

# Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 6. Бета-блокаторы

© Мокров Г. В.

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

**Аннотация.**  $\beta$ -Адреноблокаторы — один из старейших классов кардиопротекторов, применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Они уменьшают частоту сердечных сокращений, имеют гипотензивное действие, угнетают сократимость миокарда и обладают антиаритмическими свойствами. В ряду биароматических соединений с линейным линкером имеется достаточно обширная группа  $\beta$ -блокаторов, которые помимо двух ароматических ядер содержат в линкере 1,2-дигидрокси-3-аминопропановый фрагмент — ключевой для наличия  $\beta$ -блокирующей активности. Среди соединений этой группы имеются широко применяемые препараты небиволол и карведилол, которые используются при терапии хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** антиаритмики; кардиопротекторы; блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов; биароматические соединения

## Для цитирования:

Мокров Г. В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 6. Бета-блокаторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(3):3–11. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-3-11>

**Поступила:** 07.08.2023. **В доработанном виде:** 15.08.2023. **Принята к печати:** 25.08.2023. **Опубликована:** 30.09.2023.

## Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 6. Beta blockers

© Grigory V. Mokrov

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

**Abstract.**  $\beta$ -Blockers are one of the oldest classes of cardioprotectors used in the treatment of cardiovascular diseases. They reduce the heart rate, have a hypotensive effect, inhibit myocardial contractility and have antiarrhythmic properties. In the series of biaromatic compounds with a linear linker, there is a quite large group of  $\beta$ -blockers, which in addition to two aromatic nuclei contain a 1,2-dihydroxy-3-aminopropane fragment in the linker, that is the key for the presence of  $\beta$ -blocking activity. Among the compounds of this group are widely used drugs nebivolol and carvedilol, which are used in the treatment of chronic heart failure and arterial hypertension.

**Keywords:** antiarrhythmics; cardioprotectors;  $\beta$ -adrenoreceptors blockers; biaromatic compounds

## For citations:

Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 6. Beta blockers. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(3):3–11. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-3-3-11>

**Received:** 07.08.2023. **Revision received:** 15.08.2023. **Accepted:** 25.08.2023. **Published:** 30.09.2023.

## Список сокращений / List of abbreviations

ED <sub>50</sub>	—	Полуэффективная концентрация
FDA	—	Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США)
HCN	—	Циклически-нуклеотид-управляемый канал, активируемый гиперполяризацией»
hERG	—	Канал, кодируемы геном «human ether-a-go-go-related gene»
IC <sub>50</sub>	—	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
K <sub>B</sub> , K <sub>D</sub>	—	Константа диссоциации
K <sub>i</sub>	—	Константа ингибирования
Kv1.5	—	Потенциал-зависимый калиевый канал, изоформа 1.5
цАМФ	—	Циклический аденозинмонофосфат

## Введение / Introduction

$\beta$ -Адренорецепторы ( $\beta$ -АР) представляют собой класс рецепторов, связанных с G-белком, которые опосредуют сердечно-сосудистую функцию, вызванную активацией симпатической нервной системы при связывании лигандов этих рецепторов — катехоламинов.  $\beta$ -АР широко экспрессируются в кардиомиоцитах, гладкомышечных и эндотелиальных

клетках сердечно-сосудистой системы. В сердечной ткани преобладающими АР являются  $\beta$ 1-АР, которые играют важнейшую роль в регуляции функции сердца. Активация  $\beta$ -АР природными катехоламинами и/или вводимыми агонистами  $\beta$ -АР приводит к стимуляции сердечной деятельности, включая увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (положительный хронотропизм), силы сокращения (положительный инотропизм), ускорение расслабления (положительный

лузитропизм) и автоматизма. В частности, в сердце адреналин связывается с  $\beta 1$ -АР, что стимулирует образование цАМФ через G-белок и повышает активность аденилатциклазы. В синусовом узле цАМФ активирует регулируемый циклическими нуклеотидами натриевый канал, в результате чего потенциал действия (ПД) развивается с большей скоростью, чем обычно, за счёт открытия потенциал-зависимых кальциевых каналов Т- и L-типа и увеличения ЧСС. После открытия каналов во время ПД в саркоплазматическом ретикулуме быстро высвобождается большое количество кальция, что приводит к повышенному инотропизму. При воздействии высоких уровней катехоламинов в сердце наблюдается подавление  $\beta 1$ -АР и  $\beta 2$ -АР. Это вызвано фосфорилированием  $\beta$ -АР либо протеинкиназой А, либо киназой  $\beta$ -АР [1].

Хотя опосредованная катехоламинами передача сигналов  $\beta$ -АР важна для нормальной сердечной функции, а сниженная экспрессия  $\beta$ -АР наблюдается при сердечной недостаточности, лечение антагонистами  $\beta$ -АР ( $\beta$ -блокаторами) по-прежнему считается золотым стандартом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Одна из гипотез состоит в том, что снижение количества  $\beta$ -АР при ХСН фактически предотвращает гиперстимуляцию сердца избытком катехоламинов. Кроме того,  $\beta$ -адреноблокаторы обладают антиаритмическим действием и предотвращают гипертрофию, апоптоз и некроз миокарда, вызванные гиперстимуляцией  $\beta 1$ -АР. Другим важным механизмом действия  $\beta$ -блокаторов может быть повторная сенсibilизация передачи сигналов  $\beta$ -АР в кардиомиоцитах. Было обнаружено, что  $\beta$ -блокаторы вызывают ресенсibilизацию за счёт увеличения экспрессии  $\beta$ -АР, особенно  $\beta 1$ -АР, и снижения уровня ингибирующего G-белка в поражённом сердце человека [2].

$\beta$ -Адреноблокаторы — один из старейших классов кардиопротекторов, применяемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Первым  $\beta$ -блокатором, появившимся на рынке, был пропранолол. Он был открыт и охарактеризован сэром Джеймсом Блэком и его коллегами из Фармацевтического отдела ICI в 1964 г. Следует сразу отметить, что как для пропранолола, так и для подавляющего большинства других  $\beta$ -блокаторов ключевым структурным элементом в их молекулах является 1,2-дигидрокси-3-аминопропановый фрагмент, замещённый по внешней ОН-группе и атому азота. В дальнейшем описании для наглядности этот фрагмент выделен в структурах фиолетовым цветом [3].

Важно отметить, что существенной характеристикой  $\beta$ -блокаторов кардиотропных препаратов является их селективность в отношении  $\beta 1$ -адренорецепторов. Нежелательная блокада  $\beta 2$  может вызвать опасный для жизни бронхоспазм и снизить эффективность экстренной неотложной терапии агонистами  $\beta 2$ . Таким образом, неселективные продлевающие жизнь  $\beta$ -адреноблокаторы противопоказаны пациентам как с заболеваниями сердца, так и с астмой. Поэтому в более

поздних работах по поиску  $\beta$ -адреноблокаторов значительное внимание уделяется их  $\beta 1$ -селективности [4].

В настоящем обзоре приводится анализ данных литературы по известным на сегодняшний день  $\beta$ -блокаторам с кардиопротекторными свойствами в ряду соединений с биароматической структурой с линейным линкером (БСЛ). Он продолжает серию работ по анализу кардиопротекторных свойств в группе биароматических соединений. Ранее были рассмотрены блокаторы кальциевых каналов [5], HCN-каналов [6], натриевых каналов [7], блокаторы/модуляторы hERG-каналов [8], блокаторы калиевых Kv1.5-каналов [9].

### Небиволол и его аналоги / Nebivolol and its analogues

Поиски  $\beta$ -блокаторов среди БСЛ начались всего через несколько лет после открытия пропранолола. Ещё в 1970 г. *Howe R et al.* из Imperial Chemical Industries Limited (Англия) опубликовали результаты исследования производных 1,4-бензодиоксана и 2-хромана **1**, разработанных как структурные аналоги пропранолола (рис. 1). Среди этих соединений был идентифицирован самый мощный на тот момент  $\beta$ -блокатор **Howe-16**, который оказался в десять раз более мощным, чем пропранолол. Замена трет-бутильного заместителя в Howe-16 различными фрагментами, содержащими фенильное кольцо, привела к биароматическим производным, таким как **Howe-24** и **Howe-26**, которые также обладали высоким потенциалом. Перечисленные соединения подавляли тахикардию на 64, 45 и 45% в концентрациях 0,5 (Howe-16), 20 (Howe-24), и 2,5 (Howe-26) мкг/кг/мин, соответственно [10].

Используя эти данные, исследователи из Janssen Pharmaceutica в 1987 г. исследовали и запатентовали группу симметричных 2,2'-азандиил-бис[1-(хроман-2-ил)этан-1-олов] **2**. Почти все соединения из этой груп-

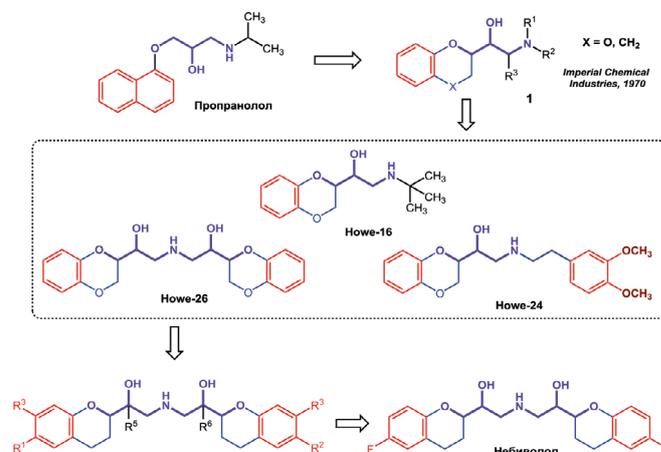


Рис. 1. Дизайн небиволола и его аналогов  
Fig. 1. Development of neбиволол and its analogues

пы показали отличные характеристики связывания с  $\beta_1$ -рецептором (значение  $ED_{50}$  в предсердии морской свинки  $< 2$  мкг/л) и селективность в отношении рецептора  $\beta_2$  (значение  $ED_{50}$  в трахее морской свинки  $> 1000$  мкг/л) [11]. Небиволол, содержащий атомы фтора в качестве заместителя в ароматических группах, и обладающий высоким сродством к  $\beta_1$ -АР ( $A_2 = 5,8 \cdot 10^{-9}$  М; правое предсердие морской свинки) и селективностью по отношению к рецептору  $\beta_2$  ( $A_2 = 1,7 \cdot 10^{-6}$  М; трахея морской свинки) был выбран в качестве ведущего соединения для разработки. Интересно отметить, что как в структуре небиволола, так и во всём ряду его аналогов ключевой фрагмент  $\beta$ -адреноблокаторов дублируется в виде 3,3'-иминодипропан-1,2-диола.

Общая длина линкера, связывающего ароматические группы, составляет 10 связей [12]. Кардиопротекторные свойства небиволола как  $\beta$ -адреноблокатора были тщательно изучены и подтверждены в экспериментах на животных [13].

Эффективность небиволола была успешно подтверждена в клинических испытаниях в сравнении с другими препаратами, включая другие  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты кальциевых каналов, у пациентов с артериальной гипертензией, стенокардией и хронической сердечной недостаточностью. Показано, что переносимость небиволола лучше, чем у атенолола и метопролола [14].

### Толамолл и Бевантолол / Tolamolol and Bevantolol

В 1973 году исследователи из Pfizer опубликовали результаты исследований группы биароматических производных 3-((2-гидроксиэтил)амино)пропан-1,2-диола **3**, разработанных как потенциально  $\beta_1$ -селективные аналоги практолола, в которых изопропиловый заместитель у атома азота был заменён на *O*-арилорксэтильный фрагмент (рис. 2). Наилучшие результаты в ингибировании  $\beta_1$ -АР (в экспериментах *in vitro* по измерению антагонизма изопротеренол-стимулированной аденилатциклазы в образцах, полученных из гомогенатов сердца и лёгких крыс) показали соединения, содержащие метильную или метоксигруппу в ароматическом кольце, связанном с 1,2-дигидрокси-3-аминопропановым фармакофором и карбамоильную группу во втором ароматическом цикле.

Наиболее активным соединением оказался толамолл, обладающий селективностью в отношении рецеп-

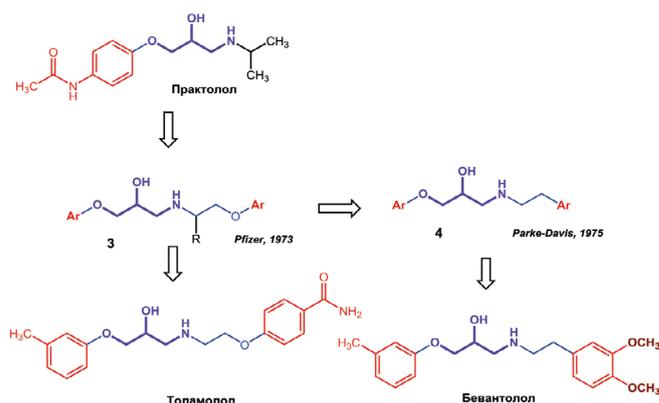


Рис. 2. Конструирование толамолла и бевантолола  
Fig. 2. Development of tolamolol and bevantolol

торов миокарда ( $\beta_1$ ) по сравнению с рецепторами периферических сосудов ( $\beta_2$ ) у человека ( $IC_{50}$  (сердце) = 1,2 мкМ;  $IC_{50}$  (лёгкие) = 3,6 мкМ). Левозантиомер толамолла был значительно более активным, чем правозантиомер ( $IC_{50}$  (сердце) 0,37 мкМ против 7,6 мкМ) в соответствии с результатами для других оптически-активных блокаторов  $\beta_1$ -АР, например, пропранолола и алпренолола.

В препаратах сердца и лёгких собак и папиллярных мышцах кошек толамолл оказывал заметно меньшее депрессивное действие на сердце, чем пропранолол. Эти признаки незначительной депрессии миокарда были подтверждены в исследованиях на людях. Толамолл проходил клинические исследования как потенциальное антиангинально-антиаритмическое средство, но его результаты не были опубликованы, а в дальнейшем это соединение не фигурировало в литературе [16].

Используя анализ связи «структура–активность» в ряде соединений, опубликованных Pfizer, *Hoefle ML et al.* (Parke, Davis and Company, 1975) предложили группу производных 1-(ариламино)-3-арилоркси-2-пропанола **4** для повышения кардиоселективности соответствующих молекул. Вместо *O*-арилорксэтильной группы исследователи использовали более простую арил-этильную группу. Исследование показало, что 3,4-диметоксифенетильная аминогруппа ( $NH-CH_2-CH_2-Ar$ ) оказалась уникальной в этой серии, так как придавала кардиоселективность  $\beta$ -блокирующей активности (модель морской свинки *in vitro*). Соединение **бевантолол** было определено ( $K_b$  (предсердие морской свинки) =  $1,4 \cdot 10^{-8}$ ;  $K_b$  (трахея морской свинки) =  $3,6 \cdot 10^{-7}$ ) как наиболее многообещающий лекарственный кандидат на основании эффективности, избирательности действия и минимума побочных эффектов [17]. Сердечно-сосудистые эффекты бевантолола подробно изучались на животных моделях [18].

Имеющиеся клинические данные указывают на то, что бевантолол является эффективным средством для лечения лёгкой и умеренной артериальной ги-

пертензии и стабильной стенокардии. Показано, что при артериальной гипертензии бевантолол обладает терапевтической эффективностью, сопоставимой с атенололом и пропранололом, в то время как у пациентов со стенокардией препарат превосходил по эффективности атенолол [19]. Антиангинальный эффект бевантолола был не меньшим по сравнению с атенололом [20]. Несмотря на убедительные данные о кардиопротекторной эффективности бевантолола, в 1989 г. компания Warner-Lambert, разработавшая препарат, решила не выпускать его на рынок по необычной причине: «Кому нужен 30-й β-адреноблокатор?» [21].

### Буциндолол / Bucindolol

Kreighbaum *WE et al.* из Mead Johnson & Company (США) в 1980 г. опубликовали группу соединений **5**, сконструированных на основе имеющихся в то время данных, в качестве антагонистов β-адренорецепторов в сочетании с сосудорасширяющей активностью (рис. 3). Эта группа по структуре напоминает ранее упомянутую серию БСЛ с β-блокирующей активностью, однако в данном случае в качестве одного из арильных фармакофоров использовался индольный гетероцикл. Кроме того, этиленовый мостик, связывающий индольное кольцо с 1,2-дигидрокси-3-аминопропановым фармакофором, содержит две метильные группы. Наибольшую эффективность в сочетании β-блокирующей (торможение изопротеренол-индуцированной тахикардии у крыс) и антигипертензивной активности (систолическое артериальное давление (АД) крыс) среди исследованных соединений показали структуры, содержащие заместители в *О*-фенильном кольце во 2-м положении (метильную, трифторметильную или цианогруппу).

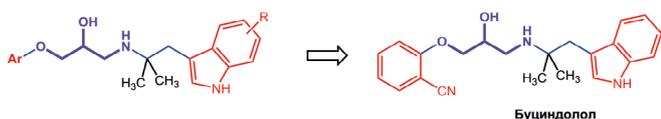


Рис. 3. Буциндолол и его группа  
Fig. 3. Bucindolol and its group

Для дальнейшей разработки выбрано соединение **буциндолол** с 2-цианогруппой в фенильном кольце (71 % ингибирование тахикардии в дозе 2 мг/кг) [22]. Используя конкурентное связывание антагониста [<sup>125</sup>I]йодоцианопиндолола, было показано, что буциндолол обладает таким же сродством к желудочковым β-рецепторам человека, как и пропранолол ( $K_i = 3,7 \cdot 10^{-9}$  М) и эквивалентной способностью блокировать изопротеренол-индуцированную активность аденилатциклазы ( $K_B = 2,8 \cdot 10^{-9}$  М) [23].

Кардиопротекторная активность буциндолола была продемонстрирована на ряде моделей крыс и

собак. Было показано, что этот препарат является эффективным средством для лечения больных стенокардией. У людей с ХСН буциндолол чрезвычайно хорошо переносится и вызывает улучшение систолической (фракция выброса, систолическая эластичность, сердечный индекс и ударная работа) и диастолической (изоволюмическая релаксация) функции левого желудочка при одновременном снижении давления в лёгочной артерии и ЧСС [24]. Разработчики более 10 лет пытались получить разрешение на применение буциндолола, но в 2009 году FDA всё же отклонило его [25].

### Карведилол / Carvedilol

В 1985 г. компания Boehringer Mannheim GmbH (Германия) получила патент на группу карбазолсодержащих соединений **6**, соответствующих по строению известным в то время биароматическим β-блокаторам (рис. 4). Карбазольный гетероцикл в этих соединениях напрямую связан с фармакофором 1,2-дигидрокси-3-аминопропана. Второй ароматический заместитель, обычно монозамещённое фенильное кольцо, связан с центральным атомом азота оксиэтильным мостиком. Ингибирование изопреналиновой тахикардии принимали за меру β-блокирующей активности испытуемых соединений. Наилучшие результаты показал **карведилол** с *о*-метоксифенильной группой, обладающий сбалансированной вазодилатирующей (у наркотизированных кроликов) и β-блокирующей активностью [26].

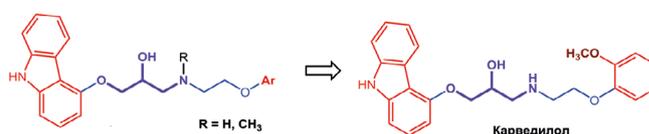
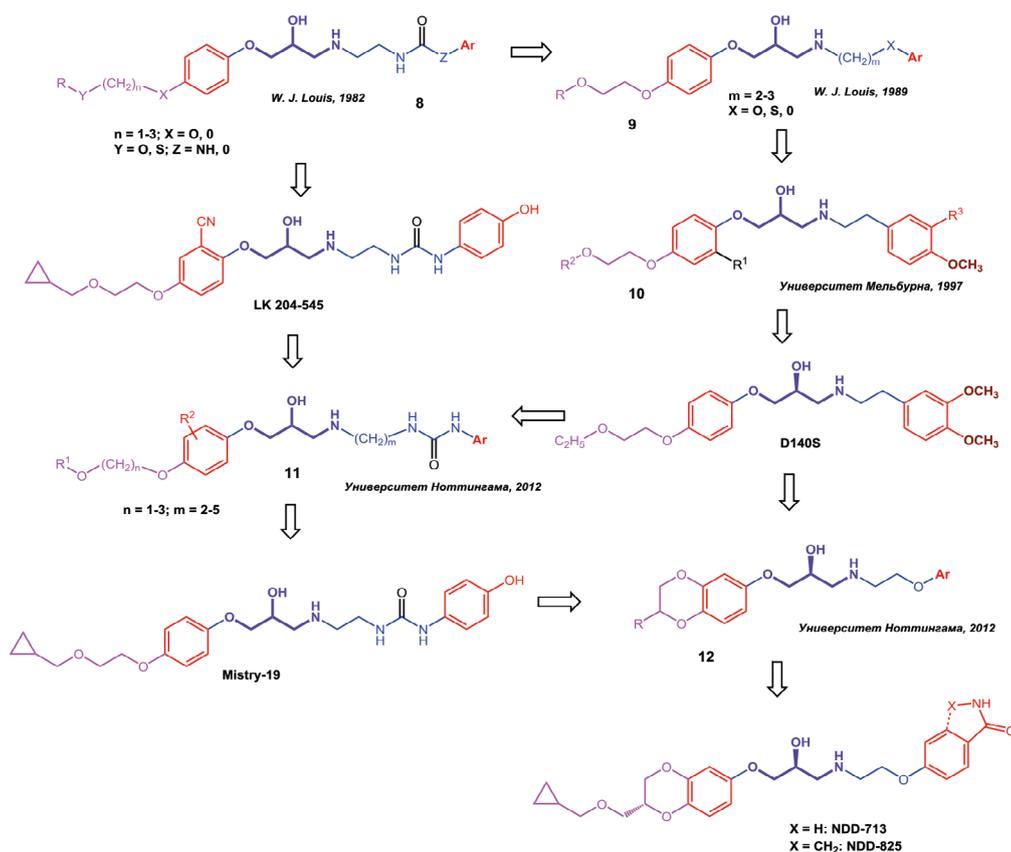


Рис. 4. Карведилол и его группа  
Fig. 4. Carvedilol and its group

Исследования механизма действия карведилола показывают, что это соединение является мощным конкурентным антагонистом β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-АР с  $K_B$  0,9 нМ для обоих подтипов β-АР (положительный хронотропный ответ изопротеренола в изолированном предсердии морской свинки и бронходилатация, вызванная изопротеренолом в трахее морской свинки, пораженной карбахолом) [27].

Карведилол оказывает кардиопротекторное действие на моделях острого инфаркта миокарда у животных и в этом отношении более эффективен, чем пропранолол при сопоставимых дозах. Это соединение также защищает от повреждения нейронов в моделях ишемии головного мозга *in vitro* и *in vivo* и оказывает антипролиферативное действие на гладкие мышцы сосудов *in vitro*.





**Рис. 6.** Дизайн  $\beta_1$ -селективных ингибиторов в ряду ЛБС с фрагментом  $OCH_2CH_2O$   
**Fig. 6.** Development of  $\beta_1$ -selective inhibitors among LBC with  $OCH_2CH_2O$  fragment

вещества обладали убедительными  $\beta_1$ -блокирующими свойствами (предсердие морской свинки) и селективностью по отношению к  $\beta_2$ -рецепторам (трахея морской свинки). Наличие цианогруппы или атома галогена по сравнению с незамещённым *O*-фенильным кольцом также оказывало несущественное влияние [34].

В качестве лидерного соединения был выбран **D140S** с этоксигруппой и 3,4-диметоксифенильной группой при фармакофоре  $\beta$ -блокаторов. Это был высокоспецифичный  $\beta_1$ -АР антагонист ( $pA_2(\beta_1) = 8,15$ ,  $pA_2(\beta_2) < 4,5$ ;  $\beta_1/\beta_2$  селективность  $>4400$ ; *in vitro* эксперименты с предсердиями и трахеями крыс). Влияние на вызванное изопреналином увеличение ЧСС и фармакодинамический период полураспада для **D140S** были сопоставимы с показателями эсмолала у крыс [35].

Дальнейшее развитие этого направления осуществляли исследователи Ноттингемского университета (Великобритания). В 2012 г. *Mistry S et al.* запатентовали группу соединений **11**, построенных на основе структур **LK 204-545** и **D140S** [36]. Авторы варьировали заместители в фенильных кольцах и длину алифатических цепей ( $n$  и  $m$ ). Показано, что наличие метильной, метокси- и гидроксигруппы или

атома галогена не оказывает большого влияния на  $\beta$ -блокирующие свойства и  $\beta_1/\beta_2$ -селективность. Значения  $n$  и  $m$ , равные 2, являются оптимальными. Наилучшие характеристики показало соединение **Mistry-19**, которое оказалось дезциановым аналогом **LK 204-545**.

Было обнаружено, что значения  $\text{Log } K_D$ , полученные из анализов накопления  $^3H$ -цАМФ после ингибирования ответа агониста циматерола в клетках СНО, стабильно экспрессирующих человеческие  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - или  $\beta_3$ -АР для **Mistry-19**, составляют  $-7,75$ ,  $-5,15$  и  $>10$  мкМ, соответственно (селективность  $\beta_1$  против  $\beta_2 = 398$ ). **Mistry-19** существенно ингибировал  $\beta_1$ -опосредованные ответы ЧСС на изопреналин в модели свободно движущихся крыс в сознании, не оказывая влияния на  $\beta_2$ -опосредованный ответ задних конечностей, что согласуется с  $\beta_1$ -селективностью этого соединения [37].

Те же исследователи в том же 2012 году запатентовали другую аналогичную группу соединений **12**, разработанную с использованием структур **D140S** и других его аналогов. В этом случае *O*-арильная группа присоединялась к диоксановому кольцу, заменяя фрагмент этоксигруппы **D140S**. Второй аро-

матический фармакофор был связан со стандартным 1,2-дигидрокси-3-аминопропановым фрагментом через оксиэтиловый мостик. Селективность лигандов для трёх  $\beta$ -АР оценивали в исследованиях их связывания с использованием  $^3\text{H}$ -CGP1 2177 в клетках китайского хомячка, экспрессирующих человеческие  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - или  $\beta_3$ -АР [38].

Наиболее активными оказались соединения **NDD-713** и **NDD-825**, которые содержат циклопропилметил-оксиметильный заместитель, аналогичный соединению Mistry-19, в диоксановом кольце и амидную группу во втором ароматическом кольце (свободную для NDD-713 или циклическую для NDD-825). Эти соединения имели следующие характеристики: для NDD-713— $\text{Log } K_D$  ( $\beta_1$ -АР человека) =  $-7,82$ ,  $\text{Log } K_D$  ( $\beta_2$ -АР человека) =  $-5,05$ ; для NDD-825— $\text{Log } K_D$  ( $\beta_1$ -АР человека) =  $-8,28$ ,  $\text{Log } K_D$  ( $\beta_2$ -АР человека) =  $-5,27$ . Аналогичные результаты были получены в тканях крысы: для NDD-713— $\text{Log } K_D$  ( $\beta_1$ -АР крысы) =  $-8,07$ ,  $\text{Log } K_D$  ( $\beta_2$ -АР крысы) =  $-4,73$ ; для NDD-825— $\text{Log } K_D$  ( $\beta_1$ -АР крысы) =  $-8,37$ ,  $\text{Log } K_D$  ( $\beta_2$ -АР крысы) =  $-4,88$ .

Для оценки  $\beta_1$ -селективности *in vivo* соединения вводили крысам, находящимся в сознании, и контролировали ЧСС ( $\beta_1$ ) и сосудистую проводимость задних конечностей ( $\beta_2$ ). NDD-713 и NDD-825 подавляли базальную и изопреналин-индуцированную ЧСС, но не влияли на сосудистую проводимость задних конечностей, что подтверждало их высокую  $\beta_1$ -селективность. Эти эффекты всё ещё были видны через 4,0–5,5 ч (3 ч после окончания внутривенной инфузии), а подавление базальной активности также наблюдалось через 24–25 ч (23–24 ч после окончания внутривенной инфузии), что соответствовало более длительному фармакокинетическому клиренсу. Эти соединения не обладали сродством к каналу hERG (в концентрациях >3000-кратное сродство к  $\beta_1$ -АР) и блокировали калиевый ток hERG только при высоких концентрациях ( $\text{IC}_{50} > 10 \text{ мкМ}$ ). Эти лиганды предложены авторами в качестве перспективных

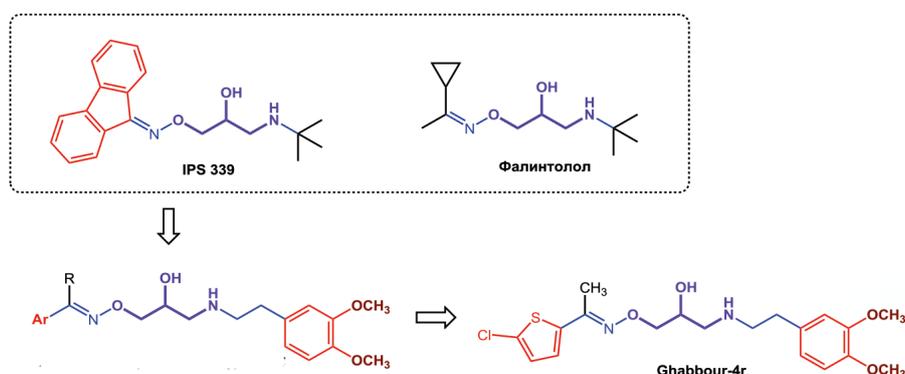
кандидатов для разработки  $\beta$ -блокаторов, лишённых  $\beta_2$ -АР-опосредованных побочных эффектов бронхоспазма и вазоконстрикции, и могут оказаться полезными у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями или ишемией конечностей (заболеваниями периферических сосудов) [4].

Последним примером создания соединений с  $\beta$ -блокирующими свойствами в серии БСЛ является работа *Ghabbour HA et al.* из Университета Мансура (Египет, 2014 г.). На основе структур  $\beta$ -блокаторов IPS 339 и фалинтолола, содержащих оксимные группы, авторы сконструировали ряд соединений **13**, среди которых 3,4-диметоксифенетильные производные с оксимсодержащим линкером длиной 10 связей имели наибольший потенциал по данным молекулярного докинга (рис. 7). Биологический скрининг *in vitro* на активность  $\beta_1$ -АР с использованием изолированных предсердий морских свинок показал, что лучшими характеристиками обладает соединение **Ghabbour-4r** с хлортиофеновым заместителем. Он угнетал ЧСС на 31 % и угнетал сократительную способность предсердий на 55 %. Скрининг активности  $\beta_2$ -АР с использованием изолированной трахеи морских свинок показал отсутствие  $\beta_2$ -блокирующего действия Ghabbour-4r [39].

## Выводы / Conclusions

Среди соединений, обладающих  $\beta$ -блокирующей активностью, идентифицировано значительное количество структур, относящихся к классу БСЛ. Некоторые из этих соединений являются клинически эффективными кардиопротекторными средствами, которые успешно применяются по сей день (небиволол, карведилол).

Анализ структур неселективных  $\beta$ -блокаторов или  $\beta_1$ -блокаторов с низкой селективностью из класса БСЛ выявляет следующую модель этих структур (рис. 8). Ключевым компонентом линкера является



**Рис. 7.** Конструирование Ghabbour-4r и его группы  
**Fig. 7.** Design of Ghabbour-4r and its group

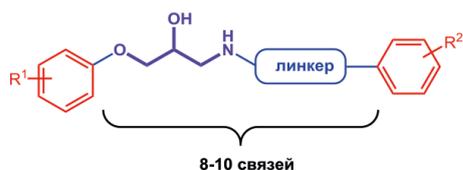


Рис. 8. Обобщённая модель неселективных β-блокаторов

Fig. 8. Nonselective β-blockers model

1,2-дигидрокси-3-аминопропановый фрагмент. Через атом кислорода он связывается с первой ароматической группой. Вторая ароматическая группа связана с атомом азота фармакофора 1,2-дигидрокси-3-аминопропана мостиком из 3-5 связей, который представляет собой алкильную цепь, часто содержащую один гетероатом. Небольшие заместители, такие как метокси, циано, метильная группа или атом галогена, часто присутствуют в ароматических фармакофорах соединений.

В группе β1-селективных β-блокаторов их фармакофорная модель приобретает дополнительные элементы в дополнение к описанной выше модели (рис. 9). В них имеется фрагмент, содержащий два донора пары электронов, связанных через 3 связи (чаще всего это фрагмент O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-) в O-арильной группе. Донор электронной пары (LPD) (гидрокси, метокси, карбонильные группы) также присутствует в качестве заместителя во втором ароматическом кольце.

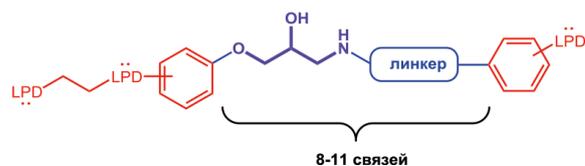


Рис. 9. Модель β1-селективных блокаторов

Fig. 9. Selective β1-blockers model

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

**Grigory V. Mokrov**

Corresponding author

e-mail: g.mokrov@gmail.com

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

SPIN code: 8755-7666

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

## Список литературы / References

1. Fisker FY, Grimm D, Wehland M. Third-generation beta-adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015 Jul;117(1):5–14. DOI: 10.1111/bcpt.12396.
2. Velmurugan BK, Baskaran R, Huang CY. Detailed insight on β-adrenoceptors as therapeutic targets. *Biomed Pharmacother.* 2019 Sep;117:109039. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109039.
3. Black JW, Crowther AF, ShankS RG, et al. A NEW ADRENERGIC BETARECEPTOR ANTAGONIST. *Lancet.* 1964 May 16;1(7342):1080–1081. DOI: 10.1016/s0140-6736(64)91275-9.
4. Baker JG, Gardiner SM, Woolard J, et al. Novel selective β1-adrenoceptor antagonists for concomitant cardiovascular and respiratory disease. *FASEB J.* 2017;31(7):3150–3166. DOI: 10.1096/fj.201601305R
5. 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. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2021;(4):3–17. (In Russ.)]. DOI: 10.37489/2587-7836-2021-4-3-17.
6. 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. *Pharmacokinetics*

*and Pharmacodynamics.* 2022;(2):3–10. (In Russ.)]. DOI: 10.37489/2587-7836-2022-2-03-10.

7. 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. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2022;(3):3–9. (In Russ.)]. DOI:10.37489/2587-7836-2022-3-3-9

8. Мокров Г.В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 4. Блокаторы и модуляторы калиевых hERG-каналов. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2022;(4):3–19. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 4. Potassium hERG channels blockers and modulators. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2022;(4):3–19. (In Russ.)]. DOI:10.37489/2587-7836-2022-4-3-19.

9. Мокров Г.В. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 5. Блокаторы калиевых каналов Kv1.5. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2023;(2):3–13. [Mokrov GV. Cardioprotective agents with biaromatic structure. Part 5. Potassium Kv1.5-channels blockers. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2023;(2):3–13. (In Russ.)]. DOI:10.37489/2587-7836-2023-2-3-13.

10. Howe R, Rao BS, Chodnekhar MS. Beta-adrenergic blocking agents. VII. 2-(1,4-benzodioxanyl) and 2-chromanyl analogs of pronethalol (2-isopropylamino-1-(2-naphthyl)ethanol). *J Med Chem.* 1970 Mar;13(2):169–176. DOI: 10.1021/jm00296a001.

11. Van Lommen GRE, De Bruyn MFL, Schroven MFJ. US Patent 4654362 A. Published online October 12, 1984.
12. Van de Water A, Janssens W, Van Neuten J, et al. Pharmacological and hemodynamic profile of nebivolol, a chemically novel, potent, and selective beta 1-adrenergic antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988 May;11(5):552–563. DOI: 10.1097/00005344-198805000-00007.
13. Mangrella M, Rossi F, Fici F, Rossi F. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res.* 1998 Dec;38(6):419–431. DOI: 10.1006/phrs.1998.0387. PMID: 9990650.
14. Weiss R. Nebivolol: A Novel Beta-Blocker with Nitric Oxide-Induced Vasodilatation. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):303. DOI: 10.2147/VHRM.2006.2.3.303.
15. Olawi N, Krüger M, Grimm D, et al. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019 Sep;125(3):189–201. DOI: 10.1111/bcpt.13248.
16. Augstein J, Cox DA, Ham AL, et al. Beta-adrenoceptor blocking agents. 1. Cardioselective 1-aryloxy-3-(aryloxyalkylamino)propan-2-ols. *J Med Chem.* 1973 Nov;16(11):1245–1251. DOI: 10.1021/jm00269a007.
17. Hoefle ML, Hastings SG, Meyer RF, et al. Cardioselective beta-adrenergic blocking agents. 1. 1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)amino)-3-aryloxy-2-propanols. *J Med Chem.* 1975 Feb;18(2):148–152. DOI: 10.1021/jm00236a007.
18. Dukes ID, Vaughan Williams EM. Cardiovascular effects of bevantolol, a selective beta 1-adrenoceptor antagonist with a novel pharmacological profile. *Br J Pharmacol.* 1985 Feb;84(2):365–380. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1985.tb12921.x.
19. Frishman WH, Goldberg RJ, Benfield P. Bevantolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in hypertension and angina pectoris. *Drugs.* 1988 Jan;35(1):1–21. DOI: 10.2165/00003495-198835010-00001.
20. Rodrigues EA, Lawrence JD, Dasgupta P, et al. Comparison of bevantolol and atenolol in chronic stable angina. *Am J Cardiol.* 1988 Jun 1;61(15):1204–1209. DOI: 10.1016/0002-9149(88)91155-1.
21. Warner-lambert pipeline narrowed to 40 active research compounds: accupril (quinapril) nda submitted jan. 25; \$80 Mil. budgetted for c-v work in 1989 : Pink Sheet. Published 1989. Accessed October 28, 2021. <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/ps015015/warnerlambert-pipeline-narrowed-to-40-active-research-compounds-accupril-quinapril-nda-submitted-jan-25-80-mil-budgetted-for-cv-work-in-1989>
22. Kreighbaum WE, Matier WL, Dennis RD, et al. Antihypertensive indole derivatives of phenoxypropanolamines with beta-adrenergic receptor antagonist and vasodilating activity. *J Med Chem.* 1980 Mar;23(3):285–289. DOI: 10.1021/jm00177a015.
23. Hershberger RE, Wynn JR, Sundberg L, Bristow MR. Mechanism of action of bucindolol in human ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;15(6):959–967. DOI: 10.1097/00005344-199006000-00014.
24. Eichhorn EJ. Effects of bucindolol in heart failure. *Am J Cardiol.* 1993 Mar 25;71(9):65C–70C. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90089-u.
25. FDA rejects bucindolol and questions trial integrity. Published 2009. Accessed October 28, 2021. <http://www.cardiobrief.org/2009/06/02/fda-rejects-bucindolol-and-questions-trial-integrity/>
26. Wiedemann F, Kampe W, Thiel M, Sponer G, Roesch E, Dietmann K. US Patent 4503067. Published online 1985. <https://www.uspto.gov/web/offices/com/sol/foia/comm/pte/4503067.pdf>
27. Ruffolo RR, Gellai M, Hieble JP, et al. The pharmacology of carvedilol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38 Suppl 2:S82–8. doi: 10.1007/BF01409471.
28. Mctavish D, Campoli-Richards D, Sorkin EM, Duggrell SA. Carvedilol A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs.* 1993;45(2):232–258. DOI: 10.2165/00003495-199345020-00006.
29. Book WM. Carvedilol: A Nonselective  $\beta$  Blocking Agent With Antioxidant Properties. *Congest Hear Fail.* 2002;8(3):173–177, 190. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2002.00718.x.
30. Fuhrer W, Ostermayer F, Zimmermann M. US Patent 4559354. Published online 1985.
31. Dooley DJ, Bittiger H, Reymann NC. CGP 20712 A: a useful tool for quantitating  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1986;130(1-2):137–139. DOI: 10.1016/0014-2999(86)90193-7.
32. Louis WJ, Berthold R, Stoll A. US Patent 4816604. Published online 1989.
33. Louis SNS, Nero TL, Iakovidis D, et al. LK 204–545, a highly selective  $\beta$ 1-adrenoceptor antagonist at human  $\beta$ -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 1999;367(2-3):431–5. doi: 10.1016/S0014-2999(99)00019-9.
34. Louis WJ, Jackman GP, Iakovidis D, Louis SN, Drummer OH. WO Patent 97/13744A1. Published online 1997. Accessed October 28, 2021. <https://patentimages.storage.googleapis.com/cf/b4/ed/cdbb8d5f1d23dd/WO1997013744A1.pdf>
35. Jackman GP, Iakovidis D, Nero TL, et al. Synthesis,  $\beta$ -adrenoceptor pharmacology and toxicology of S-(–)-1-(4-(2-ethoxyethoxy)phenoxy)-2-hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamino)propane hydrochloride, a short acting  $\beta$ 1-specific antagonist. *Eur J Med Chem.* 2002;37(9):731–41. DOI: 10.1016/S0223-5234(02)01399-5.
36. Mistry S, Daras E, Fromont C, et al. WO Patent 2021/004549 A1. Published online 2012.
37. Mistry SN, Baker JG, Fischer PM, et al. Synthesis and *in Vitro* and *in Vivo* Characterization of Highly  $\beta$ 1-Selective  $\beta$ -Adrenoceptor Partial Agonists. *J Med Chem.* 2013;56(10):3852–3865. DOI: 10.1021/jm400348g.
38. Baker JG, Fischer PM, Fromont C, et al. WO Patent 2021/104659 A1. Published online 2012.
39. Ghabbour HA, El-Bendary ER, El-Ashmawy MB, El-Kerdawy MM. Synthesis, Docking Study and  $\beta$ -Adrenoceptor Activity of Some New Oxime Ether Derivatives. *Molecules.* 2014;19(3):3417–3435. DOI: 10.3390/molecules19033417.