antiarrhythmics; cardioprotectors; Ca<sup>2+</sup>-channels blockers; biaromatic compounds

### For citations:

Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 1. Calcium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2021;(4):3–17. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-4-3-17>

**Received:** December 01, 2021. **Accepted:** December 15, 2021. **Published:** December 30, 2021

### Список сокращений

- СНО — Клетки яичника Китайского хомячка  
 HCN — Циклически-нуклеотид-управляемый канал, активируемый гиперполяризацией  
 НЕК — Клетки эмбриональной почки человека  
 hERG — Канал, кодируемый геном «human ether-a-go-go-related gene»  
 IC<sub>50</sub> — Полумаксимальная ингибирующая концентрация  
 IC<sub>aL</sub> — Кальциевый ток L-типа  
 IC<sub>aT</sub> — Кальциевый ток T-типа  
 I<sub>Kr</sub> — Быстрый калиевый ток задержанного выпрямления  
 Kv<sub>x.y</sub> — Потенциал-зависимый калиевый канал, изоформа x.y  
 Nav1.x — Потенциал-зависимый натриевый канал, изоформа 1.x

### Введение / Introduction

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всём мире. В 2019 году от ССЗ умерло примерно 17,9 млн человек, что составляет 32 % во всеобщей структуре летальности. Из этих смертей 85 % были вызваны инфарктами и инсультами. Из 17 млн преждевременных смертей (в возрасте до 70 лет) от неинфекционных заболеваний в 2019 году 38 % были вызваны ССЗ [1, 2].

Практически с начала 20 века осуществляется поиск средств для лечения ССЗ. Результатом этих исследований стал огромный ряд препаратов различных классов. Многие из них успешно применяются уже в течение десятилетий и остаются незаменимыми и на сегодняшний день. Тем не менее потребность в конструировании и создании новых средств для лечения ССЗ по-прежнему остаётся. Большое количество

современных кардиопротективных препаратов ограничено в клиническом применении из-за их многочисленных побочных эффектов, таких как потенциальные проаритмические эффекты. Имеется целый ряд препаратов, использовавшихся в клинической практике, которые были отозваны вследствие высоких рисков применения [3].

В современной науке с целью создания новых эффективных и безопасных кардиопротективных средств происходит постоянный поиск новых мишеней и их лигандов, расширение понимания вовлечённости старых мишеней, поиск соединений, способных более селективно воздействовать на известные мишени, создаются новые концепции конструирования лекарственных средств этого типа.

Одна из современных концепций разработки эффективных и безопасных кардиопротективных средств заключается в том, что такие препараты должны иметь мультитаргетный механизм действия, обычно с большей аффинностью к одной из мишеней [4–9]. Эта концепция находится в прямом соответствии с «мультитаргетным подходом к кардиопротекции», развиваемым в современном сообществе кардиологов [4, 10, 11].

Действительно, многие стратегии кардиопротекции, основывавшиеся на использовании одноцелевого подхода, потерпели неудачу в клинических условиях, в то время как мультитаргетный подход, направленный на более чем одну молекулярную мишень или внутриклеточные сигнальные пути, заявил себя как более эффективная стратегия лечения ССЗ, особенно в случае наличия сопутствующих заболеваний. «Мультитаргетный эффект» может быть достигнут либо с помощью одной активной молекулы с комплексным механизмом действия [11], либо комбинацией соединений с разными механизмами действия [10].

Использование мультитаргетного подхода особенно актуально при разработке кардиопротективных средств в группе блокаторов ионных каналов, что в первую очередь связано с тем, что потенциал действия (ПД) кардиомиоцитов является результатом сложного взаимодействия между большим количеством входящих и исходящих ионных токов. В частности, в то время как широко известно, что селективные ингибиторы hERG-каналов имеют высокий риск проаритмического действия, взаимодействие лекарств с входящим ионным током может изменить эффект ингибирования hERG исходящего тока и, следовательно, может ограничить вызванные им негативные эффекты. Действительно, такие мощные ингибиторы hERG каналов, как верапамил, пропафенон, амиодарон или ранолазин, лишены проаритмического действия из-за противодействия ингибированию калиевого тока посредством блокады натриевых и кальциевых каналов или других потенциальных антиаритмических механизмов [12–14].

Среди других подходов к созданию современных кардиопротективных средств, несомненно, существует

более классическая стратегия разработки лекарств по созданию высокоселективных структур, нацеленных на одну из давно известных или новых мишеней или даже на мутированную форму биомишени. Без сомнения, такой подход также представляется весьма актуальным, поскольку в некоторых случаях позволяет создавать эффективные кардиопротекторы с малыми дозировками и, как следствие, с благоприятным профилем безопасности. Селективный блокатор HCN-каналов ивабрадин [15] или селективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов небиволол [16] можно привести как успешные примеры реализации такого подхода. Стратегия поиска селективных к одной биомишени средств чрезвычайно важна для уточнения структурных требований для соответствующих селективных лигандов. В качестве последующей итерации эта информация может быть успешно использована в мультитаргетном подходе к разработке кардиопротективных агентов, позволяя более эффективно создавать молекулы с заданным спектром механизмов, один из которых может быть основным.

Анализ современных и ранее используемых клинически эффективных средств для лечения ССЗ, веществ с антиаритмической, противоишемической и другими видами кардиопротекторной активности в доклинических исследованиях, а также молекул, продемонстрировавших свой потенциал *in vitro* по отношению к различным мишеням, вовлечённым в механизмы кардиопротекторного действия, позволяет выделить отдельную обширную группы соединений, соответствующих обобщённой фармакофорной модели, представленной на рис. 1. Эта модель имеет следующую структуру: молекула активного соединения содержит два ароматических цикла (отмечены красным), соединённые линкером (обозначены синим).



**Рис. 1.** Обобщённая фармакофорная модель биароматических соединений, связанных линейным линкером, обладающих кардиопротекторными свойствами. Буква «X» в линкере указывает на наличие в нём хотя бы одного гетероатома

**Fig. 1.** Generalized pharmacophore model of linked biaromatic cardioprotective agents. Letter “X” in the liker indicates the presence of at least one heteroatom in it

Длина и структура линкера широко варьируются, при этом в подавляющем большинстве случаев линкер содержит один или несколько гетероатомов. Как правило, количество связей в линкере составляет

около 7–10, но в некоторых случаях оно может варьироваться от 5 до 15. Кроме того, в этом линкере часто присутствуют циклический фрагмент или боковые заместители. Строение ароматических фармакофоров также довольно разнообразно, один из них может быть гетероароматическим. Наиболее распространёнными заместителями в ароматических кольцах являются метоксигруппы (обозначены тёмно-красным цветом), которые широко представлены почти во всех группах кардиопротекторных средств.

Указанное выше структурное сходство широкого спектра соединений с кардиопротекторными свойствами и, как следствие, наличие у них единой обобщённой фармакофорной модели, свидетельствует о структурном сходстве мишеней этих препаратов и их сайтов связывания. Кроме того, этот факт подтверждает современное представление о том, что эффективные и безопасные кардиозащитные препараты должны иметь мультитаргетный механизм действия [4–9].

Для большей наглядности в настоящем обзоре все соединения, соответствующие указанной фармакофорной модели, окрашены аналогичным образом: ароматические группы выделены красным цветом, а связывающий их линкер – синим.

Исторически первым соединением, содержащим две ароматические группы, связанные линкером, с кардиопротекторной активностью можно назвать алкалоид папаверин, выделенный из мака и изучённый Георгом Мерком ещё в 1848 году (рис. 2). В отличие от других алкалоидов мака папаверин не обладал обезболивающим или наркотическим действием. Супрессивные свойства папаверина в отношении сердечной аритмии были впервые описаны в 1929 г. В.В. Закусовым. Он открыл, что инфузия папаверина предотвращает спонтанную фибрилляцию желудочков (ФЖ) в изолированных сердцах кошек [17]. Последующие исследования подтвердили антиаритмические свойства этого препарата, однако он так и не вошёл в клиническую практику в качестве антиаритмического средства из-за непродолжительности своего действия [18].

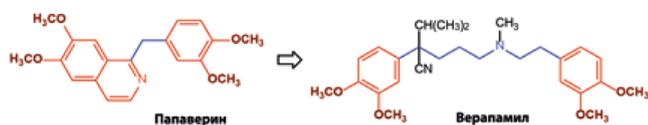


Рис. 2. Структуры папаверина и верапамила  
Fig. 2. Structures of papaverine and verapamil

В 1957 году химик из немецкой фармацевтической фирмы Knoll Ferdinand Dengel получил очень активный синтетический аналог папаверина D365, который позже стал известен как верапамил (см. рис. 2). В 1963 году Albrecht Fleckenstein открыл механизм действия верапамила, заключающийся в антагонизме кальция. В 1972 году *Schamroth L, Krikler DM, Garrett C* первыми

связали антиаритмическое действие верапамила, с концепцией блокады кальциевых каналов [19]. Верапамил стал первым членом группы биароматических соединений с линкером (БСЛ), который нашёл широкое применение в качестве кардиопротекторного препарата. Возможно, из-за открытия верапамила и его биологических свойств класс БСЛ получил такое широкое распространение впоследствии, поскольку часто дизайн новых соединений осуществлялся с использованием именно его структуры.

Настоящая работа начинает серию обзоров литературы, посвящённых рассмотрению соединений с кардиопротекторной активностью, имеющих БСЛ-структуру. В первой части этой серии, представленной в настоящем обзоре, описываются блокаторы кальциевых каналов как исторически первые кардиопротекторные средства.

Многие ССЗ связаны с «перегрузкой кальцием» в результате аномально повышенного притока кальция через плазматическую мембрану сердечных и гладкомышечных клеток сосудов. Одними из основных путей, по которому внеклеточный кальций поступает в эти клетки, являются потенциалзависимые кальциевые каналы (ПЗКК). ПЗКК разделены на 6 основных категорий, из которых наиболее важными в сердечно-сосудистой системе являются L-(медленные кальциевые каналы) и T-типы (быстрые кальциевые каналы) [20].

Каналы L- и T-типов обнаружены в миокарде, гладкой мускулатуре сосудов. L-каналы инактивируются медленно, через них в клетку проникает большая часть внеклеточного кальция, T-каналы быстро инактивируются, и ток кальция через них незначителен.

Ток ионов  $Ca^{2+}$  через L-каналы формирует плато потенциала действия. 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 каналов препятствует поступлению ионов кальция в клетку и угнетает или полностью блокирует сокращение без существенного влияния на ПД.

Каналы T-типа локализованы в пейсмейкерных областях сердца (САУ, АВ узел и волокна Пуркинье), где они, как считается, вносят вклад в пейсмейкерную активность САУ и АВ-проводимость. Инактивация  $Ca^{2+}$ -каналов T-типа приводит к брадикардии и задержке АВ-проводимости, что подчёркивает важность этого канала в обеспечении нормального сердечного ритма [21–23].

### Блокаторы кальциевых каналов L-типа Верапамил и его подгруппа

Как уже было указано выше, первым представителем семейства блокаторов кальциевых каналов

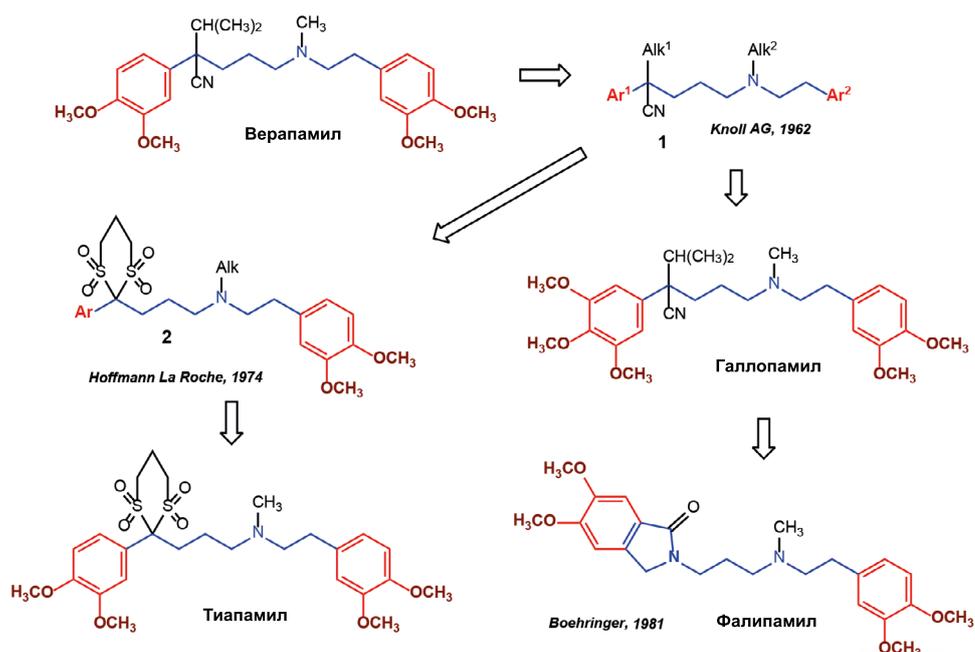


Рис. 3. Разработка производных верапамила  
Fig. 3. Development of verapamil derivatives

был верапамил, открытый в Knoll AG (Германия) при синтезе производных папаверина в конце 1950-х – начале 1960-х годов. Это соединение содержит две 3,4-диметоксифенильные группы, связанные N-содержащим линкером длиной 8 связей. Циано-, изопропильная и N-метильная группы присутствуют в линкере в качестве заместителей. С тех пор и по сей день верапамил успешно применяется в кардиологической практике. Верапамил является блокатором кальциевых каналов L-типа, показанным для лечения ишемической болезни сердца, включая вариантную стенокардию (стенокардию Принцметала), нестабильную стенокардию, хроническую стабильную стенокардию, наджелудочковые тахидиаритмии и гипертонию [24]. Среди показаний к применению верапамила, не утверждённых Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), имеются также следующие: острый коронарный синдром, гипертрофическая кардиомиопатия и идиопатическая желудочковая тахикардия (ЖТ) [25].

Радиолигандный анализ связывания верапамила с различными сайтами связывания кальциевых каналов L-типа (мембраны коры головного мозга крысы) с использованием [<sup>3</sup>H]-нитрендипина (дигидропиридиновый сайт), [<sup>3</sup>H]-верапамила (фенилалкиламинный сайт) и [<sup>3</sup>H]-дилтиазема (бензотиазепиновый сайт) в качестве соответствующих радиолигандов продемонстрировал избирательность верапамила в отношении фенилалкиламинового сайта в сравнении с бензотиазепиновым и особенно с дигидропиридиновыми сайтами (pKi = 8,00 против pKi = 6,39 и pKi < 5,00 (36 %), соответственно) [26].

Несмотря на то, что основным механизмом действия верапамила является его способность блокировать Ca<sup>2+</sup> каналы L-типа, необходимо отметить, что *in vitro* эксперименты показали сродство этого препарата к другим каналам: IC<sub>50</sub> (Nav1.5) = 41,5 μM; IC<sub>50</sub> (hERG) = 0,37 μM; IC<sub>50</sub> (Kv1.7) = 280 μM. Интересно отметить, что, несмотря на тот факт, что верапамил обладает довольно высокой ингибирующей активностью по отношению к hERG (IC<sub>50</sub> = 143 нМ), он не обладает проаритмическим действием [27].

В процессе создания верапамила компанией Knoll AG был получен ряд его аналогов 1, представленных в патенте 1966 г., имеющих такой же азотсодержащий линкер с длиной в 8 связей и различающихся строением ароматических групп и алкильных заместителей в линкере. Все соединения содержали цианогруппу в первом положении линкера (см. рис. 3). Одним из активных аналогов верапамила в этой серии был галлопамил, минимальное отличие которого от верапамила заключалось в наличии дополнительной метоксигруппы в одном из ароматических колец [28]. Как и верапамил, галлопамил имеет высокое сродство к кальциевым каналам L-типа (IC<sub>50</sub> = 17 нМ, клетки НЕК-293) [29].

В различных моделях на животных галлопамил заметно снижает ЖТ и полностью предотвращает ФЖ. Он также значительно снижает систолическое и диастолическое АД, измеренное через 5 минут после инъекции, без заметного влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС) [30]. В сравнении с верапамилем, галлопамил с такой же интенсивностью оказывал влияние на миокард, пейсмейкерную

систему и сосуды. Однако количественно галлопамил был примерно в 5–10 раз эффективнее верапамила [31].

У пациентов с нормальными коронарными артериями интракоронарное введение галлопамила вызывало дозозависимую коронарную вазодилатацию. При пероральном или внутривенном введении галлопамил не оказывает значительного влияния на нормальную или умеренно нарушенную функцию левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца, а также улучшает расслабление и наполнение левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда или гипертрофической кардиомиопатией, что свидетельствует об улучшении диастолической функции левого желудочка. Исследования на пациентах с ишемической болезнью сердца показывают, что пероральное лечение галлопамиллом улучшает регионарную перфузию миокарда и утилизацию жирных кислот [32].

Интересно отметить, что в исследовании *Zucchi R et al.* обнаружен факт ингибирования галлопамиллом связывания рианодина с его низкоаффинным сайтом на рецепторе рианодина [33].

В первой половине 1970-х годов группа исследователей из Hoffman La Roche (Швейцария) запатентовала группу аналогов верапамила **2**, содержащих полностью S окисленный 1,3-дитиановый фрагмент вместо циано- и изопропильных групп прототипа [34]. В серии новых соединений в качестве лидерного соединения был выбран тиапамил, который полностью повторял структуру верапамила за исключением указанной модификации в линкере. Подобно верапамилу, тиапамил дозозависимо ингибировал вызванные кальцием сокращения в изолированных, деполяризованных калием препаратах почечной артерии, коронарной артерии собаки и главной лёгочной артерии кролика [35]. Этот препарат вызывал дозозависимое ингибирование связывания [<sup>3</sup>H] дезметоксиверапамила с мембранами тканей сердца свиней ( $IC_{50} = 250$  нМ) [36].

Тиапамил имеет сходный с верапамиллом спектр действия, но в отличие от него не обладает отрицательной инотропной активностью. Исследования на животных показали, что тиапамил снижает периферическое сопротивление, увеличивает коронарную перфузию и обладает антиаритмическими свойствами [37].

В клинических исследованиях у пациентов с острым инфарктом миокарда тиапамил при внутривенном введении вызывал гемодинамические изменения, приводящие к поддержанию сердечного выброса и увеличению диастолической функции сердца. Антиаритмические свойства тиапамила, по-видимому, выходят за рамки подавления наджелудочковой тахикардии. Также клинические испытания показали, что внутривенное введение тиапамила эффективно предотвращает преждевременные сокращения желудочков и ЖТ [36]. Несмотря на успешные клинические испытания препарата, на рынок он так и не поступил.

Другим активным производным верапамила является фалипамил, открытый в компании Boehringer (Германия) в начале 1980-х годов в рамках программы по созданию специфических лекарств от брадикардии. Разница между структурами фалипамила и верапамила заключается в замене линкерного фрагмента с циано- и изопропильными заместителями на бутиралактамный цикл, сочленённый с соответствующим ароматическим ядром [38]. У анестезированных животных фалипамил вызывал дозозависимую брадикардию. Сравнение его сердечно-сосудистого действия с действием верапамила у анестезированных кошек показало, что фалипамил в большей степени снижает ЧСС, чем АД левого желудочка, тогда как верапамил более активен в снижении АД и сократимости миокарда, чем в снижении ЧСС [39].

Брадикардический эффект фалипамила является результатом снижения скорости диастолической деполяризации и удлинения длительности потенциала действия. Эти эффекты фалипамила объясняются блокадой медленного кальциевого тока, смешанного натриевого/калиевого пейсмейкерного входящего тока и выходящего тока выпрямителя с задержкой [40].

Клинические исследования показали, что фалипамил может использоваться для нормализации синусового ритма у пациентов с синусовой тахикардией различного происхождения, особенно в области интенсивной терапии, при острой ишемической болезни сердца, при анестезии и хирургических вмешательствах. Тем не менее, дальнейшая разработка фалипамила была прекращена [41].

### Гибриды W-7 и верапамила

В 1986 г. American Home Products Corporation получила патенты на группу биароматических соединений **3**, созданных как комбинация блокатора кальциевых каналов верапамила и антагониста кальмодулина W-7 (рис. 4). От верапамила молекулы новой группы получили общую биароматическую структуру, 3,4-диметоксифенэтильный фармакофор и заместители в линкере. От соединения W-7 был использован арилсульфонамидный фармакофор. Соединения предложенной группы обладали антиаритмической активностью на моделях у крыс [42, 43].

Одним из наиболее активных соединений оказалось Wу-47324, которое содержит 3,4-дихлорфенильную группу и линкер с длиной в 10 связей. Это соединение напрямую ингибирует артериальные актинмиозиновые взаимодействия посредством ингибирования фосфорилирования лёгкой цепи миозина в актомиозине. Активность соединения Wу-47324 ( $IC_{50} = 18$  мМ) была выражена более, чем у W-7 ( $IC_{50} = 35$  мМ). Wу-47324 был более эффективен, чем верапамил, в ингибировании опосредованных рецептором сокращений в интактных коронарных или гладких мышцах аорты свиней. Wу-47324 ( $IC_{50} = 16$  мМ) также был более мощным, чем верапамил, ингибитором второй фазы агрегации тромбоцитов человека, индуцированной адреналином [44].

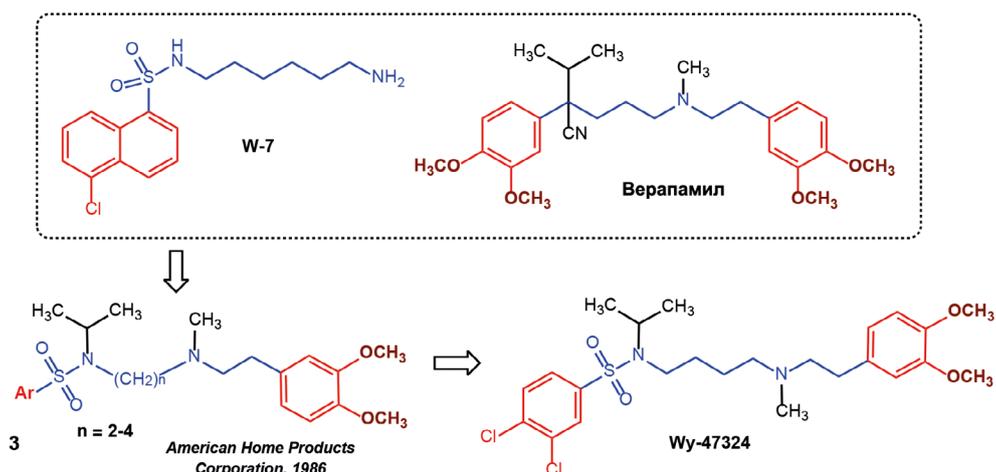


Рис. 4. Конструирование Wy-47324 и его группы  
 Fig. 4. Design of Wy-47324 and its group

### Фантофарон и его аналоги

Группа исследователей из Санофи (Франция) в 1990 году получила патент на группу 4, созданную на основе производных сульфонилбензофурана 5, обладающих коронарной сосудорасширяющей активностью. Соединения группы 4 имеют ароматические и гетероароматические циклы, связанные достаточно длинным линкером, содержащим дополнительное фенильное кольцо и сульфогруппу (рис. 5). Свойства ингибирования транспорта кальция на мембранном уровне у новых соединений были продемонстрированы путём измерения их антагонистического действия в отношении сократительной реакции на индуцированную калием деполяризацию на изолированной аорте крысы. Наилучшие результаты показали соединения, содержащие одну или две метоксигруппы в фенильном

кольце. Тип гетероциклического кольца не оказывает значительного влияния на эффективность молекул, но важным оказалось присутствие изопропильной группы в ортоположении относительно сульфогруппы. Оптимальные значения  $n$  и  $m$  составляли 2–3 [45].

Среди соединений группы 4 в качестве лидеров были выбраны фантофарон с индолизиновым гетероциклом и сходное соединение SR 33805 с индольным гетероциклом. Фантофарон ингибировал  $\text{Ca}^{2+}$ -индуцированные сокращения в препаратах  $\text{K}^+$ -деполяризованной аорты с  $\text{IC}_{50} = 5,6 \text{ нМ}$ , а SR 33805 — с  $\text{IC}_{50} = 37,5 \text{ нМ}$  [46]. Фантофарон более эффективно подавлял сократительные реакции в полосках аорты и воротной вены крыс, чем верапамил и дилтиазем. Отрицательное инотропное действие фантофарона в левом предсердии кролика было менее выражено,

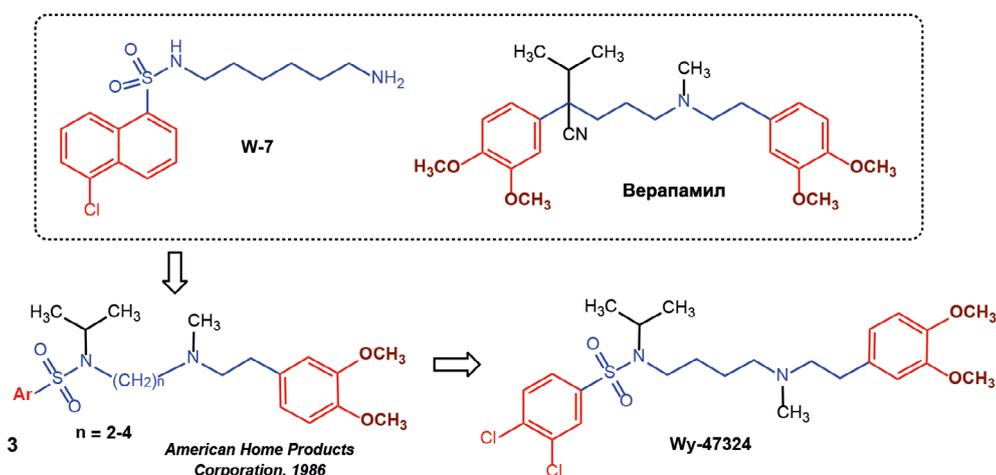


Рис. 5. Конструирование фантофарона и его аналогов  
 Fig. 5. Creation of fantofarone and analogues

чем у верапамила, но более выражено, чем у дилтиазема. Фантофарон был особенно избирательным в отношении гладких мышц сосудов и лишён сильного отрицательного инотропного действия. Отрицательные хронотропные эффекты на спонтанную частоту сокращений правого предсердия кролика у фантофарона были более выражены, чем у верапамила или дилтиазема [47].

Фантофарон значительно улучшал функциональное восстановление после ишемического инсульта в сердце крысы. У анестезированных собак фантофарон вызывал снижение потребления кислорода миокардом в условиях нормальной, но не повышенной ЧСС [48].

SR 33805 уменьшает перегрузку кальцием, вызванную витамином D<sub>3</sub>, и её негативные последствия на сердце крыс (поражения, появляющиеся в ткани, прилегающей к артериям). Кроме того, этот препарат восстанавливает изменения клеток миокарда, вызванных инфарктом, и улучшает конечное систолическое напряжение и фракционное укорочение сердца при инфаркте миокарда *in vivo* [21].

В клинических испытаниях фантофарон был эффективен и безопасен при лечении пациентов с хронической стабильной стенокардией, поскольку препарат продлевал время тренировки без какого-либо влияния на систолическое АД как в покое, так и во время нагрузки [49]. Несмотря на успешную разработку, препарат не применялся в клинической практике.

#### Гибриды верапамил и дилтиазема

В 1988 г *Yamamoto K с соавт.* из Santen Pharmaceutical Co. Ltd. (Япония) описали производные бензотиазолина **6** со свойствами антагонистов кальция (рис. 6). Эти соединения сочетают тиаанилиновый фармакофор дилтиазема, связанный с метоксифенильным кольцом, и биароматическую структуру верапамила. Среди соединений этого ряда лучшими кальций-блокирующими свойствами (блокирование Ca<sup>2+</sup>-индуцированного сокращения K<sup>+</sup>-деполяризованной ткани слепой кишки морской свинки) обладают соединения, содержащие метоксигруппы во втором ароматическом кольце. Лидерное соединение SA2572 с 3,4,5-триметоксифенильным кольцом и линкером с длиной в 9 связей имело IC<sub>50</sub> = 1,3×10<sup>-7</sup> М. Соединение SA2572 показало длительный гипотензивный эффект у крыс со спонтанной гипертензией и предотвращало острую лёгочную тромботическую смерть у мышей [50].

Основываясь на этих данных, те же авторы описали группу 3-оксо-2H-1,4-бензотиазиновых аналогов SA2572 **7**. В этом случае в качестве арильного фармакофора были использованы различные алкоксифенильные группы. В состав линкера был добавлен дополнительный атом кислорода. Все соединения новой серии показали высокую кальций-блокирующую активность (IC<sub>50</sub> < 1 μM; блокирование Ca<sup>2+</sup>-индуцированного сокращения K<sup>+</sup>-деполяризованной ткани слепой кишки

морской свинки). Для дальнейшей разработки было отобрано соединение семотиадил, которое имело самую лучшую кардиоселективность (IC<sub>50</sub> = 0,089 μM). Его энантиомер левосемотиадил был в 7 раз менее активным (IC<sub>50</sub> = 0,6 μM). В качестве ароматического фармакофора в молекуле семотиадила/левосемотиадила была использована бензодиоксолильная группа; длина линкера, соединяющего ароматические группы, составляет 9 связей, как и в соединении SA2572 [51].

Семотиадил и левосемотиадил оказывали антиаритмическое действие у анестезированных крыс, значимо снижая количество общих желудочковых преждевременных сокращений, возникающих во время ишемии, а также частоту реперфузионной фибрилляции желудочков [52]. Большое количество экспериментов *in vivo* указывает на превосходные антиаритмические свойства левосемотиадила при желудочковых аритмиях [21].

Семотиадил проходил клинические исследования в Европе в качестве средства для лечения стенокардии и гипертензии, а также в Японии для лечения аритмий. Левосемотиадил проходил II фазу клинических испытаний для лечения аритмий. Однако эти исследования были прекращены.

В 1995 г. *Campiani G с соавт.* из Института фармакологии Сиены (Италия) предприняли целенаправленную попытку объединить в одной молекуле различные подклассы известных в то время ингибиторов кальциевых каналов L-типа. В частности, они создали соединение Campiani-10d – гибрид верапамила и известного ингибитора кальциевых каналов дилтиазема, используя пирроло[2,1-с][1,4]бензотиазиновое ядро с аналогичными ароматическими фармакофорами и сходным линкером. Значение IC<sub>50</sub> для этого соединения (связывание [<sup>3</sup>H]-нитрендипина с гомогенатом коры головного мозга крысы) составляло 53 нМ. В функциональных исследованиях (предсердия морской свинки) Campiani-10d был эквивалентен по отрицательному инотропному эффекту дилтиазему [53].

*Yamamori T с соавт.* из Shionogi & Co., Ltd. (Япония) в том же 1995 году предложили группу производных дилтиазема, содержащих дополнительный ароматический фармакофор, подобный верапамилу, связанный с основной цепью дилтиазема пиперазинсодержащим линкером. Выбранное лидерное соединение S-2150 содержит ортометоксифенильную группу [54].

В изолированной грудной аорте крысы, предварительно обработанной KCl (18 mM), значение IC<sub>50</sub> для S-2150 составляло 190 нМ, что было аналогично таковому для дилтиазема. В аорте, предварительно обработанной фенилэфрином (0,3 μM), значения IC<sub>50</sub> для S-2150 и дилтиазема составляли 29 нМ > 10 μM, соответственно. Помимо блокирования кальциевых каналов, S-2150 обладал блокирующим действием на α<sub>1</sub>-адренорецепторы. Также S-2150 показал выраженную антигипертензивную активность у крыс [55].

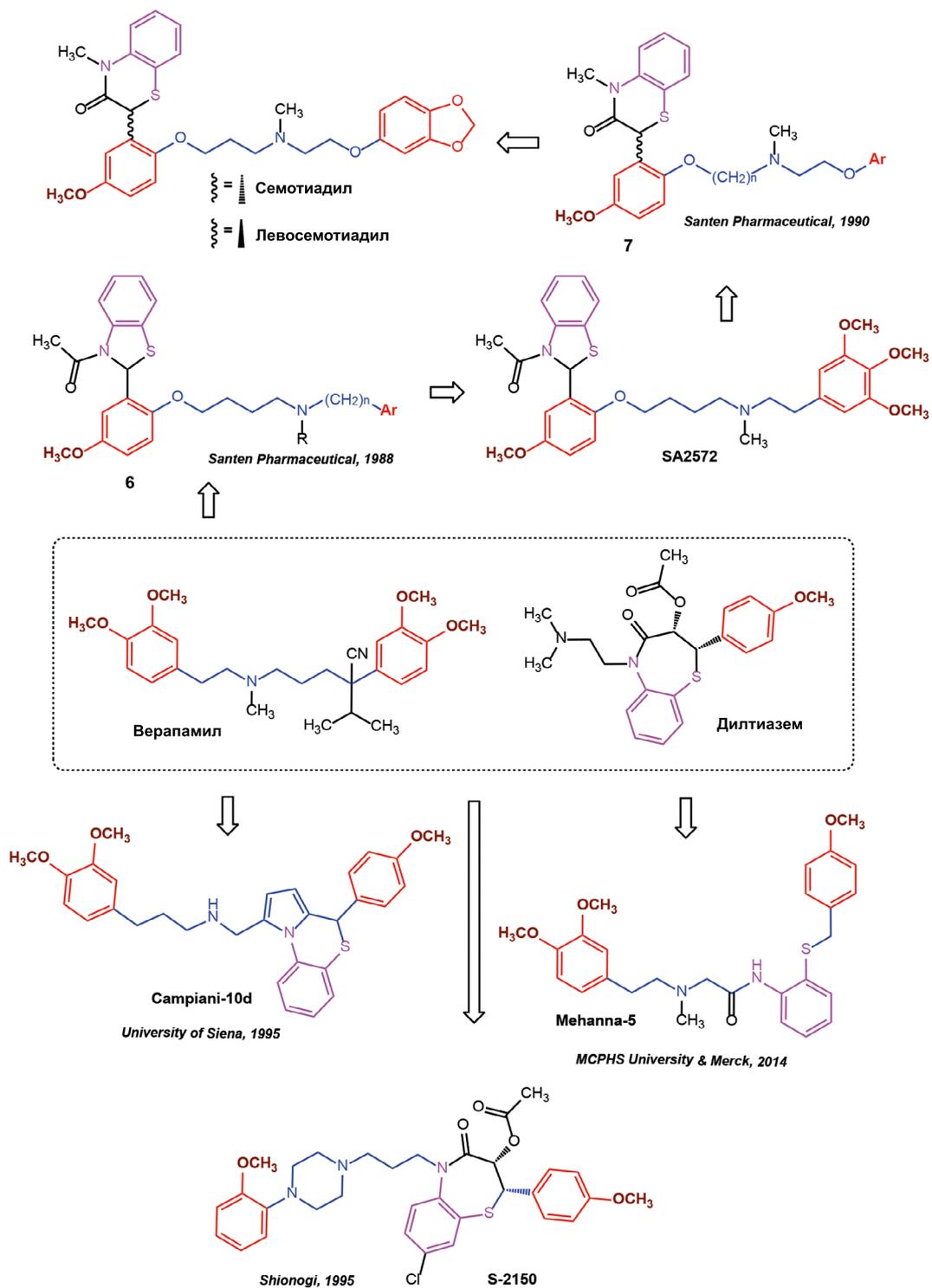


Рис. 6. Дизайн гибридов верапамила и дилтиазема  
 Fig. 6. Design of diltiazem-verapamil hybrids

У анестезированных крыс S-2150 уменьшал размер инфаркта миокарда в той же степени, что и дилтиазем и верапамил. Частота ЖТ и фибрилляций, вызванных 4-минутной окклюзией с последующей реперфузией коронарной артерии, действием S 2150 была снижена почти до нуля. Кроме того, этот препарат также снижал механическую функцию сердца. По сравнению с дилтиаземом S-2150 был менее кардиодепрессивным, но обладал большим сосудорасширяющим действием [56].

У собак с вскрытой грудной клеткой, находящихся под наркозом, препарат S-2150 снижал деятельность миокарда в большей степени по сравнению с дилтиаземом, в то же время вызывал сопоставимый гипотензивный эффект. S-2150 более оперативно улучшал локальное оглушение миокарда, вызванное ишемией и реперфузией, и, в отличие от дилтиазема, этот эффект не сопровождался энергосберегающим действием в ишемизированном/реперфузированном миокарде [57].

Другой вариант комбинации молекул верапамила и дилтиазема был предложен *Mehanna AS et al.* из Университета MCPHS и компании Merck (США, 2014 г). Эти исследователи оставили ортоанилиновый фрагмент дилтиазема, связанный гетероатомами через линкеры с ароматическими фармакофорами своих прототипов. Одно из созданных таким образом соединений – *Mehanna-5* – имело значение  $IC_{50}$  (изолированные полосы аорты крысы в богатой калием среде Кребса)  $3,72 \mu M$ , что оказалось ниже, чем у прототипов верапамила ( $0,45 \mu M$ ) и дилтиазема ( $0,26 \mu M$ ) [58].

### АН-1058

В 1999 г. *Hashimoto K с соавт.* из *Ajinomoto Co Inc.* (Япония) запатентовали группу блокаторов  $Ca^{2+}$  каналов L-типа, созданную на основе противоаллергического препарата ципрогептадин, который, как сообщалось, обладал свойством блокировать  $Ca^{2+}$  каналы (рис. 7). Наиболее перспективное соединение АН-1058 содержит структуру ципрогептадина, связанную этеновым мостиком со вторым ароматическим фармакофором – метокситрофенильным кольцом [59].

В кардиомиоцитах морских свинок АН-1058 эффективно подавлял токи  $Ca^{2+}$ -канала L-типа, не влияя

на другие ионные каналы или токи ионного обмена. В мембранах коры головного мозга крыс АН-1058 связывается преимущественно с  $Ca^{2+}$ -каналами L-типа в сайтах связывания фенилалкиламина ( $IC_{50} = 27,4 \text{ нМ}$ ) и бензотиазепина ( $IC_{50} = 60,9 \text{ нМ}$ ). В препаратах изолированных сердец собак АН-1058 оказывал отрицательный инотропный, дромотропный, хронотропный и слабый коронарный вазодилаторный эффект. У собак, которым вводили галотан, это соединение подавляло сократимость желудочков и снижало АД и сердечный выброс. У собак, находящихся в сознании, внутривенное введение АН-1058 снижало систолическое АД и максимальную скорость подъёма давления в левом желудочке, а также дозозависимо увеличивало ЧСС. Препарат не влиял на диастолическое АД, что существенно отличается от сердечно-сосудистых свойств хорошо известных блокаторов  $Ca^{2+}$ -каналов верапамила и дилтиазема [60].

### Заключение по блокаторам $Ca^{2+}$ -каналов L-типа

Блокаторы  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа широко представлены среди БСЛ, что, вероятно, обусловлено в некоторой степени строением молекулы верапамила, который является родоначальником этой группы. Обобщённая фармакофорная модель блокаторов тока  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа содержит следующие элементы (рис. 8). Две ароматические группы в большинстве соединений содержат по две метоксигруппы, хотя встречаются и соединения с другим числом метоксигрупп, с атомами галогена или сопряжёнными кольцами. Линкер, который связывает арильные фармакофоры, имеет длину 8–12 связей и содержит центральный атом азота, обычно замещённый метильной группой, два алифатических мостика и липофильную область, которая может являться объёмной алкильной группой или кольцом. В линкере также присутствует группа с гетероатомом, содержащим пару электронов (CN,  $SO_2$ , CO) вблизи липофильной области. Иногда линкер содержит дополнительное ароматическое кольцо или гетероатом, а липофильная область может быть частью заместителя в одном из ароматических ядер.

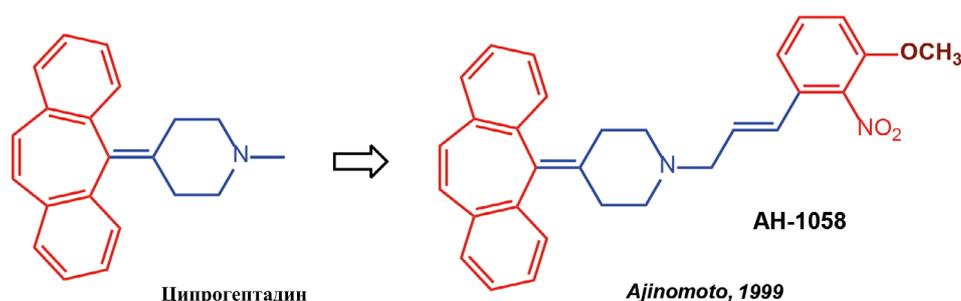


Рис. 7. Дизайн соединения АН-1058  
 Fig. 7. Design of AN-1058

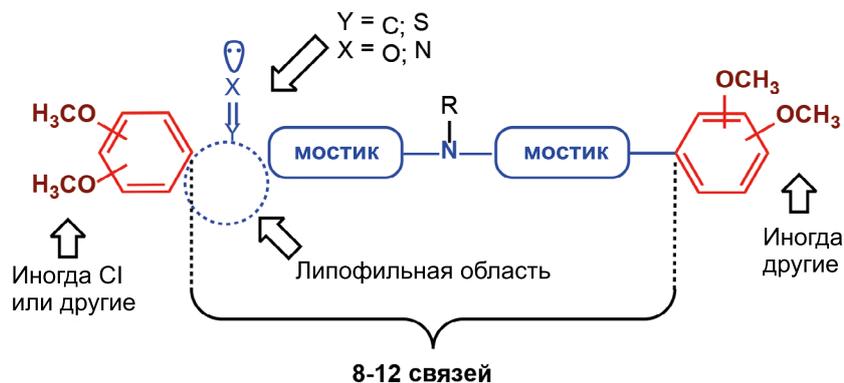


Рис. 8. Модель блокаторов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа  
 Fig. 8. L-type  $\text{Ca}^{2+}$  current blockers model

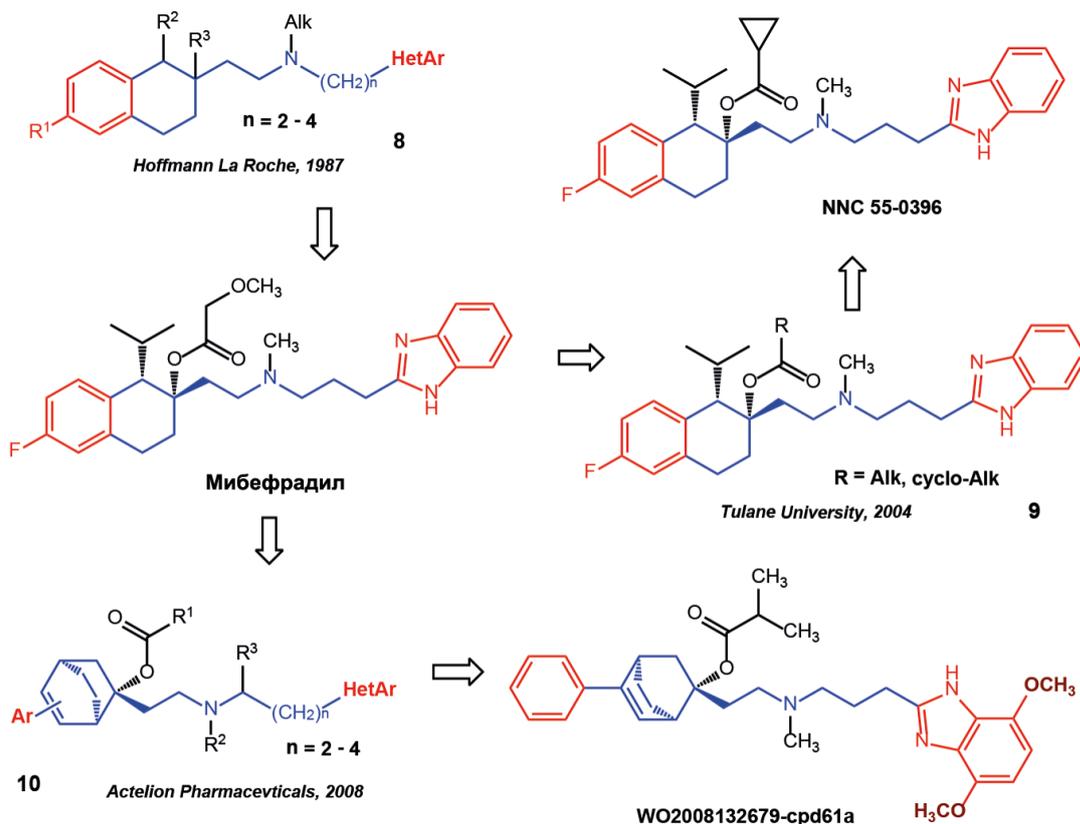


Рис. 9. Мибефрадил и его аналоги  
 Fig. 9. Development of mibefradil and analogues

### Смешанные блокаторы $Ca^{2+}$ -каналов L-типа и T-типа Мибефрадил и аналоги

В 1987 году компания Hoffmann-La Roche Inc. запатентовала группу БСЛ **8**, созданную на основе известных в то время антагонистов кальция. В соединениях новой группы один ароматический фармакофор был присоединён к насыщенному циклогексановому кольцу, а в качестве второго ароматического фармакофора использовали гетероциклические ядра. Структура линкера напоминает таковую для верапамила: замещённый атом азота также расположен в его центральной части, кроме того, линкер содержит аналогичные заместители (рис. 9).

По результатам первичного скрининга (связывание [ $^3H$ ]-дезметоксиверапамила *in vivo*) в качестве лидерного соединения был выбран мибефрадил ( $IC_{50} = 1,3 \cdot 10^{-7} M$ ), содержащий в качестве ароматических групп фторбензол и бензимидазол. В линкере длиной в 9 связей имеется аналогичная верапамилу изопропильная группа и метоксиацетатный фрагмент, напоминающий нитрильную группу [61]. Было установлено, что мибефрадил в три раза эффективнее блокирует  $I_{CaT}$  в сравнении  $I_{CaL}$  в миоцитах желудочков морских свинок [62] и в 30 раз сильнее в клетках желудочков крыс [63]. В ряде исследований на животных мибефрадил продемонстрировал антиаритмическое и антиангинальное действие при ишемии и реперфузии [21].

Эффективность, безопасность и переносимость мибефрадила при лечении стенокардии была подтверждена в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с параллельным дизайном, а также в сравнительных исследованиях с дилтиаземом и амлодипином, обычно назначаемыми при стенокардии [64].

Мибефрадил был одобрен FDA в 1997 году в качестве препарата для лечения гипертонии и стенокардии. Однако уже в 1998 году он был снят с продажи из-за лекарственного взаимодействия, которое привело к различным побочным эффектам. Было показано, что мибефрадил ингибирует цитохром P-4503A4 и 2D6 – ферменты, используемые для метаболизма ряда терапевтических агентов.

В 2004 году *Huang L соавт.* из Tulane University (Луизиана, США) получили группу производных мибефрадила **9**, отличающихся наличием ацетильных заместителей вместо метоксиацетильной группы в циклогексановом кольце. Эта модификация была сделана для предотвращения внутриклеточного гидролиза, присущего мибефрадилу. Наиболее стабильным аналогом оказался NNC 55-0396 с циклопропанкарбоксилатной группой. Значение  $IC_{50}$  для NNC 55-0396 по отношению к рекомбинантным каналам  $\alpha_1G$  T-типа (Cav3.1) в клетках эмбриональной почки человека (НЕК-293) составляла 7  $\mu M$ , тогда как 100  $\mu M$  NNC 55-0396 не оказывали заметного воздействия на каналы, активируемые

высоким напряжением в клетках INS-1 [65, 66]. Позже было показано, что NNC 55 0396 дозозависимо уменьшал амплитуду  $K^+$ -тока с  $IC_{50}$  0,080  $\mu M$  [67]. *Matsuda S с соавт.* продемонстрировали, что NNC 55-0396 способен уменьшать окклюзию средней мозговой артерии и повреждение головного мозга, вызванное реперфузией [68].

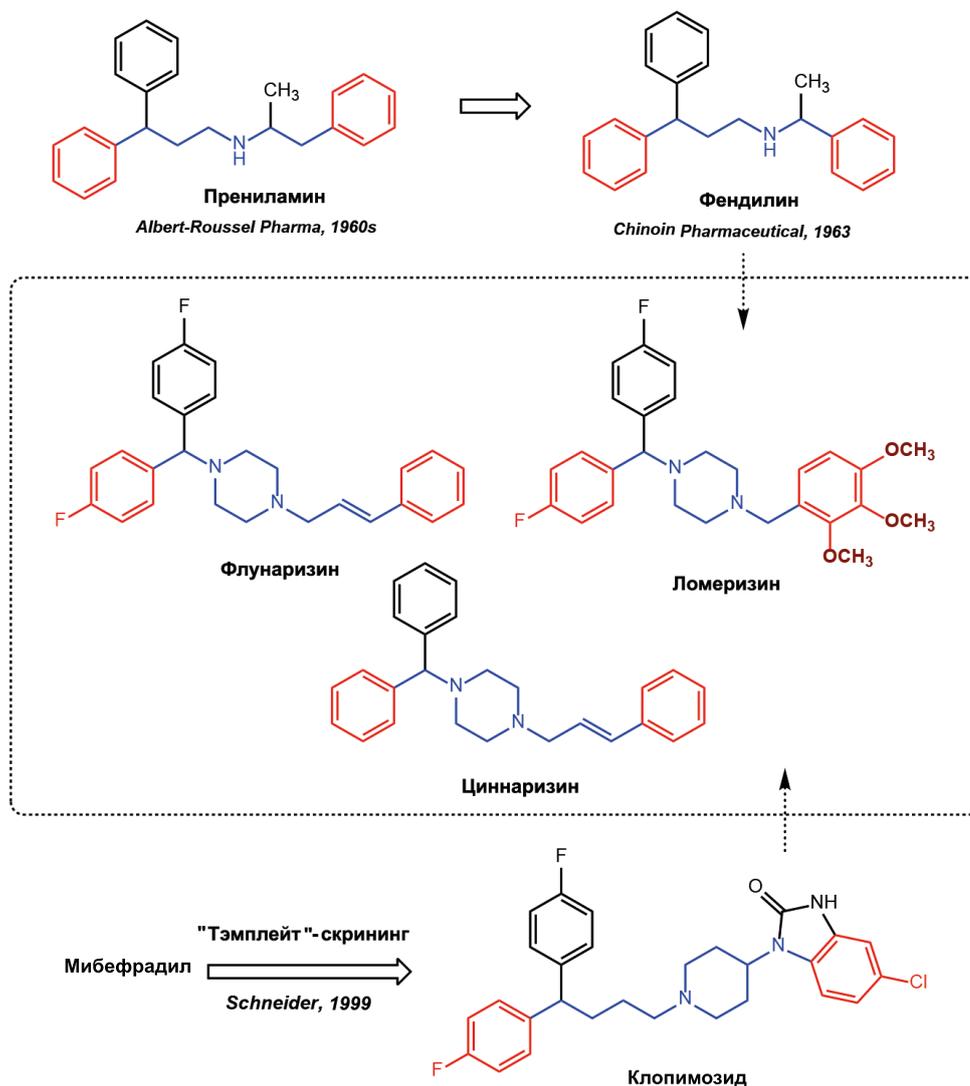
Группа производных мибефрадила **10** была запатентована Actelion Pharmaceuticals Ltd. (Швейцария) в 2008 году. В отличие от прототипа ароматическое кольцо в новых соединениях было отделено от циклоалканового фрагмента одной связью, а циклогексановый фрагмент был заменен на бицикло [2.2.2] окт-2-ен. В качестве второго ароматического фармакофора использовались различные гетероциклы. Кроме того, варьировались заместители в линкере и в ацильной группе. Было обнаружено, что соединения новой серии обладают блокирующей активностью в отношении кальциевых каналов как T-, так и L-типа. Одним из наиболее активных соединений являлось WO2008132679-cpd61a с  $IC_{50}$  ( $Ca^{2+}$ -каналы T-типа) = 571 нМ (клетки НЕК-293). Значение  $IC_{50}$  для кальциевых каналов L-типа для этого соединения не превышало 10  $\mu M$ . WO2008132679-cpd61a содержит диметоксибензимидазольную и фенильную ароматические группы, а ацильная группа представлена изобутилатом; длина линкера составляет 11 связей [69].

### Производные прениламина

Поиск новых синтетических анальгетиков в компании Albert-Roussel Pharma GmbH в 1960-х годах привёл к получению производных дифенилпропиламина. Lindner и Kochsiek с соавт. сообщили о новом терапевтическом действии одного из представителей этой группы. Было показано, что соединение прениламин является коронарным дилататором пролонгированного действия. Это соединение представляет собой БСЛ с двумя фенильными группами, связанными азотсодержащим линкером из 7 связей с дополнительным фенильным кольцом в его структуре (рис. 10) [70].

Прениламин оказался блокатором медленных  $Ca^{2+}$ -каналов. Он блокирует  $Ca^{2+}$ -каналы L-типа с  $IC_{50} = 1,25 \mu M$  (кардиомиоциты морской свинки, пэтч-кламп метод) [71]. Этот препарат использовался для лечения пациентов со стенокардией и был одним из первых в новом классе препаратов, представленных на европейском и неамериканском рынках в начале 1960 года компанией Hoechst AG (Германия). К сожалению, это также первый препарат, который был снят с продажи в 1988 году из-за его способности вызывать серьёзные проаритмии, связанные с удлинением интервала QT [72].

Как прямое производное прениламина *Harsanyi с соавт.* из Chinoin Pharmaceutival and Chemical Works (Венгрия) в 1963 г. синтезировали фендилин, который отличается от прототипа укорочением длины линкера на одну метиленовую группу [70].  $IC_{50}$  фендилина составляла



**Рис. 10.** Разработка производных прениламина  
**Fig. 10.** Development of prenylamine derivatives

17  $\mu\text{M}$  по отношению к  $\text{Ca}^{2+}$ -каналам L-типа желудочковых миоцитах морских свинок (пэтчкランプ метод) [73].

Фендили́н применяли как антиангинальное средство для лечения ишемической болезни сердца. Он является типичным антагонистом кальция, а также имеет антагонистическое действие по отношению к кальмодулину. Это выявляется по его ингибированию трансмембранного кальциевого тока, расслаблению гладких мышц, отрицательному инотропизму, кардиопротекции и ингибированию кальмодулинактивируемой киназы лёгкой цепи миозина и фосфодиэстеразы. Антиангинальная и противоишемическая эффективность фендили́на была доказана в нескольких плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях. Фендили́н одобрен FDA, хотя в настоящее время в клинике не применяется [74, 75].

Прениламин и фендили́н послужили базовыми

молекулами для создания на их структурах смешанных блокаторов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-/T-типа.

*Schneider G с соавт.* (1999, Hoffmann-La Roche) использовали модель, основанную на структуре мибефрадила, для виртуального скрининга соединений из базы данных Roche. С помощью этого метода в качестве мощного блокатора кальциевых каналов T-типа был идентифицирован клопимозид [76]. Кардиопротекторная эффективность клопимозиды не исследовалась, однако этот тип активности был подтверждён у ряда его структурных аналогов, таких как флунаризин, ломеризин и циннаризин. Перечисленные препараты из группы дифенилалкиламинов разработаны как аналоги прениламина и фендили́на.

Циннаризин – это антигистаминное средство и блокатор кальциевых каналов, разработанный Janssen Pharmaceutica в 1950–1960-х годах. Он подавляет арит-

мию, вызванную ишемией у крыс [77]. Флунаризин был открыт как производное циннаризина в Janssen Pharmaceutica в 1968 году как антагонист кальция. Его использовали для лечения мигрени. Было показано, что флунаризин блокирует кальциевые каналы L- и T-типа со значениями 3,3–11  $\mu\text{M}$  [78].

На животных моделях синдрома удлинённого интервала QT, индуцированного лекарственными средствами, флунаризин подавлял и предотвращал появление зависимого от ранней постдеполяризации TdP (torsade de pointes) и был более эффективным по сравнению с низолдипином, более селективным блокатором  $I_{\text{CaL}}$ . Антиаритмическая активность флунаризина связана с уменьшением вариабельности продолжительности реполяризации между сердечными сокращениями. У интактных животных, включая собак с хронической АВ-блокадой, флунаризин был эффективен против ЖТ вызванной убаином или катехоламинами задержкой после деполяризации [79]. Интересно отметить, что флунаризин продемонстрировал сильное ингибирующее действие на калиевые каналы, в том числе  $I_{\text{Kr}}$  ( $\text{IC}_{50} = 5,7 \text{ нМ}$ ; клетки СНО) [80].

Ломеризин является дифенилпиперазиновым блокатором кальциевых каналов L- и T-типа. Он был разработан как потенциальное средство для селективного улучшения глазного или цереброваскулярного кровообращения с минимальными побочными эффектами в

сердечно-сосудистой системе и используется в качестве лекарства от мигрени. Ломеризин избирательно расслабляет гладкомышечные клетки, подавляя опосредованный L-каналами приток  $\text{Ca}^{2+}$ , тем самым снижая тонус и увеличивая кровоток в сосудах головного мозга [81].

#### Вывод по смешанным блокаторам $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа и T-типа

Блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов T-типа в меньшей степени представлены в группе кардиопротекторных средств, чем блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа. В ряду БСЛ содержится всего несколько групп соединений, относящихся к блокаторам  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов T-типа, однако все эти вещества чаще всего имеют довольно высокое сродство к  $\text{Ca}^{2+}$ -каналу L-типа, вероятно, из-за сходства этих биологических мишеней. Этот факт может объяснить соответствие большинства этих БСЛ обобщённой фармакофорной модели для блокаторов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа (см. рис. 8). В ряду смешанных блокаторов  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L- и T-типа в ароматических заместителях реже присутствуют метоксигруппы и чаще используется атом фтора. Согласно результатам «тэмплейт»-скрининга, который выявил клопимозид-подобные блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов T-типа, можно предположить, что липофильная область с XY-группой из модели на рис. 8 может имитироваться с помощью дополнительного арильного заместителя.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мокров Григорий Владимирович**  
Автор, ответственный за переписку

e-mail: g.mokrov@gmail.com

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

SPIN-код: 8755-7666

к. х. н., в. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

**Mokrov Grigory Vladimirovich**  
Corresponding author

e-mail: g.mokrov@gmail.com

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

SPIN code: 8755-7666

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

## Список литературы / References

1. World Health Organization: Cardiovascular diseases (CVDs). Published 2021. Accessed October 12, 2021. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Shaito A, Thuan DTB, Phu HT, et al. Herbal Medicine for Cardiovascular Diseases: Efficacy, Mechanisms, and Safety. *Front Pharmacol.* 2020;11:422. DOI: 10.3389/FPHAR.2020.00422.
3. Nánási PP, Pueyo E, Virág L. Editorial: Perspectives of Antiarrhythmic Drug Therapy: Disappointing Past, Current Efforts, and Faint Hopes. *Front Pharmacol.* 2020;11:1116. DOI:10.3389/FPHAR.2020.01116.
4. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, et al. Multitarget Strategies to Reduce Myo-cardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):89–99. DOI: 10.1016/J.JACC.2018.09.086.
5. Budillon A, Bruzzese F, Gennaro EDI, Caraglia M. Multiple-Target Drugs: Inhibitors of Heat Shock Protein 90 and of Histone Deacetylase. *Curr Drug Targets.* 2005;6(3):337–351. DOI: 10.2174/1389450053765905.

6. Nattel S, Carlsson L. Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(12):1034–1049. DOI: 10.1038/nrd2112.
7. Barman M. Proarrhythmic Effects Of Antiarrhythmic Drugs: Case Study Of Flecainide Induced Ventricular Arrhythmias During Treatment Of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2015;8(4):1091. DOI:10.4022/JAFIB.1091.
8. Polak S, Pugsley MK, Stockbridge N, Garnett C, Wiśniowska B. Early Drug Discovery Prediction of Proarrhythmia Potential and Its Covariates. *AAPS J.* 2015;17(4):1025. DOI: 10.1208/S12248-015-9773-1.
9. Song Lv, Zhang Ze-Fu, Hu Liang-Kun, et al. Curcumin, a MultiIon Channel Blocker That Preferentially Blocks Late  $\text{Na}^+$  Current and Prevents I/R-Induced Arrhythmias. *Front Physiol.* 2020;11:978. DOI: 10.3389/FPHYS.2020.00978.
10. Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Bøtker HE, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 2017;113(6):564–585. DOI: 10.1093/cvr/cvx049.
11. Der Sarkissian S, Aceros H, Williams PM, Scalabrini C, Borie M, Noiseux N. Heat shock protein 90 inhibition and multi-target approach to

maximize cardioprotection in ischaemic injury. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(15):3378–3388. DOI: 10.1111/BPH.15075.

12. Mirams GR, Cui Y, Sher A, et al. Simulation of multiple ion channel block provides improved early prediction of compounds' clinical torsadogenic risk. *Cardiovasc Res.* 2011;91(1):53–61. DOI:10.1093/cvr/cvr044.

13. Martin RL, McDermott JS, Salmen HJ, Palmatier J, Cox BF, Gintant GA. The utility of hERG and repolarization assays in evaluating delayed cardiac repolarization: influence of multi-channel block. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43(3):369–379. DOI: 10.1097/00005344-200403000-00007.

14. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res.* 1997;35(1):13–29. DOI: 10.1016/S0008-6363(97)00114-4.

15. Thollon C, Bedut S, Villeneuve N, et al. Use-dependent inhibition of hHCN4 by ivabradine and relationship with reduction in pacemaker activity. *Br J Pharmacol.* 2007;150(1):37–46. DOI: 10.1038/SJ.BJP.0706940.

16. Olawi N, Krüger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(3):189–201. DOI: 10.1111/BCPT.13248.

17. Sakussov jun WW. Über die Wirkung des Papaverins und des Narkotins auf das Herz. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1929;144(5):331–340. DOI: 10.1007/BF01865360.

18. Whipple GH. Papaverine as an Antiarrhythmic Agent. *Angiology.* 1977;28(11):737–749. DOI: 10.1177/000331977702801102.

19. Schamroth L, Krikler DM, Garrett C. Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. *Br Med J.* 1972;1(5801):660–662. DOI: 10.1136/bmj.1.5801.660.

20. Bean BP. Classes of calcium channels in vertebrate cells. *Annu Rev Physiol.* 1989;51:367–384. DOI: 10.1146/ANNUREV.PH.51.030189.002055.

21. Szentandrássy N, Nagy D, Hegyi B, Magyar J, Banyasz T, Nanasi PP. Class IV anti-arrhythmic agents: new compounds using an old strategy. *Curr Pharm Des.* 2015;21(8):977–1010. DOI: 10.2174/1381612820666141029105910.

22. Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Front Pharmacol.* 2017;8:286. DOI: 10.3389/FPHAR.2017.00286.

23. Njegie A, Wilson C, Cartwright EJ. Targeting Ca<sup>2+</sup> Handling Proteins for the Treatment of Heart Failure and Arrhythmias. *Front Physiol.* 2020;11:1068. DOI: 10.3389/FPHYS.2020.101068.

24. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med.* 2004;116(1):35–43. DOI: 10.1016/J.AMJMED.2003.08.027.

25. Fahie S, Cassagnol M. Verapamil. In: *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; StatPearls Publishing; 2021.* Accessed October 27, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538495/>

26. Fermi B, Ramirez DS, Sun S, et al. L-type calcium channel antagonism – Translation from *in vitro* to *in vivo*. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2017;84:86–92. DOI: 10.1016/J.VASCN.2016.11.002.

27. Wiśniowska B, Mendyk A, Fijorek K, Glinka A, Polak S. 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.

28. Dengel F. US Patent 3261859. Published online 1966.

29. Balasubramanian B, Imredy JP, Kim D, Penniman J, Lagrutta A, Salata JJ. Optimization of Cav1.2 screening with an automated planar patch clamp platform. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2009;59(2):62–72. DOI: 10.1016/J.VASCN.2009.02.002.

30. Kirchengast M, Hergenröder S. Reperfusion arrhythmias in closed-chest rats: the effect of myocardial noradrenaline depletion and Ca<sup>2+</sup>-antagonism. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991;18(4):217–221. DOI: 10.1111/J.1440-1681.1991.TB01434.x

31. Fleckenstein-Grün G. Gallopamil: cardiovascular scope of action of a highly specific calcium antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 7:S1–S10. DOI: 10.1097/00005344-199200207-00002.

32. Brogden RN, Benfield P. Gallopamil. *Drugs.* 2012;47(1):93–115. DOI: 10.2165/00003495-199447010-00007.

33. Zucchi R, Ronca-Testoni S, Yu G, Galbani P, Ronca G, Mariani M. Interaction between gallopamil and cardiac ryanodine receptors. *Br J Pharmacol.* 1995;114(1):85–92. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb14909.x.

34. Ramuz H. DE Patent 2460593 A1. Published online 1975. Accessed October 27, 2021. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/004429892/publication/DE2460593A1?q=DE2460593A1>

35. Eigenmann R, Blaber L, Nakamura K, Thorens S, Haeusler G. Tiapamil, a new calcium antagonist. I. Demonstration of calcium antagonistic activity and related studies. *Arzneimittelforschung.* 1981;31(9):1393–1401. Accessed October 27, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7197945/>

36. Hoick M, Osterrieder W. Tiapamil. *Cardiovasc Drug Rev.* 1987;5(1):77–94. DOI: 10.1111/j.1527-3466.1987.tb00503.x.

37. Khurmi NS, Robinson CW, O'Hara MJ, Raftery EB. Tiapamil, a new calcium channel blocking agent for the treatment of effort induced chronic stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30(4):387–392. DOI: 10.1007/BF00607949.

38. Reiffen M, Eberlein W, Mueller P, et al. Specific bradycardic agents. 1. Chemistry, pharmacology, and structure-activity relationships of substituted benzazepinones, a new class of compounds exerting antiischemic properties. *J Med Chem.* 1990;33(5):1496–1504. DOI: 10.1021/JM00167A033.

39. Dämmgen J, Kadatz R, Diederer W. Cardiovascular actions of 5,6-dimethoxy-2-(3-[(alpha-(3,4-dimethoxy) phenylethyl)-methylamino] propyl) phthalimidine (AQ-A 39), a specific bradycardic agent. *Arzneimittelforschung.* 1981;31(4):666–670. Accessed October 27, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7195712/>

40. Boucher M, Chassaing C, Chapuy E. Cardiac electrophysiological effects of falipamil in the conscious dog: comparison with alinidine. *Eur J Pharmacol.* 1996;306(1-3):93–98. DOI: 10.1016/0014-2999(96)00178-1.

41. Kobinger W, Lillie C. Falipamil (AQ-A 39) and UL-FS 49. *Cardiovasc Drug Rev.* 1988;6(1):35–53. DOI: 10.1111/j.1527-3466.1988.tb00371.x.

42. Buzby GC. UK Patent 2159815. Published online 1985. Accessed October 27, 2021. <https://patentimages.storage.googleapis.com/86/00/ae/8838fcedca5d89/GB2159815A.pdf>

43. Buzby GC. US Patent 4587360. Published online 1986. Accessed October 27, 2021. <https://patentimages.storage.googleapis.com/77/f9/99/8b097c1ad12b48/US4587360.pdf>

44. Silver PJ, Fenichel R, Wendt RL. Structural variants of verapamil and W-7 with combined Ca<sup>2+</sup> entry blockade/myosin phosphorylation inhibitory mechanisms. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;11(3):299–307. DOI: 10.1097/00005344-198803000-00006.

45. Gubin J, Chatelain P, Descamps M, et al. US Patent 4957925. Published online 1990.

46. Gubin J, Vogelae H de, Inion H, et al. Novel heterocyclic analogs of the new potent class of calcium entry blockers: 1-[[4-(aminoalkoxy)phenyl] sulfonyl]indolizines. *J Med Chem.* 1993;36(10):1425–1433. DOI: 10.1021/jm00062a015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1700816/>

47. Polster P, Christophe B, Van Damme M, Houlliche A, Chatelain P. SR 33557, a novel calcium entry blocker. I. In vitro isolated tissue studies. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;255(2):593–599. Accessed October 27, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1700816/>

48. Hodeige D, Chatelain P, Manning A. Fantofarone (SR 33557): Effects on Myocardial Oxygen Consumption and Coronary Blood Flow. *Pharmacology.* 1994;48(1):49–55. DOI: 10.1159/000139161.

49. Glasser SP, Singh SN, Humen DP. Safety and Efficacy of Monotherapy with Fantofarone, a Novel Calcium Channel Antagonist, in Patients with Chronic Stable Angina Pectoris. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(1):53–57. DOI: 10.1177/009127009703700109.

50. Yamamoto K, Fujita M, Tabashi K, et al. Novel calcium antagonists. Synthesis and structure-activity relationship studies of benzothiazoline derivatives. *J Med Chem.* 1988;31(5):919–930. DOI: 10.1021/jm00400a006.

51. Fujita M, Ito S, Ota A, et al. Synthesis and calcium ion antagonistic activity of 2-[2-[(aminoalkyl)oxy]-5-methoxyphenyl]-3,4-dihydro-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzothiazines. *J Med Chem.* 1990;33(7):1898–1905. DOI: 10.1021/jm00169a011.

52. Fukuchi M, Uematsu T, Nagashima S, Nakashima M. Antiarrhythmic effects of a benzothiazine derivative (SD-3211) and its stereoisomer (SA3212) in anaesthetized rats and isolated perfused rat hearts compared with bepridil. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1990;341(6):557–564. DOI: 10.1007/BF00171737.

53. Campiani G, Garofalo A, Fiorini I, et al. Pyrrolo[2,1-c][1,4] benzothiazines: Synthesis, Structure-Activity Relationships, Molecular Modeling Studies, and Cardiovascular Activity. *J Med Chem.* 1995;38(22):4393–4410. DOI: 10.1021/jm00022a005.

54. Yamamori T, Harada H, Sakai K, Iwaki K, Matsunaga K. US Patent 5462936. Published online 1995. Accessed October 28, 2021. <https://patentimages.storage.googleapis.com/3d/7f/f6/315ea70560c8d5/US5462936.pdf>

55. Kawakami M, Matsumura S, Shimamura T, et al. Pharmacological studies on a new antihypertensive agent, S-2150, a benzothiazepine derivative: 2. Hypotensive effects in normotensive and hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;28(5):695–702. DOI: 10.1097/00005344-199611000-00013.

56. Masui M, Funakawa S, Uno O, et al. Pharmacological studies on a new antihypertensive agent, S-2150, a benzothiazepine derivative: 1. Antinecrotic and antiarrhythmic effects in reperfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;28(4):526–532. DOI: 10.1097/00005344-199610000-00008.

57. Kimoto S, Haruna M, Matsuura E, et al. Pharmacological studies on a new antihypertensive agent, S-2150, a benzothiazepine derivative: 3. Hypotensive and antimyocardial-stunning effects in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;29(2):180–187. DOI: 10.1097/00005344-199702000-00005.

58. Mehanna AS, Maher TJ, Grongsaard PP. Design, Synthesis and Calcium Channel Blocking Activity of Diltiazem-Verapamil Hybrid Molecules. *Med chem.* 2014;4(10):704–703. DOI: 10.4172/2161-0444.1000216.

59. Takahara A, Uneyama T, Yoshimoto R, Sugiyama A, Hashimoto K. JP Patent 11228412. Published online 1999.

60. Takahara A, Sugiyama A, Yoshimoto R, Hashimoto K. AH-1058: a novel cardioselective Ca<sup>2+</sup> channel blocker. *Cardiovasc Drug Rev.* 2001;19(4):279–296. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2001.tb00071.x.
61. Branca Q, Jaunin R, Mirki HP, Ramuz H. US Patent 4808605. Published online 1989.
62. Emanuel K, Mackiewicz U, Pytkowski B, Lewartowski B. Effects of mibefradil, a blocker of T-type Ca<sup>2+</sup> channels, in single myocytes and intact muscle of guinea-pig heart. *J Physiol Pharmacol.* 1998;49(4):577–590. Accessed October 28, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069698/>
63. Leuranguer V, Mangoni ME, Nargeot J, Richard S. Inhibition of T-type and L-type calcium channels by mibefradil: Physiologic and pharmacologic bases of cardiovascular effects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;37(6):649–661. DOI: 10.1097/00005344-200106000-00002.
64. Massie BM. Mibefradil, a T-Type Channel-Selective Calcium Antagonist Clinical Trials in Chronic Stable Angina Pectoris. *Am J Hypertens.* 1998;11(4 Pt 3):95S–102S. DOI: 10.1016/S0895-7061(98)00006-5.
65. Li M, Hansen JB, Huang L, Keyser BM, Taylor JT. Towards selective antagonists of T-type calcium channels: design, characterization and potential applications of NNC 55-0396. *Cardiovasc Drug Rev.* 2005;23(2):173–196. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2005.tb00164.x.
66. Huang L, Keyser BM, Tagmose TM, et al. NNC 55-0396 [(1S,2S)-2-(2-(N-[(3-Benzimidazol-2-yl)propyl]-N-methylamino)ethyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthyl cyclopropanecarboxylate dihydrochloride]: A New Selective Inhibitor of T-Type Calcium Channels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309(1):193–199. DOI: 10.1124/jpet.103.060814.
67. Son YK, Hong DH, Li H, et al. The Ca<sup>2+</sup> channel inhibitor NNC 55-0396 inhibits voltage-dependent K<sup>+</sup> channels in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci.* 2014;125(3):312–319. DOI: 10.1254/jphs.14054fp.
68. Matsuda S, Nishikawa H, Fukatsu A, et al. NNC 55-0396, a T-type calcium channel blocker, protects against the brain injury induced by middle cerebral artery occlusion and reperfusion in mice. *J Pharmacol Sci.* 2019;140(2):193–196. DOI: 10.1016/J.JPHS.2019.02.002.
69. Hilpert K, Hubler F, Renneberg D. WO Patent 2008132679A1. Published online 2008.
70. Harsányi K, Korbonits D, Kiss P. Diphenylpropylamine Derivatives. I. N-Substituted 3,3-Diphenylpropylamines. *J Med Chem.* 1964;7(5):623–625. DOI: 10.1021/jm00335a011.
71. Wiśniowska B, Mendyk A, Fijorek K, Glinka A, Polak S. 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.
72. Shah RR, Stonier PD. Withdrawal of prenylamine: perspectives on pharmacological, clinical and regulatory outcomes following the first QT-related casualty. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(8):475–493. DOI: 10.1177/2042098618780854.
73. Tripathi O, Schreiber W, Tritthart HA. Fendiline inhibits L-type calcium channels in guinea-pig ventricular myocytes: a whole-cell patch-clamp study. *Br J Pharmacol.* 1993;108(4):865–859. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13479.x.
74. Cho K jin, van der Hoeven D, Hancock JF. Inhibitors of K-Ras Plasma Membrane Localization. *Enzymes.* 2013;33 Pt A:249–265. DOI: 10.1016/B978-0-12-416749-0.00011-7.
75. Bayer B, Mannhold R. Fendiline: a review of its basic pharmacological and clinical properties. *Pharmatherapeutica.* 1987;5(2):103–136. Accessed October 28, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3310016/>
76. Schneider G, Neidhart W, Giller T, Schmid G. "Scaffold-Hopping" by Topological Pharmacophore Search: A Contribution to Virtual Screening. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1999;38(19):2894–2896. Accessed October 28, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10540384/>
77. Fagbemi O, Kane KA, McDonald FM, Parratt JR, Rothaul AL. The effects of verapamil, prenylamine, flunarizine and cinnarizine on coronary artery occlusion-induced arrhythmias in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol.* 1984;83(1):299–304. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1984.tb10146.x
78. Tytgat J, Vereecke J, Carmeliet E. Mechanism of L- and T-type Ca<sup>2+</sup> channel blockade by flunarizine in ventricular myocytes of the guinea pig. *Eur J Pharmacol.* 1996;296(2):189–197. DOI: 10.1016/0014-2999(95)00691-5.
79. Antoons G, Oros A, Bito V, Sipido KR, Vos MA. Cellular basis for triggered ventricular arrhythmias that occur in the setting of compensated hypertrophy and heart failure: considerations for diagnosis and treatment. *J Electrocardiol.* 2007;40(6 Suppl):S8–14. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2007.05.022.
80. Trepakova ES, Dech SJ, Salata JJ. Flunarizine is a highly potent inhibitor of cardiac hERG potassium current. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47(2):211–220. DOI: 10.1097/01.fjc.0000200810.18575.80.
81. Hara H, Toriu N, Shimazawa M. Clinical Potential of Lomerizine, a Ca<sup>2+</sup> Channel Blocker as an Anti-Glaucoma Drug: Effects on Ocular Circulation and Retinal Neuronal Damage. *Cardiovasc Drug Rev.* 2004;22(3):199–214. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2004.tb00141.x.