

Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 4. Блокаторы и модуляторы калиевых hERG-каналов

Мокров Г. В.

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

Аннотация. Калиевый канал hERG-подтипа (Kv11.1) является одной из важнейших и одной из наиболее изученных биологических мишеней для создания кардиопротекторных средств. В ряду биароматических соединений описано большое количество как блокаторов, так и активаторов/модуляторов hERG-канала. Вещества с hERG-механизмом используются прежде всего для эффективной регуляции длительности потенциала действия в тканях сердца и контроля интервала QT на электрокардиограмме. В ряду блокаторов hERG наиболее известным препаратом является дофетилид, который используется для поддержания синусового ритма при мерцательной аритмии. В обзоре рассмотрены все известные на сегодняшний день лиганды hERG-канала с биароматической структурой и данные об их биологических свойствах.

Ключевые слова: антиаритмики; кардиопротекторы; блокаторы hERG-каналов; активаторы/модуляторы hERG-каналов; биароматические соединения

Для цитирования:

Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 4. Блокаторы и модуляторы калиевых hERG-каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(4):3–19. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-3-19>

Поступила: 21 октября 2022 г. **Принята:** 09 ноября 2022 г. **Опубликована:** 24 декабря 2022 г.

Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 4. Potassium hERG channels blockers and modulators

Mokrov GV

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

Abstract. The hERG subtype potassium channel (Kv11.1) is one of the most important and one of the most studied biological targets for the creation of cardioprotective agents. A large number of both blockers and activators/modulators of the hERG channel have been described with biaromatic structure. Substances with an hERG-mechanism are used primarily for the effective regulation of the action potential duration in the heart tissues and for the control of the QT interval on the electrocardiogram. Among the hERG blockers, the most well-known drug is dofetilide, which is used to maintain sinus rhythm in atrial fibrillation. The review presents all currently known ligands of the hERG channel with a biaromatic structure and the data on their biological properties.

Keywords: antiarrhythmics; cardioprotectors; hERG channel blockers; hERG channel activators/modulators; biaromatic compounds

For citations:

Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 4. Potassium hERG channels blockers and modulators. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(4):3–19. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-4-3-19>

Received: October 21, 2022. **Accepted:** November 09, 2022. **Published:** December 24, 2022.

Список сокращений / List of abbreviations

| | |
|---------------------|--|
| Ca _v x.y | Потенциал-зависимые кальциевые каналы, изоформа x.y |
| СНО | Клетки яичника китайского хомячка |
| ЕС | Эффективная концентрация |
| HCN | Циклически-нуклеотид-управляемый канал, активируемый гиперполяризацией |
| hERG | Канал, кодируемый геном «human ether-a-go-go-related gene» |
| IC ₅₀ | Полумаксимальная ингибирующая концентрация |
| I _{CaL} | Кальциевый ток L-типа |
| I _K | Калиевый ток задержанного выпрямления |
| I _{K1} | Калиевый ток аномального выпрямления |
| I _{KATP} | АТФ-чувствительный калиевый ток |
| I _{Kr} | Быстрый калиевый ток задержанного выпрямления |
| I _{Ks} | Медленный калиевый ток задержанного выпрямления |
| I _{to} | Транзиторный внешний калиевый ток |
| K _v x.y | Потенциал-зависимый калиевый канал, изоформа x.y |
| QSAR | Количественная связь структура-активность |

Введение / Introduction

В сердце имеются многочисленные и разнообразные типы K⁺-каналов, каждый из которых обладает особыми кинетическими и потенциал-зависимыми свойствами. Эти каналы вносят множество различных вкладов в сердечные токи, каждый из которых играет определённую роль на разных фазах реполяризации.

Вместе они определяют относительно длительный, но точно настроенный временной ход реполяризации и резерв реполяризации после восстановления мембранного потенциала покоя. Резерв реполяризации относится к частично перекрывающейся функции этих токов, что придаёт системе ограниченный уровень избыточности. Кинетика реполяризации сильно различается в зависимости от области сердца и вида.

Это отражает различия в встречаемости и плотности различных подтипов каналов K^+ . Все эти характеристики делают K^+ -каналы важной группой фармакологических мишеней для кардиопротекторных препаратов [1–3].

Среди биароматических соединений с линейным линкером (БСЛ) имеется большое количество блокаторов/модуляторов калиевых каналов, которые относятся преимущественно к следующим наиболее изученным подтипам: hERG (Kv11.1) и Kv1.5 [4, 5].

Целью настоящего обзора является анализ данных литературы по блокаторам и модуляторам hERG-канала с кардиопротекторными свойствами в ряду соединений с биароматической структурой. Этот обзор является продолжением серии работ по анализу кардиопротекторных свойств в группе биароматических соединений. Ранее были рассмотрены блокаторы кальциевых каналов [6], HCN-каналов [7] и натриевых каналов [8].

hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene) — это ген (*KCNH2*), который кодирует белок, известный как Kv11.1, альфа-субъединицу калиевого ионного канала. Этот ионный канал (иногда просто обозначаемый как "hERG") наиболее известен своим вкладом в электрическую активность сердца: канал hERG опосредует реполяризующий ток I_{Kr} в потенциале сердечного действия, который обладает координирующим влиянием на частоту сердечного ритма [9].

I_{Kr} вносит большой вклад в фазу реполяризации сердечного потенциала действия (ПД), эффективно контролируя длительность ПД (ДПД) и интервал QT, наблюдаемый на электрокардиограммах (ЭКГ). Эта сердечная функция hERG является свойством его уникальных характеристик ворот: подобно другим чувствительным к напряжению K^+ каналам, hERG открывается после деполяризации мембраны в результате зависимых от напряжения ответов его сенсорного домена напряжения; однако канал почти сразу инактивируется, ограничивая прохождение K^+ до начала фазы реполяризации ПД. В дополнение к быстрому началу и восстановлению после инактивации hERG деактивируется очень медленно, так что внешний K^+ -ток проходит даже тогда, когда мембранный потенциал возвращается к потенциалу покоя. Это значимо поддерживает эффективную реполяризацию ПД сердца. Кинетика ворот hERG также позволяет каналу генерировать быстрые транзиторные токи в конце реполяризации ПД/начале диастолы для защиты от аритмогенной преждевременной деполяризации. Кроме того, кинетика дезактивации канала позволяет I_{Kr} влиять на диастолическую деполяризацию пейсмейкерных клеток [10].

Блокаторы каналов hERG исторически относятся к III классу антиаритмических средств по классификации Vaughan Williams и к IIIa классу по современной классификации *Lei M* [11]. Многие из них уже много лет используются в качестве кардиопротекторных средств. В серии БСЛ создано значительное количество блокаторов каналов hERG.

Дофетилид и его аналоги / Dofetilide and its analogues

В 1987 г. исследователи из Pfizer Central Research (Великобритания) запатентовали группу бис(арилалкил) аминов **1**, содержащих *n*-метилсульфониламидную группу по крайней мере в одном из ароматических колец (рис. 1). Эта группа была получена при поиске антиаритмических средств III класса в ряду производных соталола [12]. Соединения новой группы удлинляли ПД сердца без существенного изменения максимальной скорости деполяризации. Было обнаружено, что особенно предпочтительным структурным признаком является наличие метансульфонамидного фрагмента в обоих арильных кольцах. Среди этих соединений наиболее активным оказалось соединение **дофетилид** с линейным линкером длиной 7 связей, содержащим атомы азота и кислорода. Замена атома кислорода в линкере на атом серы или метиленовое звено не оказывало существенного влияния на активность, но увеличение длины цепи приводило к её снижению.

В изолированных папиллярных мышцах морских свинок дофетилид вызывал дозозависимое удлинение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) при концентрации от 5×10^{-9} М и выше. В экспериментах с локальной фиксацией напряжения с использованием отдельных миоцитов желудочка морской свинки (метод цельноклеточного пэтч-кламп) дофетилид уменьшал амплитуду зависящего от времени K^+ -тока (I_{Kr}) без снижения независимых от времени фоновых токов (I_{K1}). В диапазоне от 1 до 100 мкг/кг внутривенно дофетилид в зависимости от дозы повышал как предсердный, так и желудочковый ЭРП у собак, анестезированных фенобарбиталом. Пролонгация ЭРП в предсердиях была больше, чем в желудочках, хотя минимальные эффективные дозы были одинаковыми в каждой ткани [13]. При измерении методом пэтч-кламп на клетках HEK293 дофетилид блокировал каналы hERG с IC_{50} 7 нМ при 37 °С [14]. Таким образом, было обнаружено, что дофетилид является сильнодействующим и селективным антиаритмиком III класса, который действует путём блокады сердечных калиевых каналов.

Дофетилид был одобрен Food and Drug Administration (FDA) в 1999 г. для купирования фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий (ТП) и поддержания синусового ритма у симптоматических пациентов с ФП и ТП продолжительностью более 1 недели. Он с успехом применялся не по прямому назначению у пациентов с пароксизмальной ФП и ТП, а также с предсердной тахикардией и желудочковой тахикардией (ЖТ). Дофетилид имеет приемлемый профиль безопасности при назначении (или повторном приёме) под наблюдением в больнице и дозировке в соответствии с клиренсом креатинина. Наиболее серьёзным побочным эффектом терапии дофетилидом

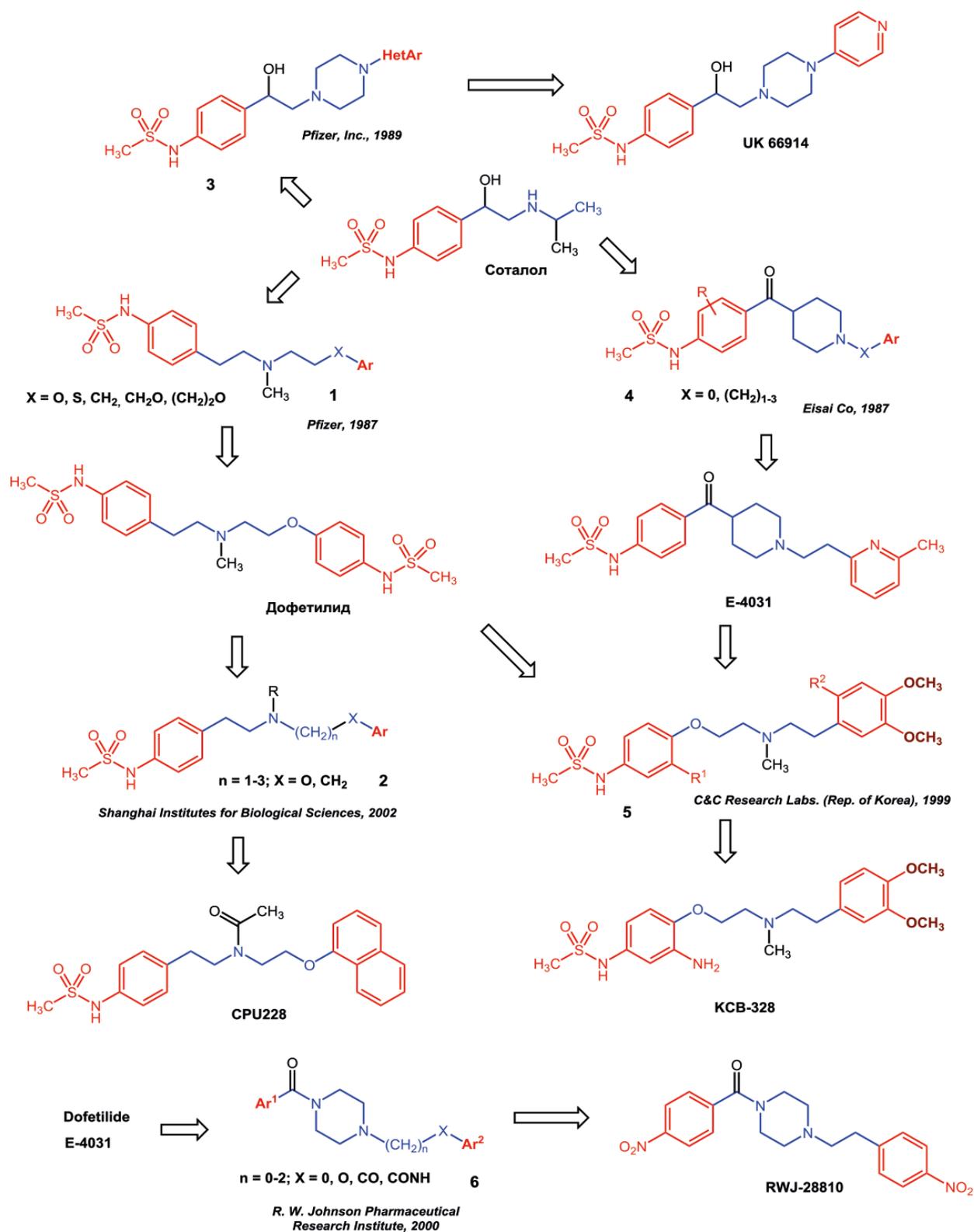


Рис. 1. Разработка биароматических hERG-блокаторов на основе структуры соталола
 Fig. 1. Development of biaromatic hERG-blockers based on sotalol structure

является Torsade de Pointes (TdP). Дофетилид хорошо переносится и приемлем для пациентов с нормальной функцией почек и ненарушенным интервалом QT, особенно если необходимо избегать блокады атрио-вентрикулярного узла (ABV). Этот препарат успешно используется и по сей день [15].

В 2002 г. *Liu H и соавт.* из Шанхайского института биологических наук (Китай) с использованием дофетилида в качестве прототипа антиаритмического средства III класса и 3D-QSAR моделей сконструировали и синтезировали его новые метилсульфонамидофенилэтиламинные аналоги **2**. В этих соединениях *n*-метилсульфонаминофенилэтиловый фрагмент остался неизменным, а структуру второй ароматической группы и длину линкера варьировали.

Фармакологический анализ показал, что все соединения **2** проявляли активность в отношении увеличения ЭРП в изолированном предсердии животного. Показано, что процентное изменение задержки ЭРП при 10^{-5} М наиболее активным соединением **СРУ228**, содержащим нафталин в качестве второй ароматической группы и ацетильную группу при атоме азота в линкере, значительно выше, чем у дофетилида; эффективная концентрация соединения СРУ228 составляла $5,0 \times 10^{-8}$ М при увеличении ЭРП на 10 мс, что несколько ниже, чем у дофетилида [16]. СРУ228 оказывает более сильное ингибирующее действие на коронароокклюзию и реперфузионную аритмию и более низкую эффективность индукции TdP, чем дофетилид [17].

Было обнаружено, что СРУ228 способен блокировать I_{CaL} (0,909 мМ; методика пэтч-кламп цельных клеток в желудочковых миоцитах морских свинок). При концентрации 3 мкМ СРУ228 значительно подавлял токи Ca^{2+} . Авторы предположили, что СРУ228 снижает TdP по сравнению с дофетилидом благодаря наличию этого кальциевого компонента [18]. К сожалению, в литературе нет данных о дальнейшем развитии молекулы СРУ228.

Другой группой производных соталолола, разработанных в Pfizer, являются соединения **3**, содержащие пиперазиновый фрагмент в линкере, связанном с гетероароматической группой. Как и в соталоле, одним из заместителей в линкере была гидроксильная группа. Наиболее интересным соединением оказалось **УК 66914** с пиридиновым гетероциклом. Это соединение вызывало зависящее от концентрации увеличение ЭРП желудочков, при этом относительный порядок активности УК-66914 был намного выше, чем у *d*-соталолола. Значения EC_{25} (эффективная концентрация, необходимая для увеличения ЭРП на 25 % по сравнению с исходным уровнем) составляли для УК-66914 0,501 мкМ; а для *d*-соталолола 43,76 мкМ [19, 20].

Эффективность блокады тока I_K как механизма предотвращения аритмий, вызванных ишемией и реперфузией, была протестирована с использованием УК-66914 на кроликах. В концентрациях 0,3–1 мкМ УК-66914 снижал частоту реперфузионно-индуци-

рованной фибрилляции желудочков (ФЖ) с 77 % в контроле до 38 и 31 %, соответственно. Частота аритмий, вызванных ишемией, была слишком низкой в контроле, чтобы можно было обнаружить антиаритмический эффект у кроликов; однако лекарственной проаритмии не наблюдалось [21].

Параллельно с созданием химической серии дофетилида и его аналогов компания Eisai Co. Ltd (Япония) вела работы по дизайну других биароматических производных соталолола **4**, также содержащих *p*-метилсульфониламинофенил фармакофор. В отличие от соединений Pfizer, эта группа включала циклический пипиридиновый фрагмент и карбонильную группу в линкере. Соединения новой группы удлиняли продолжительность ПД в изолированном миокарде морских свинок и вызывали удлинение QTc-интервала ЭКГ у наркотизированных собак [22].

Для дальнейшей разработки было выбрано соединение **Е-4031**, в котором вторая ароматическая группа представляет собой метилпиридин, а длина линкера составляет 8 связей. Было обнаружено, что это соединение является мощным агентом III класса, продлевающим ДПД при таких низких концентрациях, как 0,1 мкМ, и блокирующим I_K компонент в желудочковых миоцитах морской свинки ($IC_{50} = 397$ нМ) [23].

В экспериментах на наркотизированных собаках Е-4031 обладал значительным положительным инотропным эффектом и потенциальными кардиопротекторными свойствами. Е-4031 значительно и дозозависимо удлинял интервалы QT, интервалы QTc и желудочковую рефрактерность. Также Е-4031 показал кардиозащитную активность на ряде других животных моделей [24].

В клинических исследованиях Е-4031 вызывал удлинение интервала QT у больных с желудочковыми и наджелудочковыми аритмиями. Внутривенная инфузия Е 4031 значительно удлиняла интервал QTc и предсердную и желудочковую ЭРП у пациентов с суправентрикулярными тахиаритмиями. Е-4031 не оказывал существенного влияния на рефрактерность синоатриального или АВУ, время предсердной или желудочковой проводимости, артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). В тех же внутривенных дозах Е-4031 значительно снижал частоту повторяющихся предсердных импульсов, вызванных программируемой электростимуляцией у 10 пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахиаритмией. В исследовании у пациентов с аритмиями эффекты препарата наблюдались у 64 % реципиентов Е 4031. Несмотря на удовлетворительные результаты данного исследования, дальнейшего развития препарат не получил [25].

Kim DI и др. из C&C Research Laboratories (Южная Корея) описали группу соединений **5**, разработанных на основе дофетилида и соединения Е-4031 с целью создания новых препаратов III класса без обратной частотной зависимости или с положительной частот-

ной зависимостью. Для этого в молекулы был введён 3,4-диметоксифенетиламинный фрагмент. Антиаритмические эффекты III класса оценивали по пролонгации ЭРП в изолированных папиллярных мышцах морской свинки. Соединение КСВ-328 с длиной линкера 7 связей и содержащее дополнительную аминогруппу в основном фенильном кольце показало наиболее выраженное удлинение ЭРП. КСВ-328 увеличивал ДПД в зависимости от концентрации при трёх разных темпах стимуляции (0,3; 1 и 3 Гц) подобно дофетилиду. При каждой концентрации КСВ-328 ΔДПД90 при трёх частотах стимуляции были почти одинаковыми. Напротив, дофетилид значительно снижал ΔДПД90 при 3 Гц по сравнению с таковыми при 0,3 Гц и 1 Гц. Эти результаты позволяют предположить, что КСВ-328 является новым антиаритмическим средством класса III с небольшой обратной частотной зависимостью в терапевтической концентрации. Исследование КСВ-328 на животных моделях с аритмией показало, что это соединение обладает мощным антиаритмическим действием с малой проаритмической активностью. Механизмы улучшенных профилей частотной зависимости в производных 3,4-диметоксифенетиламина не ясны. Возможно, это является результатом соответствующей кинетики взаимодействия с подтипами выходящего калиевого тока, быстрого компонента I_{Kr} и медленного компонента I_{Ks} [26].

Электрофизиологический профиль КСВ-328 в модели ТП у собак, особенно отсутствие у него обратного эффекта, зависящего от применения, на рефрактерность предсердий, продемонстрировал его значительный антиаритмический потенциал при лечении предсердных аритмий [27].

Kanofia RM с соавт. из Научно-исследовательского фармацевтического института Р. В. Джонсона (США) на основе структур дофетилида и E-4031 сконструировали новую группу 6. Линкер в этих соединениях включал пиперазиновое кольцо и карбонильную группу. Среди нескольких активных соединений, идентифицированных в серии, **RWJ 28810** с EC_{50} 3 нМ считается одним из наиболее сильнодействующих (*in vitro*) hERG-блокаторов, о которых сообщалось (увеличение ЭРП в папиллярных мышцах анестезированных самцов хорьков). В этом соединении паранитрогруппы присутствуют в обоих ароматических фармакофорах, а длина линкера, также как в структуре E-4031, составляет 8 связей [28].

Hong L и др. из Китайского фармацевтического университета в 1999 г. синтезировали ряд производных дофетилида 7, замещённых у центрального атома азота в линкере (рис. 2). Новые соединения (бензильные и ацетильные производные) проявляли антиаритмическую активность у крыс, подобную активности дофетилида, в модели аритмии, вызванной аконитином [29].

Наиболее активным соединением было **DC031050** с бензильным заместителем, которое ингибировало

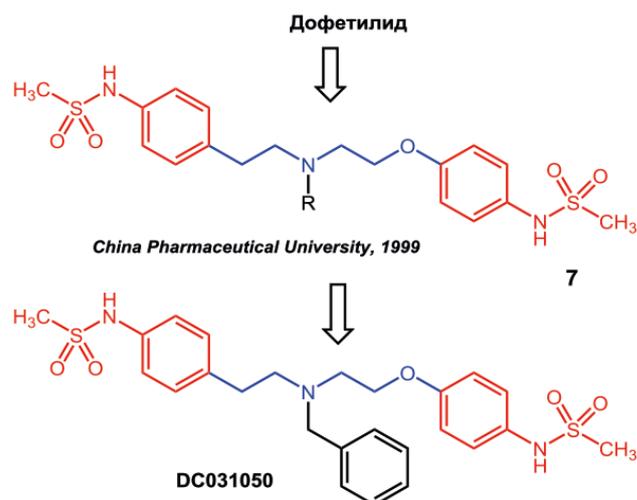


Рис. 2. Конструирование соединения DC031050
Fig. 2. Creation of DC031050

токи hERG со значением IC_{50} 2,3 нМ (17,9 нМ для дофетилида). DC031050 ингибировал ток I_K со значением IC_{50} 2,7 мкМ, что более чем в 1000 раз превышало концентрацию, необходимую для ингибирования тока hERG. DC031050 в концентрации 3 мкМ не оказывал значительного влияния на зависимость от напряжения устойчивой активации, устойчивой инактивации I_K или скорости инактивации I_K . Внутриклеточное применение DC031050 (5 мкМ) было недостаточным для ингибирования I_K . DC031050 в концентрациях до 10 мкМ не влиял на токи каналов KCNQ2 и Kv1.2 [30].

Амбасилид и его аналоги / Ambasilide and its analogues

Исследователи компании BASF Aktiengesellschaft (Германия) в первой половине 1980-х годов на основании предварительных данных об активности некоторых производных биспидина создали соединение **амбасилид**, проявившее мощное антиаритмическое действие на изолированные предсердия морской свинки (рис. 3) [31]. Амбасилид ингибировал каналы hERG с IC_{50} 3,6 мкМ [32]. Позднее было обнаружено, что амбасилид способен блокировать множественные сердечные каналы у различных животных и человека. Вероятно, это связано со значительными отклонениями в структуре молекулы по сравнению с другими блокаторами hERG. Помимо наличия в линкере биспидиновой системы, в одном ароматическом кольце присутствует аминогруппа, а другое кольцо не замещено.

Амбасилид удлинял интервалы RR, PQ, QRS, QT и QTc(F) в зависимости от концентрации либо при нормальном синусовом ритме, либо при сниженной ЧСС (атриэктомия) в изолированных сердцах морских свинок, подвергнутых перфузии. Амбасилид удлинял интервал QTc(F) в меньшей степени при

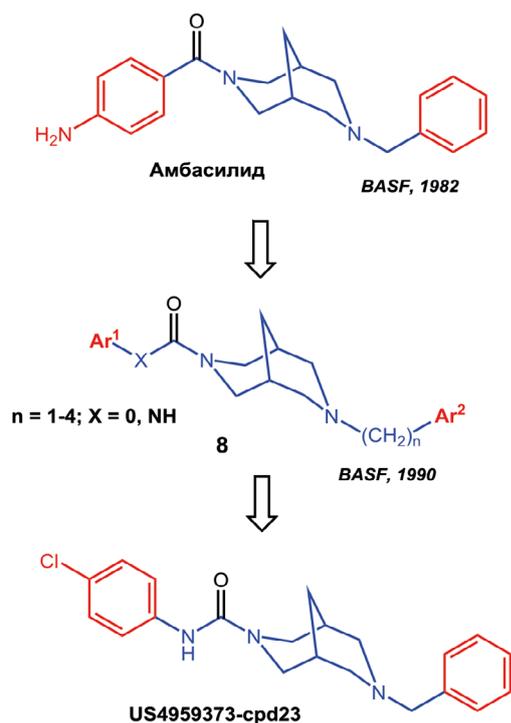


Рис. 3. Амбасилид и его производные
Fig. 3. Ambasilide and its derivatives

более медленном ЧСС. Также этот препарат подавлял тахикардию, вызванную изопроterenолом, что позволяет предположить, что он проявляет свойства блокирования β -адренорецепторов [33].

Позднее в этой же компании был запатентован ряд производных амбасилида **8**, отличающихся длиной линкера и строением ароматических фармакофоров. Соединения этого ряда были более эффективны в отношении удлинения интервала QT, чем амбасилид, а некоторые из них также превосходили по действию d-соталол.

Одно из наиболее активных соединений **US4959373-cpd23** с атомом хлора в фенильном кольце и с дополнительным азотом в линкере проявляло активность в «удлинении интервала QT с ED₂₀ %» в дозе 2,4 мг/кг, в то время как амбасилид в дозе 6,3 мг/кг, а соталол – в дозе 3,6 мг/кг [34].

Нифекалант / Nifekalant

В 1992 г. *Katakami T и соавт.* из Mitsui Toatsu Chemicals Inc. (Япония) сконструировали группу соединений **9** в качестве антиаритмиков III класса на основе структуры β -блокатора **MS-3579** (рис. 4). В соединении **MS-3579** был модифицирован 1,2-дигидрокси-3-пропанаминовый фрагмент, характерный для β -блокаторов, а в ароматических циклах были использованы заместители, характерные для антиаритмических средств III класса: нитрогруппа, галогены или метилсульфониламидная группа. В качестве

второго ароматического фармакофора использовали фрагмент пиримидиндиона. Среди полученных соединений подтверждена активность, характерная для антиаритмических средств III класса, выражающаяся в пролонгированном ПД при 75 % реполяризации изолированных волокон Пуркинью собак, без какой-либо β -блокирующей активности [35].

Нифекалант был одним из самых эффективных соединений этой серии с pKi (hERG) = 5,0; впоследствии он успешно прошёл клинические испытания. В этом соединении в основном ароматическом фармакофоре присутствует нитрогруппа, линейный линкер длиной 8 связей содержит два атома азота, а центральный атом азота имеет дополнительную гидроксиэтильную группу.

Было обнаружено, что нифекалант отличается от большинства метилсульфонамидных препаратов класса III, таких как соталол, E-4031 и дофетилид, блокированием транзитного внешнего калиевого тока (I_{to}), внутреннего выпрямляющего калиевого тока (I_{K1}) и АТФ-чувствительного калиевого тока (I_{КАТР}) в дополнение к калиевому току замедленного выпрямления (I_K). Учитывая такие электрофизиологические свойства, нифекалант уменьшал индуцированную реперфузией ФЖ у собак и крыс, подавлял программируемую электрическую стимуляцию желудочковых аритмий у собак с инфарктом миокарда и был эффективен в лечении тахиаритмий у людей [36]. *Furutani K* и др. обнаружили, что, в отличие от дофетилида, нифекалант индуцирует облегчение и увеличивает резерв реполяризации сердечных миоцитов, снижая вероятность запуска летальных желудочковых аритмий. Таким образом, этот препарат имеет значительно лучший профиль безопасности по сравнению с рядом других блокаторов hERG [37].

Терикалант / Tericalant

В 1990 г. *Hardy JC и соавт.* из Rhone-Poulenc Sante (Франция) запатентовали группу производных бензопирана **10**, созданных на основе 4-аминометилбензопиранов, обладающих гипотензивным и миорелаксantным действием (рис. 5). Новые соединения показали хорошие антиаритмические и антифибрилляционные свойства, характерные для антиаритмиков III класса по Vaughan William, что выражалось в удлинении рефрактерных периодов. В папиллярной мышце морской свинки *in vitro* соединения новой группы вызывали удлинение ПД на величины от 5 до более 50 % [38].

Терикалант с незамещённым бензопирановым кольцом и с 3,4-диметоксифенильной группой в качестве второго ароматического фрагмента из этой группы получил дальнейшее развитие. Это соединение дозозависимо удлиняло длительность ПД предсердий и желудочков в нормальной сердечной ткани, не влияя на V_{max}. Патч-кламп-исследования показали, что эти эффекты были опосредованы специфической блока-

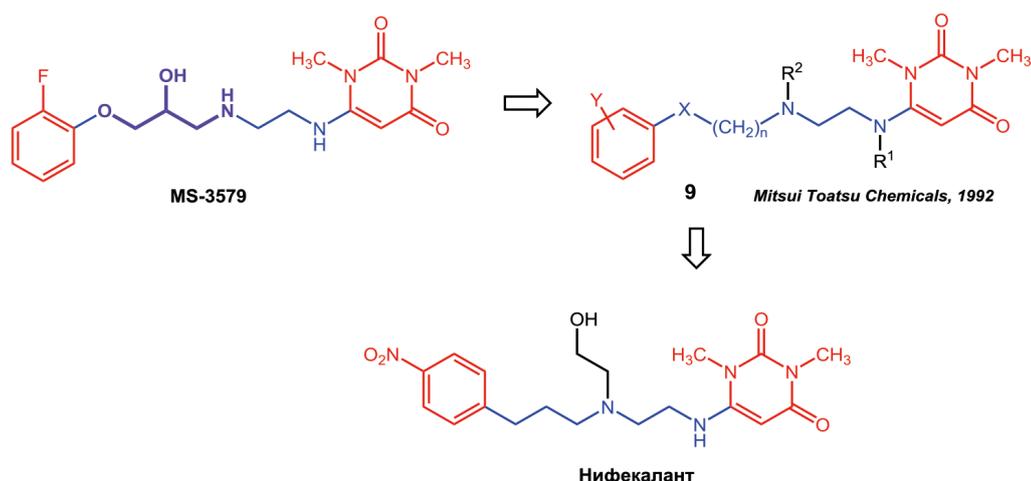


Рис. 4. Дизайн препарата нифекаланта
Fig. 4. Design of nifekalant

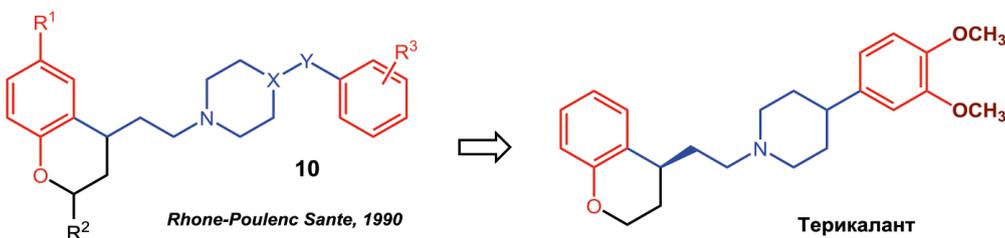


Рис. 5. Терикаланта и его группа
Fig. 5. Terikalant and its group

дой внутреннего выпрямляющего K^+ -тока. Активность терикаланта по блокированию калиевых каналов hERG очень высока ($pIC_{50} = 7,51$) [39]. В дополнение к основному блокирующему действию hERG в литературе также содержится информация о способности терикаланта блокировать быстрые натриевые каналы. Это наблюдение хорошо согласуется со структурой фармакофора этого препарата [40].

У анестезированных собак терикаланта в зависимости от дозы удлинял предсердный, узловой и желудочковый рефрактерные периоды, не влияя на интервалы АН, AV или QRS. Введение терикаланта приводило к увеличению интервалов QT и QTc и снижению ЧСС. Терикаланта показал некоторые антитахикардические свойства в модели ЖТ *in vitro*. В этой модели терикаланта устранял ЖТ в 50 % случаев и был более эффективен в отношении аритмий с более короткой продолжительностью цикла или рефрактерными периодами. Терикаланта вызывал удлинение продолжительности цикла и рефрактерного периода, а также уменьшение возбудимого промежутка независимо от того, была ли отменена ЖТ или нет. Предварительное лечение терикаланта снижало частоту фатальной ФЖ после перевязки коронарных артерий в модели на животных. Эти антифибрилляторные эффекты сопровождались отчетливым удлинением интервала QT и умеренной брадикардией. Некоторые

антифибрилляторные эффекты также наблюдались у находящихся в сознании собак, подвергшихся предсердной стимуляции. Терикаланта дозозависимо удлинял предсердный ЭРП независимо от ЧСС, но не влиял на синусовую ЧСС, время атриовентрикулярного проведения или скорость внутрипредсердного проведения. Терикаланта снижал частоту ФП на 25 %. Однако терикаланта также сокращал продолжительность ФП, и эти эффекты зависели от дозы [41].

Терикаланта проходил доклинические испытания с Rhône-Poulenc Rorer (США) в качестве чистого антиаритмического средства класса III, но разработка, по-видимому, была прекращена.

Гибриды соталола и эрсентилида / Sotalol and Ersentilide hybrids

Connors SP и др. из Оксфордского университета (Великобритания) в 1991 г. разрабатывали потенциальные антиаритмические средства III класса **11** и **12** на основе структур соталола и антиаритмического средства II и III класса эрсентилида со смешанными функциями. Эти соединения содержат биароматическую структуру; линкер содержит 1,2-дигидрокси-3-пропанаминовый фрагмент, характерный для β -блокаторов (рис. 6). Одна из ароматических групп

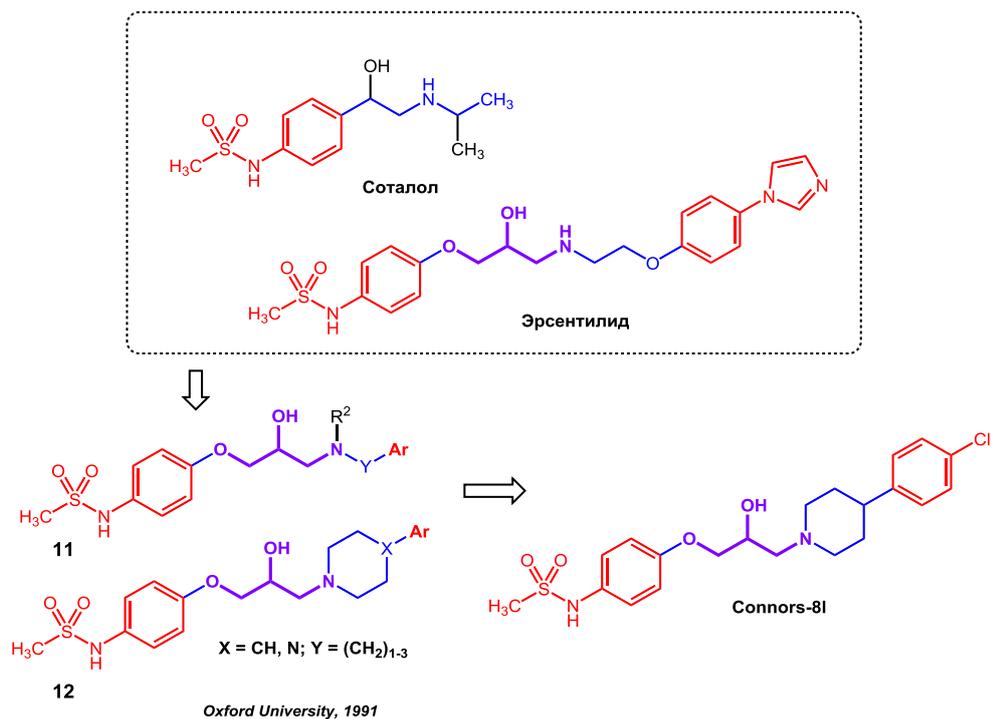


Рис. 6. Дизайн блокаторов hERG на основе структур соталола и эрсентилада
Fig. 6. Design of hERG-blockers based on sotalol and ersentilide structures

содержала метилсульфонилзаместитель, характерный для блокаторов hERG.

Соединения тестировали на изолированных сердечных миоцитах морской свинки, на изолированных препаратах из предсердий морской свинки, также оценивали его влияние на АД крыс. Вторичные амины в ряду ($R^2 = H$) проявляли остаточную β -блокирующую активность, тогда как включение в состав линкера N-алкилалициклических аминов отменяло β -блокирующую активность и приводило к увеличению hERG-блокирующей активности и удлинению сердечного ПД. Добавление гидрофобных групп Cl и CF₃ дополнительно усиливало активность блокирования калиевых каналов. Соединение **Connors-81** с атомом хлора в фенильном кольце и с пиперидиновым фрагментом в линкере вызыва-

ло значительное увеличение ДПД в наномолярных концентрациях, не влияя на скорость проводимости сердечной мышцы [42].

L 691121

В 1992 г. *Elliott JM и соавт.* из Merck Research Laboratories (США) создали группу производных 4-оксоспиро[бензопиран-2,4'-пиперидина] **13** на основании структурной информации об антиаритмических средствах III класса, содержащих метилсульфонилзаместитель (соталол, сематилд, E-4031, ибутилид, дофетилд и др.) (рис. 7). В изолированных папиллярных мышцах хорька эти соединения значительно продлевают ЭРП и вызывают умеренный положительный инотропный эффект [43]. Наиболее активным соединением оказалось **L 691121** с бензооксодиазольным кольцом в качестве

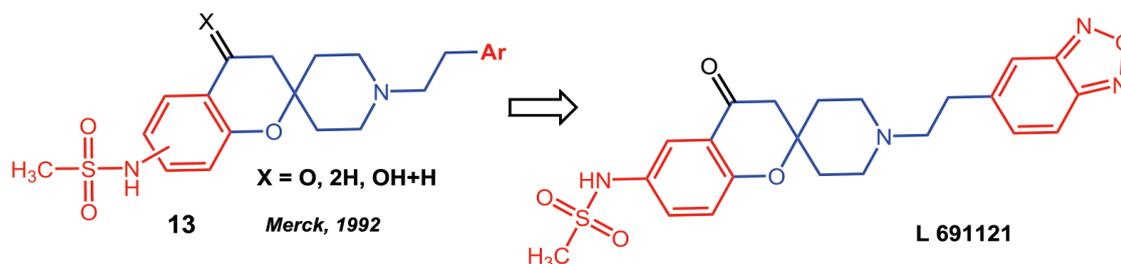


Рис. 7. L 691121 и его группа
Fig. 7. L 691121 and its group

второго ароматического кольца. Он удлинял ЭРП с $EC_{25} = 13$ нМ. В изолированных желудочковых миоцитах морской свинки L 691121 пролонгировал ПД путём селективной блокады ($IC_{50} = 4,4$ нМ) быстро активирующего и выпрямляющего компонента K^+ -тока замедленного выпрямления, I_{Kr} . Активность L 691121 в изолированных папиллярных мышцах обратно зависела от частоты и реверсировалась при гипоксической перфузии. L 691121 умеренно подавлял частоту спонтанных сокращений (14 %) у морских свинок в изолированном правом предсердии при концентрациях до 3 мкМ. У собак под наркозом внутривенное введение L 691121 значительно повышало предсердную и желудочковую рефрактерность и удлиняло электрокардиографический интервал QT, но не изменяло проводимость в АВУ, волокнах Гиса–Пуркинье, предсердиях или желудочках. У собак под анестезией, длительно исследованных после инфаркта, L 691121 подавлял индукцию желудочковой тахикардии запрограммированной стимуляцией и снижал частоту летальных желудочковых аритмий, вызванных вторичной ишемией миокарда [44].

hERG в качестве анти-мишени / hERG as anti-target

Как упоминалось выше, каналы hERG являются терапевтической мишенью классических антиаритмических средств III класса по классификации Vaughan Williams. Вследствие блокады этих каналов удлиняется интервал QT сердечного цикла, что и наблюдается на электрокардиограмме. В то же время каналы hERG в настоящее время рассматриваются как важнейшая антимишень. Это связано с тем, что неантиаритмические препараты и их метаболиты также могут взаимодействовать с каналом hERG и вызывать удлинение интервала QT, повышая тем самым риск желудочковой аритмии и фибрилляции и иногда приводя к развитию TdP и внезапной смерти [45–48]. Такие препараты, как астемизол, цизаприд, сертиндол и терфенадин, были изъяты из продажи на большинстве рынков из-за этих нежелательных побочных эффектов со стороны сердца. В настоящее время тестирование безопасности hERG является обязательной проверкой в процессе разработки лекарств и требуется FDA (ICH guideline E14/S7B) [49].

В таблице 1 приведены примеры соединений различных фармакологических групп, соответствующих биароматическому фармакофору, с высоким сродством к каналам hERG и, как следствие, кардиальными побочными эффектами. Среди них антигистаминные препараты астемизол и терфенадин, прокинетик цизаприд, гастрокинетическое соединение домперидон, нейролептики пимозид, илоперидон и дроперидол, антидепрессант нефазодон.

В связи с наличием большого количества препаратов с отрицательным компонентом hERG было проведено множество исследований структурных модификаций известных блокаторов hERG с целью минимизации этого побочного эффекта. Эти работы имеют особую актуальность в случае разработки

препаратов ряда БСЛ, поскольку именно среди этих соединений наблюдается подавляющее большинство блокаторов hERG. Серия работ по анализу структурных модификаций классических блокаторов hERG дофетилида [58, 59] и E-4031 [60] были проведены исследователями из Лейденского университета (Нидерланды) с целью изучения влияния изменений практически всех фрагментов этих молекул на hERG-блокирующую активность (рис. 8).

Было обнаружено, что для снижения активности hERG дофетилидоподобных веществ следует избегать заместителей в ароматических кольцах. Если заместители необходимы для терапевтических мишеней, то следует избегать липофильных и электроноакцепторных групп. Предпочтение следует отдавать полярным и объёмным группам, таким как NH_2 и $NHCOCH_3$, чтобы увеличить стерические затруднения вокруг ароматического кольца (колец). Среди полярных групп карбонамиды предпочтительнее сульфонамидов для снижения сродства к каналам hERG. Чтобы уменьшить сродство соединения с протонированным азотом к каналу hERG, в первую очередь необходимо уменьшить рКа путём изменения заместителей в протонированном азоте. Также более предпочтительными являются вторичные, а не третичные амины. Стерические затруднения вблизи атома азота за счёт введения полярных и объёмных групп, таких как кислотное и/или фенильное кольцо, также могут снижать сродство к каналам hERG. По возможности следует отдавать предпочтение короткой и жесткой молекуле. Небольшое расстояние между одной из липофильных концевых групп и центральным атомом азота снижает сродство к каналам hERG [59].

В качестве ещё одной стратегии снижения hERG-активности дофетилида было предложено использовать положительно заряженный пиридиновый фрагмент вместо центрального третичного атома азота. В таких производных пиридина введение жёсткости и кислорода в линкер и его дополнительная жёсткость также снижали аффиность к hERG [58].

В случае структурных модификаций соединения E-4031 выявлены несколько иные закономерности снижения активности hERG. Было обнаружено, что, помимо изменения или удаления заместителей на периферийных ароматических кольцах, наиболее успешной стратегией снижения сродства к каналам hERG является введение амида в центр молекулы. Это практически устраняло hERG-аффиность. Карбонильная часть сама по себе неблагоприятна для связывания, а комбинация с соседним атомом азота является особенно полезным структурным мотивом для предотвращения блокады K^+ каналов hERG [60].

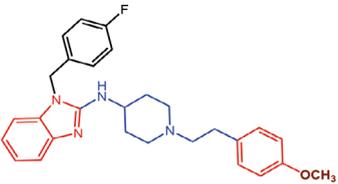
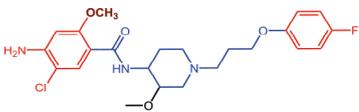
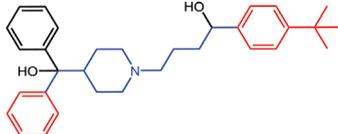
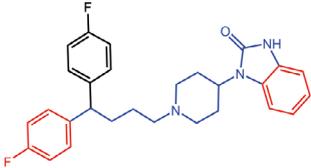
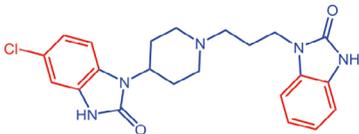
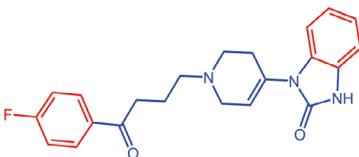
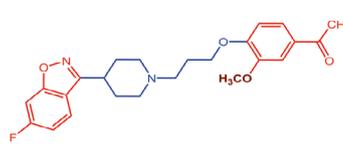
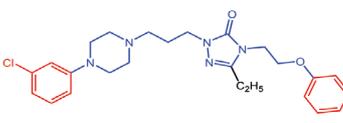
Здесь следует отметить, что хотя канал hERG является наиболее важной антимишенью, в последнее время считается, что анализ проаритмического действия соединений не может ограничиваться только этим каналом [61]. Это связано с наличием

Таблица 1

БСЛ различных фармакологических групп с hERG-компонентом

Table 1

BSL of various pharmacological groups with hERG-component

| Соединение | Структура | Основная биомишень | hERG-активность |
|------------|---|--|---|
| Астемизол |  | Астемизол – антигистаминный препарат второго поколения без седативного действия длительного действия, используемый для лечения симптомов аллергии. Астемизол действует как обратимый конкурентный ингибитор H1-рецепторов гистамина. Он был отозван с рынка производителем в 1999 году из-за способности вызывать аритмии при высоких дозах | Астемизол блокировал ток hERG IC ₅₀ 0,9 нМ (линия клеток млекопитающих (HEK 293), методика пэтч-кламп) [50] |
| Цизаприд |  | Цизаприд является прокинетикум. Цизаприд способствует высвобождению ацетилхолина из межжелудочковых сплетений, что приводит к усилению моторики желудочно-кишечного тракта. Кроме того, было обнаружено, что цизаприд действует как агонист серотонина, стимулируя рецепторы 5-HT ₄ , и антагонист серотониновых рецепторов 5-HT ₃ | В условиях фиксации напряжения блокада hERG цизапридом зависит от дозы с полумаксимальной ингибирующей концентрацией 6,5 нМ (клетки HEK293) [51] |
| Терфенадин |  | Терфенадин является пролекарством, которое метаболизируется кишечным CYP3A4 в активную форму фексофенадина, селективного антагониста гистаминовых H1-рецепторов с антигистаминным и неседативным действием | IC ₅₀ терфенадина для тока hERG составляло 30,6 нМ (клетки HEK293, экспрессирующие канал hERG-GFP) [52] |
| Пимозид |  | Пимозид является антипсихотическим средством, которое также используется для лечения лицевых тиков | Пимозид блокирует hERG канал с IC ₅₀ 18 нМ [53] |
| Домперидон |  | Домперидон является периферическим специфическим антагонистом дофаминовых рецепторов D2 (D2R), обладающим противорвотным, гастрокинетическим и галактагогическим действием | Домперидон блокирует каналы hERG транзистентно экспрессированные в клетках почек эмбриона человека (HEK 293) с IC ₅₀ 57,0 нМ (цельноклеточный пэтч-кламп) [54] |
| Дроперидол |  | Дроперидол представляет собой бутирофенон с противорвотными, седативными и успокаивающими свойствами | Хвостовые токи hERG после тестовых импульсов до 50 мВ ингибировались дроперидолом с IC ₅₀ 77,3 нМ (клетки эмбриональной почки человека 293, методика цельноклеточного пэтч-кламп) [55] |
| Илоперидон |  | Илоперидон – атипичный антипсихотик для лечения шизофрении | Илоперидон удлиняет интервал QT, сердечный АД и является мощным блокаторм hERG. Эксперименты пэтч-кламп показали IC ₅₀ для илоперидона 161 нМ для тока hERG [56] |
| Нефазодон |  | Нефазодон является атипичным антидепрессантом. Он является антагонистом серотонина и ингибитором обратного захвата из-за его комбинированного действия в качестве мощного антагониста серотониновых рецепторов 5-HT _{2A} и 5-HT _{2C} , а также слабого ингибитора обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина | Кардиотоксичность, индуцированная нефазодонем, обусловлена приобретённым удлинением интервала QT вследствие блокады канала hERG. Нефазодон снижал амплитуду пика I _{Kr} в зависимости от концентрации с относительно высоким сродством (IC ₅₀ 61,8 нМ) [57] |

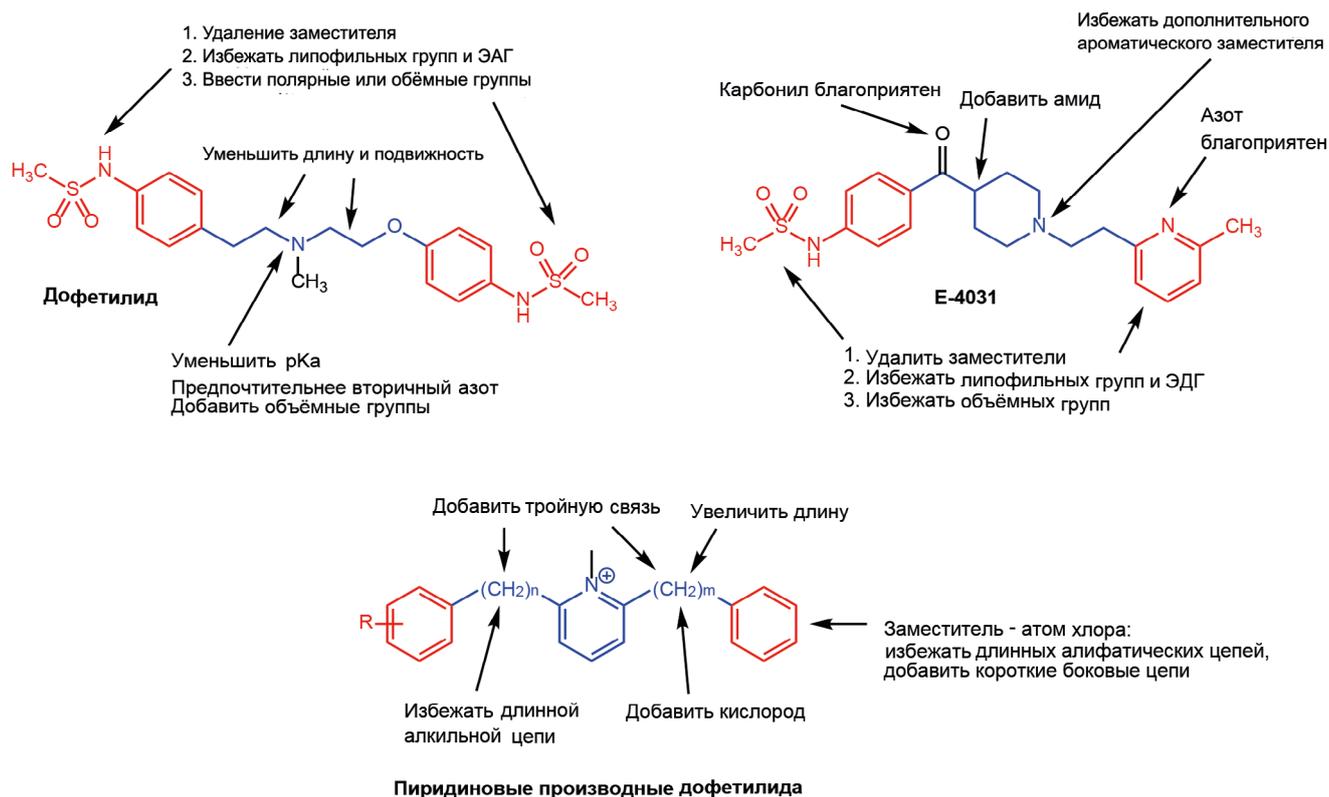


Рис. 8. Различные стратегии снижения hERG-активности дофетилида и E-4031
Fig. 8. Different strategies to reduce the hERG activity of dofetilide and E-4031

ряда соединений без проаритмического действия, которые помимо hERG-блокирующей активности также связываются с другими каналами (например, ранолазин), а также наличием препаратов с другими проаритмическими механизмами. Среди прочего, альфузозин является примером препарата с незначительной чувствительностью к hERG, хотя он вызывает удлинение интервала QT за счёт увеличения тока Na^+ [62]. Kramer J и др. оценили, может ли определение спектра аффинности соединения к определённому блоку нескольких ионных каналов более точно предсказать торсадогенный потенциал соединения, в сравнении с hERG-ингибирующей активностью [63]. Модели логистической регрессии с использованием данных, полученных с помощью методов высокопроизводительного скрининга электрофизиологии множественных ионных каналов (MICE), показали значительное снижение ложноположительных результатов (ошибки 1-го типа) и ложноотрицательных результатов (ошибки 2-го типа) по сравнению с анализом hERG для 32 препаратов различных классов с TdP и для 23 препаратов без TdP. Очевидно, что при наличии огромного количества ионных токов, поддерживающих функцию желудочковых миоцитов, суммарный физиологический эффект препарата с мультитаргетным механизмом должен состоять из противоположных или синергических эффектов на эти токи.

В настоящее время в рамках инициативы «Комплексный анализ проаритмии *in vitro*» (CiPA) разработан комплексный подход с использованием различных моделей *in vitro* и *in silico* для прогнозирования риска проаритмии [64, 65]. Основные компоненты CiPA включают *in vitro* анализы с использованием ионных каналов человека, в ходе которых проводится оценка эффектов кандидата в лекарство на ключевые деполяризующие и реполяризующие ионные токи, участвующие в формировании желудочкового ПД человека. Затем проводится анализ ПД *in silico*, который позволяет на основании результатов *in vitro* экспериментов предсказать наличие TdP-эффекта у исследуемого соединения.

Наконец, осуществляется *in vitro* анализ электрофизиологических эффектов кандидата в лекарство в желудочковых кардиомиоцитах стволовых клеток человека [64].

Заключение по блокаторам hERG / Conclusion on hERG-blockers

Данные литературы свидетельствуют о том, что большое количество БСЛ относится к классу блокаторов hERG, в том числе и клинически эффективный препарат дофетилид. Обобщение структурных данных для этого подкласса соединений позволяет выявить следующую модель фармакофора (рис. 9). Одна из аро-

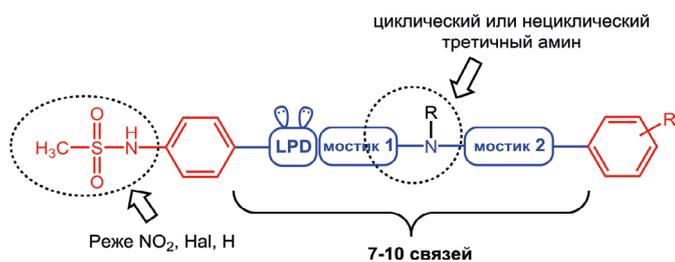


Рис. 9. Модель hERG-блокаторов
Fig. 9. hERG-blockers model

матических групп в этой модели чаще всего содержит метилсульфонильную группу, реже нитрогруппу или атом галогена. Это ароматическое ядро чаще всего связано с гетероатомом или группой, содержащей гетероатом с двумя парами электронов. Эта группа связана через два мостиковых фрагмента со второй ароматической группой. Между мостиками всегда находится третичный атом азота, содержащий либо небольшой заместитель, либо один из циклических мостиков. Сами мостики чаще всего представляют собой линейные или циклические алифатические фрагменты. Общая длина линкера, соединяющего две ароматические группы, обычно составляет 7–10 связей. Вторая ароматическая группа может быть свободной и содержать более разнообразные заместители как электронодонорные, так и электроноакцепторные.

Активаторы/модуляторы hERG / hERG-Activators/modulators

Концепция дизайна кардиопротекторных агентов среди активаторов/модуляторов hERG разрабатывалась с 2005 года. Такие соединения, увеличивая ток калия наружу во время желудочкового ПД, могут уменьшать его продолжительность, что приводит к медикаментозно-индуцированному синдрому короткого интервала QT и связанным с этим проблемам безопасности. Однако понимание фармакологии активаторов hERG важно не только с точки зрения безопасности, поскольку их усиление тока hERG было предложено в качестве средства нормализации желудочковой ДПД у пациентов с врожденными формами синдрома удлиненного интервала QT. Большинство созданных на сегодняшний день активаторов/модуляторов hERG имеют БСЛ-структуру.

В 2005 году *Kang J и соавт.* из *Aventis Pharmaceuticals* (США) открыли первый активатор hERG – соединение **RPR260243** (рис. 10). Метоксифенильные и трифторфенильные группы присутствуют в этой молекуле в виде ароматических фармакофоров. Линкер из 11 связей конформационно фиксирован тройной связью, карбонильной группой и пиперидиновым кольцом с дополнительной карбоксильной группой. С помощью пэтч-кламп метода было показано, что

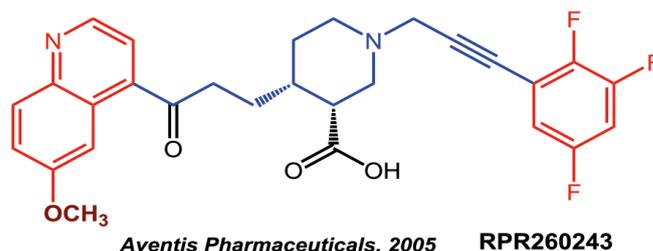


Рис. 10. Структура RPR260243
Fig. 10. Structure of RPR260243

RPR260243 резко замедляет деактивацию тока при применении в клетках, стабильно экспрессирующих hERG. Эффекты RPR260243 на деактивацию канала hERG зависели от температуры и напряжения и проявлялись в диапазоне концентраций от 1 до 30 мкМ. Токи hERG, модифицированные RPR260243, ингибировались дофетилидом (IC₅₀ 58 нМ). RPR260243 мало влиял на амплитуду тока hERG и не существенно влиял на стационарные параметры активации или процессы инактивации каналов. RPR260243 усиливал ток замедленного выпрямления в миоцитах морской свинки, но при отдельном введении мало влиял на параметры ПД в этих клетках. Однако это соединение полностью обращало вспять действие дофетилида, пролонгирующего ПД. RPR260243 увеличивал амплитуду зубца T, удлинял интервал PR и укорачивал интервал QT [66].

RPR260243 стал прототипом нового класса соединений, агонистов каналов hERG.

Zhou J и др. из *Pfizer Global Research and Development* (США) в том же 2005 г. представили группы из нескольких мощных активаторов hERG **14** и **15** из группы БСЛ с дополнительным фенильным кольцом в составе линкера (рис. 11). Одним из примеров является **PD-118057**, который вызывал среднее увеличение пикового хвостового тока hERG на 5,5, 44,8 и 111,1 % при 1, 3 и 10 мкМ, соответственно, в клетках почки эмбриона человека 293. PD 118057 не влиял на зависимость от напряжения и кинетику параметров стробирования, а также не требовал открытой конформации канала. В изолированных кардиомиоцитах морской свинки PD-118057 не оказывал существенного влияния на I_{Na}, I_{CaL}, I_{K1} и I_{Ks}. Это соединение укорачивало ДПД и интервал QT в тканях желудочка кролика с артериальной перфузией в зависимости от концентрации. Присутствие 3 мкМ PD-118057 сокращало ДПД и удлинение интервала QT, вызванное дофетилидом. «Ранние постдеполяризации», индуцированные дофетилидом, также полностью устранялись 3 мкМ PD-118057.

Ароматические фармакофоры PD-118057 содержат атомы хлора и карбоксильную группу, а в линкере из 8 связей помимо фенильного кольца присутствует ещё и атом азота. Соединение PD-307243, близкое по

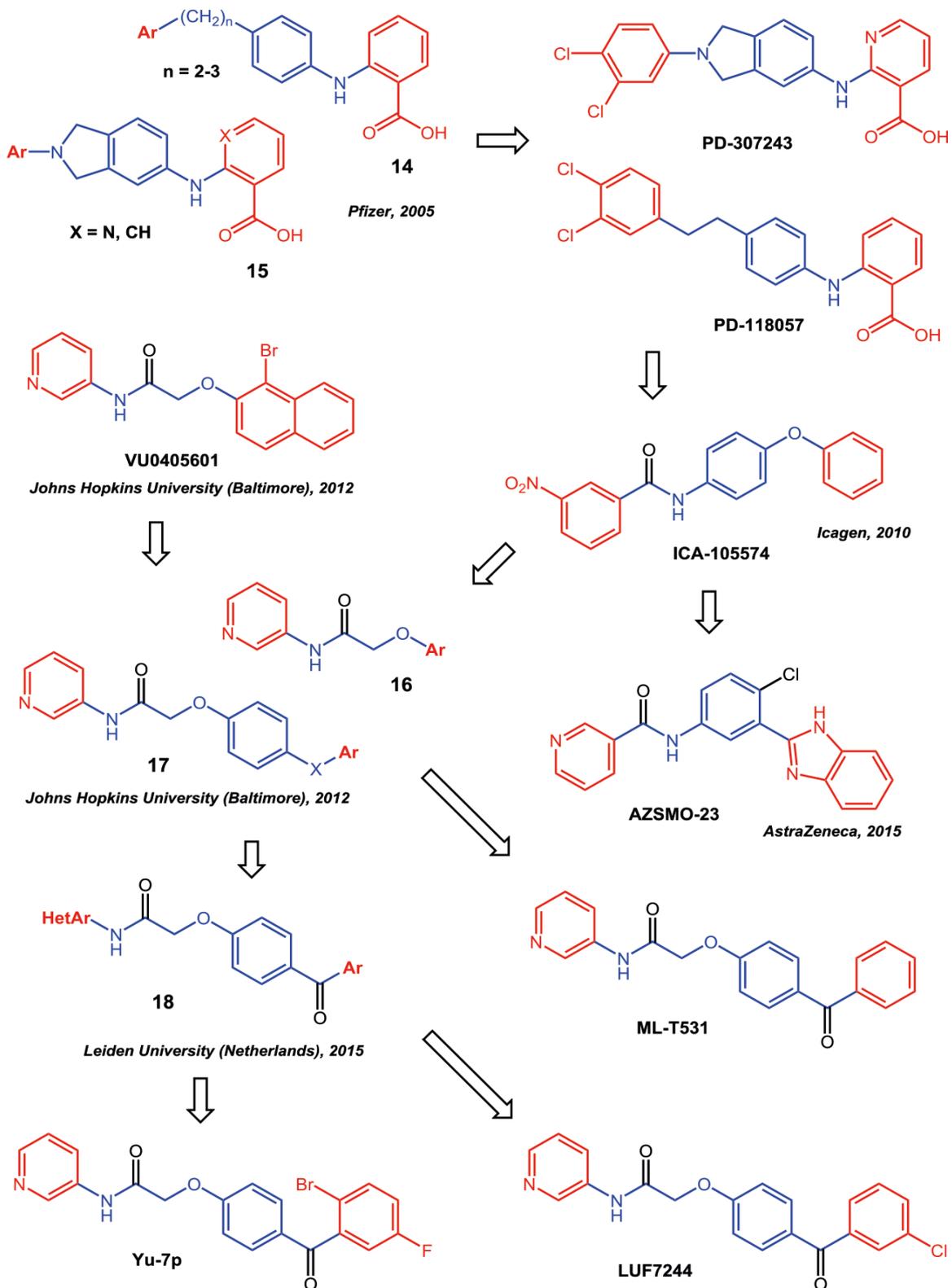


Рис. 11. Разработка модуляторов hERG среди БСЛ с центральным фенильным кольцом
 Fig. 11. Development of hERG modulators among BSL with central phenyl ring

спектру активности PD-118057, имеет схожую структуру и отличается дополнительным пирролидиновым кольцом в линкере и заменой фенила на пиридин в ароматической части [67].

Позже (в 2010 г.) *Gerlach AC* и др. из *Icagen, Inc.* (США) описали соединение **ICA 105574** с аналогичной структурой фармакофора, которое, как было установлено, является эффективным активатором канала hERG с уникальным механизмом действия. Это соединение также имеет фенильное кольцо в центральной части линкера, которое связано через амидную группу с нитрофенильным заместителем и через атом кислорода со вторым фенильным кольцом.

В исследованиях рекомбинантных каналов hERG с пэтч-клампом на целых клетках ICA-105574 резко потенцировал амплитуды тока более чем в 10 раз при значении EC_{50} 0,5 мкМ. Влияние на каналы hERG было подтверждено, поскольку известные блокаторы каналов hERG, E-4031 и BeKm1, значимо блокировали стимулирующие эффекты ICA-105574. Первичный механизм, с помощью которого ICA-105574 потенцирует активность канала hERG, заключается в удалении инактивации канала hERG, поскольку ICA-105574 (2 мкМ) сдвигает среднюю точку зависимости инактивации от напряжения на 180 мВ с -86 до $+96$ мВ. Помимо влияния на инактивацию, более высокие концентрации ICA-105574 (3 мкМ) вызывали сравнительно небольшие гиперполяризующие сдвиги (до 11 мВ) в зависимости от напряжения активации каналов и 2-кратное замедление дезактивации каналов. В изолированных миоцитах желудочков сердца морской свинки ICA-105574 индуцировал зависящее от концентрации укорочение ДПД (70 %, 3 мкМ), которое можно было предотвратить путём предварительной инкубации с E-4031 [68].

Было обнаружено, что ICA-105574 в зависимости от концентрации укорачивает ДПД в желудочковых миоцитах и интервалы QT/QTc в изолированных сердцах морских свинок. ICA-105574 полностью предотвращал желудочковые аритмии в интактных сердцах морских свинок, вызванные ингибиторами I_{Kr} и I_{Ks} . Это соединение может обратить вспять индуцированное лекарственным средством удлинение ПД в желудочковых миоцитах. Обратное удлинение интервалов QT/QTc и противодействие увеличению трансмуральной дисперсии реполяризации и нестабильности интервала QT, индуцированных ингибиторами I_{Kr} и I_{Ks} , способствовали антиаритмическому эффекту ICA-105574. Между тем, ICA-105574 в более высоких концентрациях показал потенциальный проаритмический риск в нормальных сердцах [69].

В 2012 году *Potet F с соавт.* из Университета Джона Хопкинса (США) с помощью высокопроизводительного анализа исследовали библиотеку соединений как агентов, повышающих IC_{50} дофетилида. Нафталин- и пиридинсодержащее соединение **VU0405601** с желаемой активностью было дополнительно оха-

рактеризовано. В изолированных сердцах кроликов, перфузированных по Лангендорфу, оптическое картирование показало, что аритмии, вызванные дофетилидом, уменьшались после предварительной обработки VU0405601. Пэтч-кламп-анализ в стабильных клетках hERG-HEK показал влияние VU0405601 на амплитуду тока, инактивацию и дезактивацию. VU0405601 увеличивал IC_{50} дофетилида с 38,7 до 76,3 нМ. Также препарат смягчал эффекты блокаторов hERG с внеклеточным механизмом, главным образом, за счёт уменьшения инактивации, тогда как большинство клинически значимых ингибиторов hERG действуют во внутренних порах. Анализ связи структура–активность в ряду аналогов VU0405601 показал, что 3 пиридинная и нафтиридиновая кольцевые системы являются ключевыми структурными компонентами, важными для предотвращения ингибирования hERG [70].

AZSMO-23 был разработан на базе соединения ICA-105574 *Mannikko R с соавт.* из AstraZeneca (Великобритания) в 2015 г. как ещё один активатор канала hERG (Kv11.1). В этом соединении по сравнению с ICA-105574 нитрофенильная группа заменена на пиридиновую, а оксифенильная на бензимидазольную. Атом хлора также присоединён к центральному фенильному кольцу. AZSMO-23 активировал предимпульсный и хвостовой ток hERG со значениями EC_{50} 28,6 и 11,2 мкМ, соответственно. При 100 мкМ ток перед импульсом при $+40$ мВ увеличился на 952 %, а хвостовой ток при -30 мВ на 238 % по сравнению со значениями для контроля. Основным механизмом этого эффекта был деполяризующий сдвиг на 74,5 мВ в зависимости инактивации от напряжения без какого-либо сдвига зависимости активации от напряжения. Анализ связи структура–активность показал, что близкие аналоги AZSMO-23 (4-пиридинные или фенильные производные) действуют как ингибиторы hERG. AZSMO-23 блокировал мутантный канал, hERG Y652A, но в отношении другого мутантного канала, hERG F656T, его активаторная активность была усилена. Он ингибировал активность G628C/S631C неинактивирующего мутантного канала hERG. AZSMO-23 не был селективен к hERG, поскольку он блокировал человеческий Kv4.3-KChIP2.2, Cav3.2 и Kv1.5 и активировал каналы Cav1.2/ $\beta_2/\alpha_2\delta$ [71].

На основе информации о структуре соединений ICA-105574 и VU0405601 исследователи из Университета Джона Хопкинса (Балтимор) в 2012 г. сконструировали пиридинсодержащие биароматические соединения **16** и **17** с дополнительным бензольным циклом в линкере или без него. Используя автоматизированную систему, авторы провели большой скрининг библиотеки соединений для идентификации и характеристики низкомолекулярных модуляторов калиевых каналов hERG. **ML-T531** с амидными и карбонильными группами в линкере был одним из мощных активаторов с наивысшей эффективностью ($EC_{50} = 3,13$ мкМ) и был

выбран для дальнейшего исследования. ML-T531 при тестировании в концентрации 10 мкМ значительно потенцирует стационарные и хвостовые токи hERG в клетках CHO. Он имеет почти одинаковую активность, измеренную по укорочению ПД в кардиомиоцитах и по устойчивому увеличению тока в гетерологически экспрессируемых каналах hERG. Кроме того, ML-T531 не оказывает заметного влияния на другие сердечные каналы, включая Cav1.2, Kir2.1, Nav1.5 и Kv4.3. Эти каналы являются молекулярными детерминантами I_{Ca} , I_{K1} , I_{Na} и I_{to} [72].

Исследователи из Лейденского университета (Нидерланды) в 2015 году продолжили исследования Университета Джонса Хопкинса, создав группу соединений **18**, отличающихся строением ароматических групп. Большинство соединений были отрицательными аллостерическими модуляторами связывания [3H]-дофетилида с каналом. Соединение **Yu-7p** с бромфторфенильной группой было наиболее мощным негативным аллостерическим модулятором среди всех лигандов, значительно увеличивая скорость диссоциации дофетилида в анализе кинетического связывания радиолиганда, в то же время значительно снижая сродство дофетилида и астемизола в анализе конкурентного замещения [73].

Через год той же исследовательской группой было получено соединение **LUF7244** с атомом хлора в фенильной группе. С помощью анализа связывания [3H]-дофетилида с мембранами экспрессирующих Kv11.1 клеток эмбриональной почки человека HEK-293 LUF7244 было обнаружено, что оно является отрицательным аллостерическим модулятором связывания дофетилида с каналом Kv11.1 с наиболее выраженным эффектом при 10 мкМ. Сродство к Kv11.1 типичных блокаторов (то есть дофетилида, астемизола, сертиндола и цизаприда) значительно снижалось под действием LUF7244. Лечение монослоев конфлюэнтных желудочковых миоцитов новорождённых крыс (NRVM) астемизолом или сертиндолом вызывало гетерогенную пролонгацию ПД и высокую частоту ранней постдеполяризации при электрической точечной стимуляции частотой 1 Гц, что иногда приводило к нестабильным, самокупирующимся тахиаритмиям. Предварительная обработка NRVM LUF7244 предотвращала эти проаритмические эффекты. Монослой NRVM, обработанные только LUF7244, демонстрировали электрофизиологические свойства, неотличимые от свойств необработанных культур NRVM. Продолжительное воздействие на NRVM LUF7244

или LUF7244 плюс астемизол не влияло на их жизнеспособность, возбудимость и сократимость по данным молекулярных, иммунологических и электрофизиологических анализов. Таким образом, аллостерическая модуляция канала Kv11.1 с помощью LUF7244 эффективно подавляет индуцированные лекарствами желудочковые аритмии *in vitro*, предотвращая потенциально аритмогенные изменения характеристик АД, повышая возможность возобновления клинического использования непреднамеренных блокаторов Kv11.1 посредством фармакологической комбинированной терапии [74].

Заключение по hERG-модуляторам / Conclusion on h-ERG-modulators

Структура обобщенной фармакофорной модели hERG-модуляторов серии БСЛ имеет ряд существенных отличий от hERG-блокаторов (рис. 12).

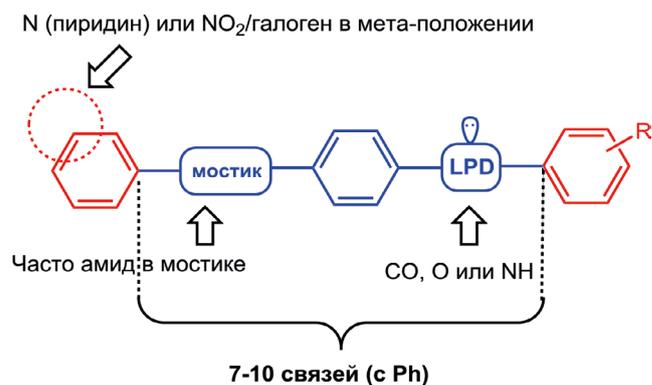


Рис. 12. Модель структур hERG-модуляторов
Fig. 12. hERG-modulators model

Во-первых, линкер содержит фенильное кольцо. Он связан с одним из ароматических заместителей мостиком, чаще всего содержащим амидную группу, а со вторым ароматическим заместителем — через гетероатом или группу с неподелённой электронной парой (азот, кислород, карбонил). Мета-положение первого ароматического заместителя часто содержит либо атом азота (пиридиновый гетероцикл), либо нитрогруппу, либо атом галогена. Суммарное расстояние между ароматическими фармакофорами с учётом промежуточной фенильной группы составляет 7 связей, как и в случае hERG блокаторов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

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

Список литературы / References

- Ravens U, Odening KE. Atrial fibrillation: Therapeutic potential of atrial K⁺ channel blockers. *Pharmacol Ther.* 2017;176:13–21. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.003
- Ravens U. Atrial-selective K⁺ channel blockers: potential antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation? *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95(11):1313–1318. DOI:10.1139/CJPP-2017-0024.
- Jeevaratnam K, Chadda KR, Huang CLH, Camm AJ. Cardiac Potassium Channels: Physiological Insights for Targeted Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(2):119–129. DOI: 10.1177/1074248417729880.
- Nair LA, Grant AO. Emerging class III antiarrhythmic agents: mechanism of action and proarrhythmic potential. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1997;11(2):149–167. DOI: 10.1023/A:1007784814823.
- Wulff H, Castle NA, Pardo LA. Voltage-gated potassium channels as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(12):982–1001. DOI: 10.1038/nrd2983.
- Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 1. Блокаторы кальциевых каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2021;(4):3–17. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 1. Calcium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2021;(4):3–17. (In Russ).] doi: 10.37489/2587-7836-2021-4-3-17.
- Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 2. Блокаторы HCN-каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2022;(2):3–10. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 2. HCN channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2022;(2):3–10. (In Russ).] DOI: 10.37489/2587-7836-2022-2-3-10.
- Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 3. Блокаторы натриевых каналов. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2022;(3):3–9. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 3. Sodium channel blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2022;(3):3–9. (In Russ).] DOI: 10.37489/2587-7836-2022-3-3-9.
- Vandenberg JI, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP. 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, Hancox JC, Dempsey CE. An Update on the Structure of hERG. *Front Pharmacol.* 2020;10:1572. DOI: 10.3389/fphar.2019.01572.
- Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CLH. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation.* 2018;138(17):1879–1896. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035455.
- Arrowsmith JE, Cross PE, Thomas GN. GB Patent 8610668. Published online 1987. Accessed October 12, 2021. <https://patentimages.storage.googleapis.com/74/ac/e3/672f569217d69e/EP0245997A2.pdf>
- Cross PE, Arrowsmith JE, Thomas GN, Gwilt M, Burges RA, Higgins AJ. Selective class III antiarrhythmic agents. 1. Bis(aryltalkyl)amines. *J Med Chem.* 1990;33(4):1151–1155. DOI: 10.1021/JM00166A011.
- 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.
- Wolbrette DL, Hussain S, Maraj I, Naccarelli G V. A Quarter of a Century Later: What is Dofetilide's Clinical Role Today? *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;24(1):3–10. DOI: 10.1177/1074248418784288.
- Liu H, Ji M, Luo X, et al. New p-Methylsulfonamido Phenylethylamine Analogues as Class III Antiarrhythmic Agents: Design, Synthesis, Biological Assay, and 3D-QSAR Analysis. *J Med Chem.* 2002;45(14):2953–2969. DOI: 10.1021/JM010574U.
- Wang T, Huang ZJ, Dai DZ, Ji M. Comparison of effects of dofetilide derivative V03(CPU228) and dofetilide on coronary occlusion and reperfusion arrhythmia, vascular contractions and proarrhythmic potential of torsade de pointes. *Chinese Pharmacol Bull.* 2004;20(5):516–520. Accessed October 12, 2021. https://www.researchgate.net/publication/289842760_Comparison_of_effects_of_dofetilide_derivative_V03CPU228_and_dofetilide_on_coronary_occlusion_and_reperfusion_arrhythmia_vascular_contractions_and_proarrhythmic_potential_of_torsade_de_pointes
- Huang ZJ, Dai DZ, Li N, Na T, Ji M, Dai Y. Calcium antagonist property of CPU228, a dofetilide derivative, contributes to its low incidence of torsades de pointes in rabbits. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(4):310–317. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04555.x.
- Baskin E, Serik C, Wallace A, et al. Effects of new and potent methanesulfonamide class III antiarrhythmic agents on myocardial refractoriness and contractility in isolated cardiac muscle. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18(3):406–414. DOI: 10.1097/00005344-199109000-00014.
- Cross PE, Dickinson RP. US Patent 4806536. Published online 1989.
- Rees SA, Curtis MJ. Selective IK blockade as an antiarrhythmic mechanism: effects of UK66,914 on ischaemia and reperfusion arrhythmias in rat and rabbit hearts. *Br J Pharmacol.* 1993;108(1):139–145. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13453.x.
- Oinuma H. JP Patent 3927086. Published online 1987.
- Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol.* 1990;96(1):195–215. DOI: 10.1085/jgp.96.1.195.
- Adis R&D Profile. E 4031. *Drugs R D.* 1999;1(4):312–316. DOI: 10.2165/00126839-199901040-00006.
- Okada Y, Ogawa S, Sadanaga T, Mitamura H. Assessment of reverse use-dependent blocking actions of class III antiarrhythmic drugs by 24-hour holter electrocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(1):84–89. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00424-6.
- Kim DI, Kim HY, Kwon LS, et al. Synthesis and biological activity of KCB-328 and its analogues: Novel class III antiarrhythmic agents with little reverse frequency dependence. *Bioorg Med Chem Lett.* 1999;9(1):85–90. DOI: 10.1016/S0960-894X(98)00689-1.
- Rahme MM, Ungab G, Wadhwa M, et al. Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the new class III antiarrhythmic Drug KCB-328 in experimental canine atrial flutter. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001;6(3):297–306. DOI:10.1177/107424840100600310.
- Kanojia RM, Salata JJ, Kauffman J. Synthesis and class III type antiarrhythmic activity of 4-aryloyl (and aryl)-1-aralkylpiperazines. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000;10(24):2819–2823. DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00581-3.
- Hong L, Min J, Ligang L, Song J, Weiyi H, Ruimei L. Synthesis and Antiarrhythmic Activity of Some Methyl sulfonamido phenylethylamine Derivatives. *J China Pharmaceutical Univ.* 1999;30(1):7–12. Accessed October 12, 2021. http://www.zgykdx.cn/jcpuen/article/issue/1999_1
- Li P, Sun H feng, Zhou P zheng, et al. Comparison of the effects of DC031050, a class III antiarrhythmic agent, on hERG channel and three neuronal potassium channels. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(6):728–736. DOI: 10.1038/aps.2012.41.
- Binnig F, Mueller CD, Raschack M, von Philipsborn G. US Patent 4556662. Published online 1985.
- Walker BD, Singleton CB, Tie H, et al. Comparative effects of azimilide and ambasilide on the human ether-a-go-go-related gene (HERG) potassium

- channel. *Cardiovasc Res.* 2000;48(1):44–58. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00155-3.
33. Kijawornrat A, Hamlin RL, Hamlin DM. Effects of ambasilide in isolated perfused guinea pig heart. *Cardiovasc Toxicol.* 2005;5(1):53–62. DOI: 10.1385/CT.5:1:053.
34. Lubisch W, Binnig F, Philipsborn G von. US Patent 4959373. Published online 1990.
35. Katakami T, Yokoyama T, Miyamoto M, et al. Synthesis and pharmacological studies of N-substituted 6-[(2-aminoethyl)amino]-1,3-dimethyl-2,4(1H,3H)-pyrimidinediones, novel class III antiarrhythmic agents. *J Med Chem.* 1992;35(18):3325–3330. DOI: 10.1021/JM00096A003.
36. Satoh Y, Sugiyama A, Takahara A, Chiba K, Hashimoto K. Electropharmacological and proarrhythmic effects of a class III antiarrhythmic drug nifekalant hydrochloride assessed using the *in vivo* canine models. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43(5):715–723. DOI: 10.1097/00005344-200405000-00015.
37. Furutani K, Tsumoto K, Chen IS, et al. Facilitation of IKr current by some hERG channel blockers suppresses early afterdepolarizations. *J Gen Physiol.* 2019;151(2):214–230. DOI: 10.1085/JGP.201812192.
38. Hardy JC, Renault C. US Patent 4977166. Published online 1990.
39. Du L, Li M, You Q, Xia L. A novel structure-based virtual screening model for the hERG channel blockers. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355(4):889–894. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.02.068.
40. Biliczki P, Acsai K, Virág L, et al. Cellular electrophysiological effect of terikalant in the dog heart. *Eur J Pharmacol.* 2005;510(3):161–166. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.12.040.
41. Escande D, Mestre M, Cavero I, Brugada C, Kirchhof C. RP 58866 and its active enantiomer RP 62719 (terikalant): blockers of the inward rectifier K⁺ current acting as pure class III antiarrhythmic agents. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 2:s106–13. Accessed October 12, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1279302/>
42. Connors SP, Dennis PD, Gill EW, Terrar DA. The synthesis and potassium channel blocking activity of some (4-methanesulfonamidophenoxy) propanolamines as potential class III antiarrhythmic agents. *J Med Chem.* 2002;34(5):1570–1577. DOI: 10.1021/JM00109A007.
43. Elliott JM, Selnick HG, Claremon DA, et al. 4-Oxospiro[benzopyran-2,4'-piperidines] as class III antiarrhythmic agents. Pharmacological studies on 3,4-dihydro-1'-[2-(benzofurazan-5-yl)ethyl]-6-methanesulfonamidospiro[(2H)-1-benzopyran-2,4'-piperidin]-4-one (L-691,121). *J Med Chem.* 2002;35(21):3973–3976. DOI: 10.1021/JM00099A028.
44. Lynch JJ, Wallace AA, Van der Gaag LH, et al. Cardiac electrophysiologic and antiarrhythmic actions of 3,4-dihydro-1'-[2-(benzofurazan-5-yl)ethyl]-6-methanesulfonamidospiro [(2H)-1-benzopyran-2,4'-piperidin]-4-one HCl (L-691,121), a novel class III agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;265(2):720–30.
45. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature.* 2006;440(7083):463–469. DOI: 10.1038/nature04710.
46. Leishman DJ, Abernathy MM, Wang EB. Revisiting the hERG safety margin after 20 years of routine hERG screening. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2020;105:106900. DOI: 10.1016/j.vascn.2020.106900.
47. Lee K, Park JY, Ryu PD, Kwon LS, Kim HY. IKr channel blockers: novel antiarrhythmic agents. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2003;1(3):203–223. DOI: 10.2174/1568016033477414.
48. Zolotoy AB, Plouvier BP, Beatch GB, Hayes ES, Wall RA, Walker MJA. Physicochemical determinants for drug induced blockade of hERG potassium channels: effect of charge and charge shielding. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2003;1(3):225–241. DOI: 10.2174/1568016033477432.
49. Valentin JP, Hammond T. Safety and secondary pharmacology: Successes, threats, challenges and opportunities. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2008;58(2):77–87. DOI:10.1016/j.vascn.2008.05.007.
50. Zhou Z, Vorperian VR, Gong Q, Zhang S, January CT. Block of hERG potassium channels by the antihistamine astemizole and its metabolites desmethylastemizole and norastemizole. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10(6):836–843. DOI: 10.1111/J.1540-8167.1999.TB00264.X.
51. Mohammad S, Zhou Z, Gong Q, January CT. Blockage of the hERG human cardiac K⁺ channel by the gastrointestinal prokinetic agent cisapride. *Am J Physiol Circ Physiol.* 1997;42(5):2534–2538. DOI: 10.1152/AJPHEART.1997.273.5.H2534.
52. Tanaka H, Takahashi Y, Hamaguchi S, et al. Effect of terfenadine and pentamidine on the hERG channel and its intracellular trafficking: combined analysis with automated voltage clamp and confocal microscopy. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(11):1826–1830. DOI: 10.1248/bpb.b14-00417.
53. Kang J, Wang L, Cai F, Rampe D. High affinity blockade of the hERG cardiac K⁺ channel by the neuroleptic pimozide. *Eur J Pharmacol.* 2000;392(3):137–140. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00123-0.
54. Claassen S, Zünkler BJ. Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on hERG channels. *Pharmacology.* 2005;74(1):31–36. DOI: 10.1159/000083234.
55. Luo T, Luo A, Liu M, Liu X. Inhibition of the hERG channel by droperidol depends on channel gating and involves the S6 residue F656. *Anesth Analg.* 2008;106(4):1161–1170. DOI: 10.1213/ANE.0B013E3181684974.
56. Vigneault P, Pilote S, Patoine D, Simard C, Drolet B. Iloperidone (Fanapt®), a novel atypical antipsychotic, is a potent hERG blocker and delays cardiac ventricular repolarization at clinically relevant concentration. *Pharmacol Res.* 2012;66(1):60–65. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.03.008.
57. Lee S, Lee HA, Choi SW, Kim SJ, Kim KS. Evaluation of nefazodone-induced cardiotoxicity in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;296:42–53. DOI: 10.1016/j.taap.2016.01.015.
58. Carvalho JFS, Louvel J, Doornbos MLJ, et al. Strategies to reduce hERG K⁺ channel blockade. Exploring heteroaromaticity and rigidity in novel pyridine analogues of dofetilide. *J Med Chem.* 2013;56(7):2828–2840. DOI: 10.1021/JM301564F.
59. Shagufta, Guo D, Klaasse E, et al. Exploring chemical substructures essential for hERG k^(*) channel blockade by synthesis and biological evaluation of dofetilide analogues. *ChemMedChem.* 2009;4(10):1722–1732. DOI: 10.1002/CMDC.200900203.
60. Vilums M, Overman J, Klaasse E, Scheel O, Brussee J, IJzerman AP. Understanding of molecular substructures that contribute to hERG K⁺ channel blockade: synthesis and biological evaluation of E-4031 Analogues. *ChemMedChem.* 2012;7(1):107–113. DOI: 10.1002/CMDC.201100366.
61. 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):1025–1032. DOI: 10.1208/S12248-015-9773-1.
62. Lacerda AE, Kuryshev YA, Chen Y, et al. Alifuzosin delays cardiac repolarization by a novel mechanism. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324(2):427–433. DOI: 10.1124/JPET.107.128405.
63. Kramer J, Objero-Paz CA, Myatt G, et al. MICE models: superior to the hERG model in predicting Torsade de Pointes. *Sci Rep.* 2013;3(1):2100. DOI: 10.1038/SREP02100.
64. Cavero I, Guillon JM, Ballet V, Clements M, Gerbeau JF, Holzgreffe H. Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA): Pending issues for successful validation and implementation. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2016;81:21–36. DOI: 10.1016/j.vascn.2016.05.012.
65. Li Z, Garnett C, Strauss DG. Quantitative Systems Pharmacology Models for a New International Cardiac Safety Regulatory Paradigm: An Overview of the Comprehensive *In Vitro* Proarrhythmia Assay *In Silico* Modeling Approach. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8(6):371–379. DOI: 10.1002/PSP4.12423.
66. Kang J, Chen XL, Wang H, et al. Discovery of a small molecule activator of the human ether-à-go-go-related gene (hERG) cardiac K⁺ channel. *Mol Pharmacol.* 2005;67(3):827–836. DOI: 10.1124/MOL.104.006577.
67. Zhou J, Augelli-Szafran CE, Bradley JA, et al. Novel potent human ether-à-go-go-related gene (hERG) potassium channel enhancers and their *in vitro* antiarrhythmic activity. *Mol Pharmacol.* 2005;68(3):876–884. DOI: 10.1124/MOL.105.014035.
68. Gerlach AC, Stoehr SJ, Castle NA. Pharmacological removal of human ether-à-go-go-related gene potassium channel inactivation by 3-nitro-n-(4-phenoxyphenyl) benzamide (ICA-105574). *Mol Pharmacol.* 2010;77(1):58–68. DOI: 10.1124/MOL.109.059543.
69. Meng J, Shi C, Li L, Du Y, Xu Y. Compound ICA-105574 prevents arrhythmias induced by cardiac delayed repolarization. *Eur J Pharmacol.* 2013;718(1-3):87–97. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.09.011.
70. Potet F, Lorinc AN, Chaigne S, et al. Identification and characterization of a compound that protects cardiac tissue from human Ether-à-go-go-related Gene (hERG)-related drug-induced arrhythmias. *J Biol Chem.* 2012;287(47):39613–39625. DOI: 10.1074/JBC.M112.380162.
71. Mannikko R, Bridgland-Taylor MH, Pye H, et al. Pharmacological and electrophysiological characterization of AZSMO-23, an activator of the hERG K⁺ channel. *Br J Pharmacol.* 2015;172(12):3112–3125. DOI: 10.1111/BPH.13115.
72. Zhang H, Zou B, Yu H, et al. Modulation of hERG potassium channel gating normalizes action potential duration prolonged by dysfunctional KCNQ1 potassium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(29):11866–11871. DOI: 10.1073/PNAS.1205266109.
73. Yu Z, Van Veldhoven JPD, 'T Hart IME, Kopf AH, Heitman LH, IJzerman AP. Synthesis and biological evaluation of negative allosteric modulators of the Kv11.1(hERG) channel. *Eur J Med Chem.* 2015;106:50–59. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.10.032.
74. Yu Z, Liu J, Veldhoven JPD van, et al. Allosteric Modulation of Kv11.1 (hERG) Channels Protects Against Drug-Induced Ventricular Arrhythmias. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2016;9(4):e003439. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003439.