

DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-4-3-9
© Коллектив авторов, 2020

Г. В. Мокров*, А. М. Лихошерстов, А. С. Пантилеев, В. В. Барчуков,
В. Н. Столярук, И. Б. Цорин, М. Б. Вититнова, С. А. Крыжановский,
Т. А. Гудашева

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ ГРУПП АЛКОКСИФЕНИЛТРИАЗААЛКАНОВ НА ИХ КАРДИОТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ

ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В. В. Закусова", 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

* e-mail: g.mokrov@gmail.com

Ранее нами были получены соединения АЛМ-802 (тригидрохлорид N^1 -(2,3,4-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина) и АЛМ-803 (тригидрохлорид N^1 -(3,4,5-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(3,4,5-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), сочетающие фармакофорные элементы ингибиторов окисления свободных жирных кислот триметазидина и ранолазина и блокатора медленных кальциевых каналов верапамила. Эти вещества обладали противоишемической и антиаритмической активностью. В данной работе получено новое соединение АЛМ-843 (тригидрохлорид N^1 -(3,4-диметоксибензил)- N^2 -{2-[(3,4-диметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), проявившее только антиаритмическое действие. На основании этого сделано предположение о том, что антиаритмическая активность линейных производных алкоксифенилтриазаалканов обусловлена наличием в них 3,4-диметоксифенильного фармакофора, содержащегося и в верапамиле. Это предположение было подтверждено методом молекулярного докинга, с использованием которого выявлено сходство в связывании всех перечисленных производных алкоксифенилтриазаалканов с сайтом связывания верапамила потенциал-зависимого Ca^{2+} -канала.

Ключевые слова: ингибиторы окисления свободных жирных кислот; противоишемическая и антиаритмическая активность; линейные метоксифенилтриазаалканы; АЛМ-802; потенциал-зависимые кальциевые каналы.

Соединение АЛМ-802 (рис. 1) — (тригидрохлорид N^1 -(2,3,4-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина) — производное алкоксифенилтриазаалканов, которое было сконструировано на основе фармакофорной модели, комбинирующей структурные элементы терапевтически эффективных ингибиторов окисления свободных жирных кислот триметазидина и ранолазина [1]. В модельных экспериментах, воспроизводящих нарушения сердечного ритма (аконитиновая, хлоридкальциевая, реперфузионная аритмии и электрическая фибрилляция желудочков сердца) и субэндокардиальную ишемию, было показано, что АЛМ-802 (1 мг/кг, внутривенно) проявляет выраженную антиаритмическую и противоишемическую активность [1].

С целью оценки влияния строения молекулы АЛМ-802 на его биологическую активность нами синтезировано соединение АЛМ-803 (тригидрохлорид N^1 -(3,4,5-триметоксибензил)- N^2 -{2-[(3,4,5-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), отличающееся от АЛМ-802 перемещением *орто*-метоксигрупп во вторые *мета*-положения (рис. 1) [2]. Было установлено, что эти изменения в строении ароматических фармакофорных групп приводят к исчезновению у соединения АЛМ-803 противоишемической активности и к сохранению антиаритмической активности, которая

была выявлена в моделях хлоридкальциевой аритмии и электрической фибрилляции желудочков сердца.

Мы предположили, что антиаритмическая активность соединений АЛМ-802 и АЛМ-803 на хлоридкальциевой модели обусловлена наличием в них 3,4-диметоксифенильных фармакофоров. Эта гипотеза подтверждалась структурным сходством изученных производных алкоксифенилтриазаалканов с молекулами верапамила [3] и фалипамила [4], в которых имеются два 3,4-диметоксифенильных фармакофора, соединенных линейным линкером (рис. 2). Эти препараты относятся к группе производных фенилалкиламина из группы блокаторов медленных кальциевых каналов (IV класс антиаритмических средств по классификации Singh-Vaughan Williams).

Цель настоящей работы — синтез и изучение спектра кардиотропной активности аналога соединений АЛМ-802 и АЛМ-803, содержащего только 3,4-диметоксигруппы в арильных фармакофорах без других структурных изменений (соединение АЛМ-843, рис. 1), что позволило бы доказать/опровергнуть выдвинутую нами гипотезу. Кроме того, представлялось важным сопоставить возможность связывания производных алкоксифенилтриазаалканов с сайтом связывания верапамила потенциал-зависимого Ca^{2+} -канала методом молекулярного докинга.

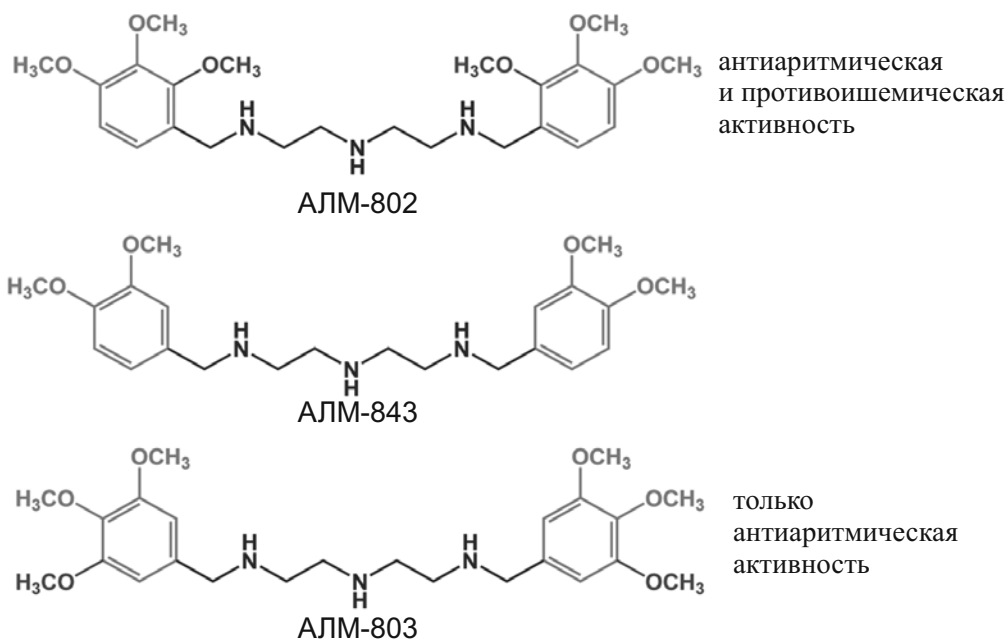


Рис. 1. Структурные формулы соединений АЛМ-802, АЛМ-803 и их аналога АЛМ-843.

Экспериментальная химическая часть

Соединение АЛМ-843 было синтезировано реакцией восстановительного аминирования 3,4-диметоксибензальдегида с диэтилентриамином в соотношении 2:1, соответственно, в растворе этанола. Восстановление проводилось каталитическим гидрированием на палладиевом катализаторе (10 % Pd на угле). Выход продукта составил 60 %. $T_{пл}$ 225 – 229 °С (с разл.). Данные элементного анализа соответствовали расчетной брутто формуле $C_{22}H_{36}Cl_3N_3O_4 \cdot H_2O$. Спектр ЯМР 1H ДМСО, δ , м.д.: 3,23 – 3,46 (м, 8 H, $((CH_2)_2)_2N$); 3,76, 3,79 (два с, по 6 H, 4 OMe); 4,13 (с, 4 H, 2 CH_2Ar); 6,98 (д, 2 H, 2 ArH, J_3 8,3 Гц); 7,07 (дд, 2 H, 2 ArH, J_3 8,3 Гц, J_4 1,9 Гц); 7,33 (д, 2 H, 2 ArH, J_4 1,9 Гц); 9,77 (уш.с, 3 H, 3 NH).

Экспериментальная биологическая часть

В экспериментах по определению полулетальных доз (LD_{50}) соединений использовали беспородных мышей-самцов массой 18 – 25 г. В экспериментах по оценке противоишемической и антиаритмической активности соединений использовали белых беспородных крыс-самцов массой 160 – 380 г. Все животные были получены из ФГБУН “Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства”, филиал “Столбовая”. Животных содержали в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 г. “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики” и СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)” от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (European Communities Council Directive of

November 24, 1986 (86/609/ЕЕС)), а также в соответствии с “Правилами работы с животными”, утвержденными биоэтической комиссией ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”.

Определение LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} . Величину LD_{50} соединений изучали на беспородных мышях-самцах при внутрибрюшинном введении. В качестве растворителя использовали апиrogenную воду для инъекций. Летальность определяли как минимум в 5 различных дозах, количество животных в каждой серии было равно 6. Смертность животных оценивали через 24 ч после введения соединений.

Модель субэндокардиальной ишемии у крыс, вызываемой изопротеренолом. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 210 – 370 г, наркотизированных уретаном (1300 мг/кг внутрибрюшинно). Острую субэндокардиальную ишемию миокарда вызывали по методу [5]. Для этой цели животным с помощью инъектора “Линеомат” (Россия) внутривенно вводили неселективный агонист β -адренорецепторов изопротеренол со скоростью 20 мкг/кг/мин. Для мониторинга, регистрации и обработки ЭКГ использовали компьютерный электрокардиограф “Полиспектр 8/EX” (Нейрософт, Россия).

Животные были рандомизированы на 7 групп: 1-я — контроль для АЛМ-802 ($n = 12$); 2-я — соединение АЛМ-802 ($n = 7$); 3-я — контроль для АЛМ-803 ($n = 16$); 4-я — соединение АЛМ-803 ($n = 6$); 5-я — контроль для АЛМ-843 и верапамила ($n = 9$); 6-я — соединение АЛМ-843 ($n = 8$); 7-я — верапамил ($n = 8$). Животным контрольных групп за 2 мин до начала инфузии изопротеренола внутривенно вводили эквивалентный объем (1 мл/кг) изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида, а животные основных групп по аналогичной схеме получали исследуемые соединения

(АЛМ-802 – 2 мг/кг; АЛМ-803 – 1 мг/кг; АЛМ-843 – 3 мг/кг, верапамил — 1 мг/кг).

Об интенсивности ишемического повреждения судили по величине депрессии сегмента ST на ЭКГ (II стандартное отведение) через 5 мин от момента начала инфузии изопроterenола.

Модель аконитиновой аритмии [6, 7]. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 160 – 200 г, наркотизированных уретаном (1300 мг/кг, внутривенно). Животных переводили на искусственное дыхание, вентиляцию осуществляли аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для мелких животных (Ugo Basele, Италия). Аритмию вызывали болюсным введением раствора аконитина внутривенно. В контрольной серии экспериментов определяли минимальную дозу аконитина, вызывающую фатальные нарушения ритма сердца в первые 5 мин от момента его внутривенного введения. Для мониторинга, регистрации и обработки ЭКГ использовали компьютерный электрокардиограф “Полиспектр 8/EX” (Нейрософт, Россия).

Животные были рандомизированы на 6 групп: 1-я — контроль для АЛМ-802 ($n = 7$); 2-я — соединение АЛМ-802 ($n = 6$); 3-я — контроль для АЛМ-803 ($n = 11$); 4-я — соединение АЛМ-803 ($n = 6$); 5-я — контроль для АЛМ-843 ($n = 8$); 6-я — соединение АЛМ-843 ($n = 7$). Животным контрольных групп за 2 мин до инъекции аконитина внутривенно вводили эквивалентный объем (1 мл/кг) изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида, а животные опытных групп по аналогичной схеме внутривенно получали исследуемые соединения (АЛМ-802 – 1 мг/кг; АЛМ-803 – 1 мг/кг; АЛМ-843 – 3 мг/кг).

В каждой опытной группе оценивали количество животных, у которых в течение 10 мин после введения аконитина развивались фатальные нарушения ритма.

Модель хлоридкальциевой аритмии [6, 7]. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200 – 320 г, наркотизированных уретаном (1300 мг/кг внутривенно). Аритмию вызывали болюсным введением раствора кальция хлорида внутривенно. В контрольной серии экспериментов определяли минимальную дозу кальция хлорида, вызывающую гибель животного в первые 5 мин от момента его внутривенного введения. Для мониторинга, регистрации и обработки ЭКГ использовали компьютерный электрокардиограф “Полиспектр 8/EX” (Нейрософт, Россия).

Животные были рандомизированы на 8 групп: 1-я — контроль для АЛМ-802 ($n = 9$); 2-я — соединение АЛМ-802 ($n = 6$); 3-я — контроль для АЛМ-803 ($n = 11$); 4-я — соединение АЛМ-803 ($n = 6$); 5-я — контроль для АЛМ-843 ($n = 7$); 6-я — соединение АЛМ-843 ($n = 7$); 7-я — контроль для верапамила ($n = 8$); 8-я — верапамил ($n = 6$). Животным контрольных групп за 2 мин до инъекции кальция хлорида внутривенно вводили эквивалентный объем (1 мл/кг) изотонического 0,9 % раствора натрия хлорида, а животные опытных групп по аналогичной схеме внутри-

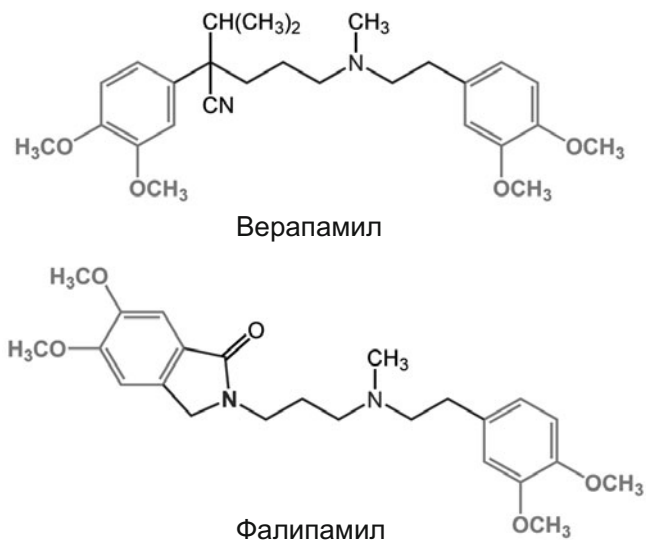


Рис. 2. Структурные формулы верапамила и фалипамила.

венно получали исследуемые соединения (АЛМ-802 – 2 мг/кг; АЛМ-803 – 1 мг/кг; АЛМ-843 – 3 мг/кг, верапамил — 1 мг/кг).

В опытных группах оценивали количество погибших животных в первые 5 мин после введения кальция хлорида в следствие фатальных нарушений ритма.

Модель реперфузионных нарушений ритма сердца у крыс [6]. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 200 – 380 г. Наркотизированных животных (уретан 1300 мг/кг внутривенно) фиксировали в положении на спине. Для введения изучаемых соединений выделяли бедренную вену. Затем животных переводили на искусственное дыхание, вентиляцию осуществляли аппаратом ИВЛ для мелких животных (Ugo Basele, Италия). Далее производили тороко- и перикардотомию и под левую нисходящую коронарную артерию сразу же после ее выхода из-под ушка подводили лавсановую лигатуру. Ишемию миокарда вызывали одномоментной перевязкой коронарной артерии. Через 7 мин лигатуру снимали. Оценивали наличие/отсутствие фибрилляции желудочков сердца в течение 3 мин от момента начала реперфузии. Животные, у которых не происходило восстановления кровотока в ишемизированной зоне, исключались из эксперимента. Регистрацию ЭКГ начинали за 1 мин до перевязки коронарного сосуда и продолжали в течение всего эксперимента. Для мониторинга, регистрации и обработки ЭКГ использовали компьютерный электрокардиограф “Полиспектр 8/EX” (Нейрософт, Россия).

Животные были рандомизированы на 8 групп: 1-я — контроль для АЛМ-802 ($n = 10$); 2-я — соединение АЛМ 802 ($n = 13$); 3-я — контроль для АЛМ-803 ($n = 11$); 4-я — соединение АЛМ-803 ($n = 7$); 5-я — контроль для АЛМ-843 ($n = 8$); 6-я — соединение АЛМ 843 ($n = 8$); 7-я — контроль для верапамила ($n = 12$); 8-я — верапамил ($n = 8$). Животным контрольных групп за 5 мин до начала реперфузии внутривенно вводили эквивалентный объем (1 мл/кг) изо-

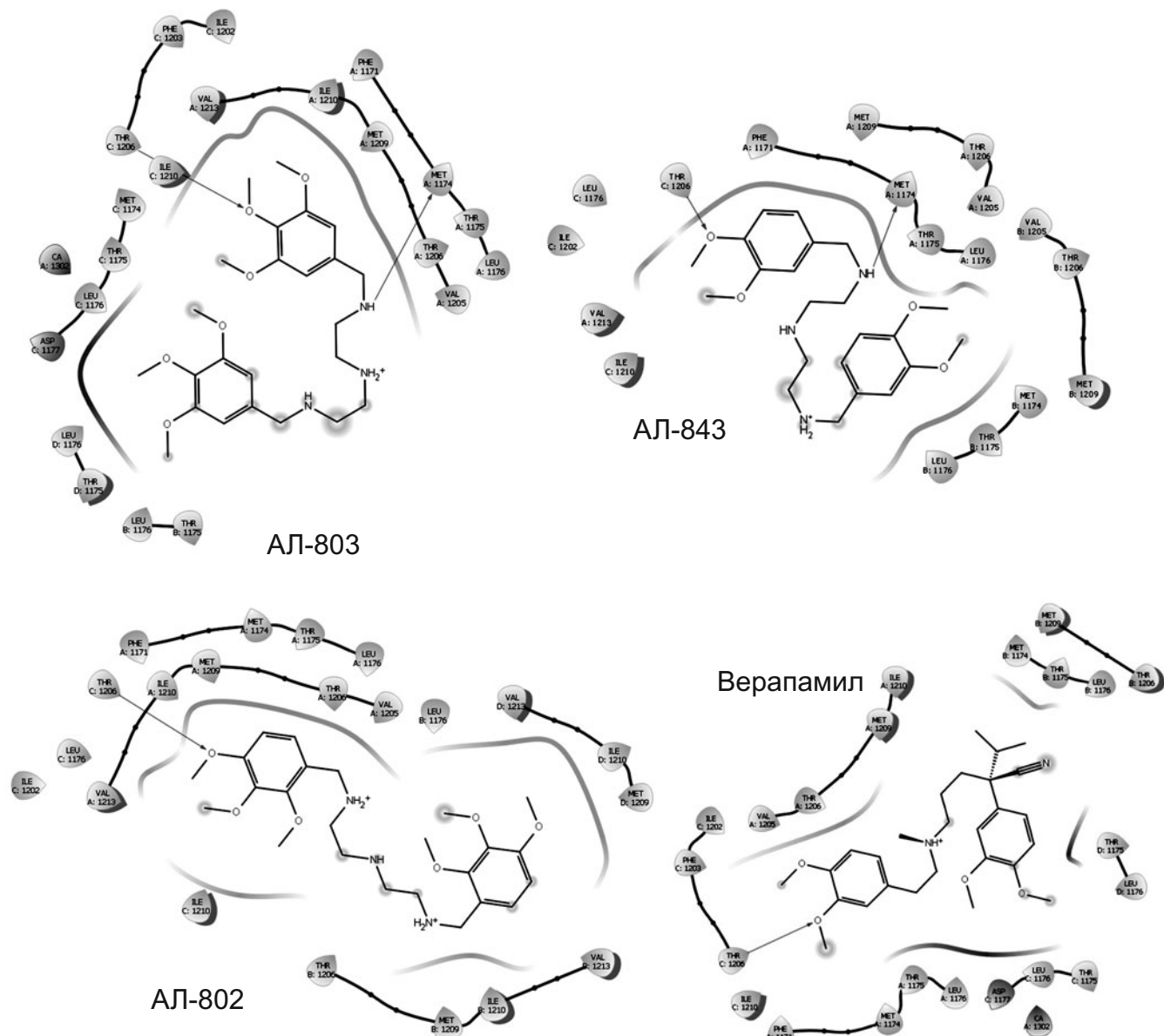


Рис. 3. Результаты молекулярного докинга соединений АЛМ-802, АЛМ-803, АЛМ-843 и верапамила в потенциал-зависимый Ca^{2+} -канал в виде двумерной проекции. Стрелками показаны ключевые взаимодействия метокси групп с остатком Thr¹²⁰⁶.

тонического 0,9 % раствора натрия хлорида, а животные опытных групп по аналогичной схеме внутривенно получали исследуемые соединения (АЛМ-802 – 2 мг/кг; АЛМ-803 – 1 мг/кг; АЛМ-843 – 3 мг/кг, верапамил — 1 мг/кг).

Для оценки антиаритмического эффекта в каждой группе подсчитывали количество животных, у которых развивались/отсутствовали жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

Значения LD_{16} , LD_{50} и LD_{84} с их доверительными 95 % интервалами рассчитывали по методу Литчфилда — Вилкоксона.

При анализе данных, полученных при исследовании противоишемической активности соединений, нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка, гомогенность дисперсий

проверяли по критерию Левена. Так как полученные данные имели нормальное распределение и дисперсии были гомогенны, то статистическую значимость различий между группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$, критерий двусторонний. Полученные результаты выражали в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки. При анализе антиаритмической и противofiбрилляторной активности статистическую обработку проводили с помощью метода точной вероятности Фишера с учетом множественности сравнений.

Молекулярный докинг. Для соединений: АЛМ-802, АЛМ-843, АЛМ-803 была произведена молекулярная стыковка с активным центром CavAb в комплексе с V γ -верапамилем (PDB идентификатор: 5KMH) [8]. Белок был подготовлен при помощи про-

граммы Schrodinger Protein Preparation Wizard с использованием стандартного протокола [8]. Конформации лигандов были рассчитаны в LigPrep. Координаты сеточного поля: x 3,97; y 29,16; z 23,75; 20 Å. Стыковка выполнена в Glide v8.1. с использованием стандартного протокола [9]. Результаты стыковки были визуализированы в программе Maestro 11.8.

Результаты и их обсуждение

Показано, что величина LD_{50} для соединения АЛМ-843 составляет 343,2 мг/кг, что существенно выше, чем аналогичные показатели для АЛМ-802 (118,8 мг/кг) и АЛМ-803 (131,1 мг/кг). Это наблюдение указывает на то, что уменьшение количества метоксигрупп с 2 до 3 в фенильных фармакофорах уменьшает токсичность (табл. 1).

Исходя из данных табл. 1, спектр кардиотропной активности соединения АЛМ-843 изучали при его использовании в дозе 3 мг/кг внутривенно, что соответствовало полуторной дозе для АЛМ-802 и троекратной дозе для АЛМ-803.

На модели субэндокардиальной ишемии у крыс, вызываемой изопроterenолом, соединение АЛМ-843 не проявило статистически значимого противоишемического эффекта, что подтверждает ранее высказанную гипотезу о том, что наличие метоксигруппы в *орто*-положении ароматических фрагментов молекулы является критически важным для этого вида активности (табл. 2) [2].

Изучение антиаритмической активности соединения АЛМ-843 на модели хлоридкальциевой аритмии показало, что это соединение обладает статистически значимой эффективностью. В то же время на моделях аконитиновой и реперфузионной аритмии соединение АЛМ-843 не обладало антиаритмической активностью (табл. 2).

Таблица 1
 LD_{16} , LD_{50} и LD_{84} синтезированных соединений при внутривенном введении

Соединение	LD_{16} мг/кг	LD_{50} мг/кг	LD_{84} мг/кг
АЛМ-802	98,6 (98,2 – 99,0)	118,8 (103,0 – 121,4)	126,9 (126,4 – 127,4)
АЛМ-803	81,0 (76,0 – 86,0)	131,1 (99,8 – 172,0)	212,0 (199,0 – 226,0)
АЛМ-843	239,9 (214,5 – 323,0)	343,2 (308,8 – 400,5)	400,8 (360,6 – 611,9)

Таким образом антиаритмическая активность соединений АЛМ-803 и АЛМ-843 по сравнению с соединением АЛМ-802 сохраняется только на модели хлоридкальциевой аритмии, что полностью подтверждает выдвинутую нами гипотезу о том, что антиаритмическая активность изучаемого ряда соединений на хлоридкальциевой модели обусловлена наличием в них 3,4-диметоксифенильных фармакофоров.

Молекулярный докинг. С целью исследования взаимодействия соединения АЛМ-843 и его предшественников АЛМ-802 и АЛМ-803 со своей предполагаемой молекулярной мишенью — трансмембранным потенциалзависимым медленным Ca^{2+} -каналом L типа — и детализации механизма этого взаимодействия был выполнен молекулярный докинг перечисленных соединений с использованием описанной в литературе структуры комплекса бром-верапамила с потенциалзависимым Ca^{2+} -каналом [10]. В соответствии с этой публикацией одним из ключевых взаимодействий молекулы бром-верапамила с белком является контакт *мета*-метоксигруппы с остатком Thr¹²⁰⁶. Существенным является биароматическое строение лиганда со связывающим линкером, что позволяет его молекуле блокировать центральную полость внутриклеточной части ионного канала.

Таблица 2
Противоишемическая и антиаритмическая активность соединений АЛМ-802, АЛМ-803, АЛМ-843 и верапамила у беспородных белых крыс-самцов при внутривенном введении

Соединение	Депрессия сегмента ST после 5 мин инфузии изопроterenолом (20 мг/кг/мин) во II стандартном отведении на ЭКГ, мВ		Антиаритмическая активность на модели					
			аконитиновой аритмии ^a		хлоридкальциевой аритмии ^b		реперфузионных аритмий ^в	
	контроль	соединение	контроль	соединение	контроль	соединение	контроль	соединение
АЛМ-802	0,159 ± 0,016 (n = 12)	0,022 ± 0,017 <i>p</i> = 0,0005 (n = 7)	7/7	6/1 <i>p</i> = 0,0186	9/9	6/0 <i>p</i> = 0,001	10/10	13/2 <i>p</i> = 0,0004
АЛМ-803	0,20 ± 0,02 (n = 16)	0,170 ± 0,030 <i>p</i> > 0,05 (n = 6)	11/11	6/6 <i>p</i> > 0,05	11/11	6/2 <i>p</i> = 0,008	11/10	7/6 <i>p</i> > 0,05
АЛМ-843	0,152 ± 0,015 (n = 9)	0,111 ± 0,013 <i>p</i> > 0,05 (n = 8)	8/8	7/4 <i>p</i> > 0,05	7/7	7/2 <i>p</i> = 0,021	8/8	8/7 <i>p</i> > 0,05
Верапамил	0,152 ± 0,015 (n = 9)	0,033 ± 0,008 <i>p</i> = 0,000008 (n = 8)	н/о	н/о	8/8	6/2 <i>p</i> = 0,045	12/12	8/3 <i>p</i> = 0,0108

p – указано по отношению к контролю; н/о – не определяли; в числителе указан объем выборки, в знаменателе: ^a – количество животных с фатальными аритмиями, ^b – количество погибших животных, ^в – количество животных с желудочковой тахикардией и/или фибрилляцией желудочков.

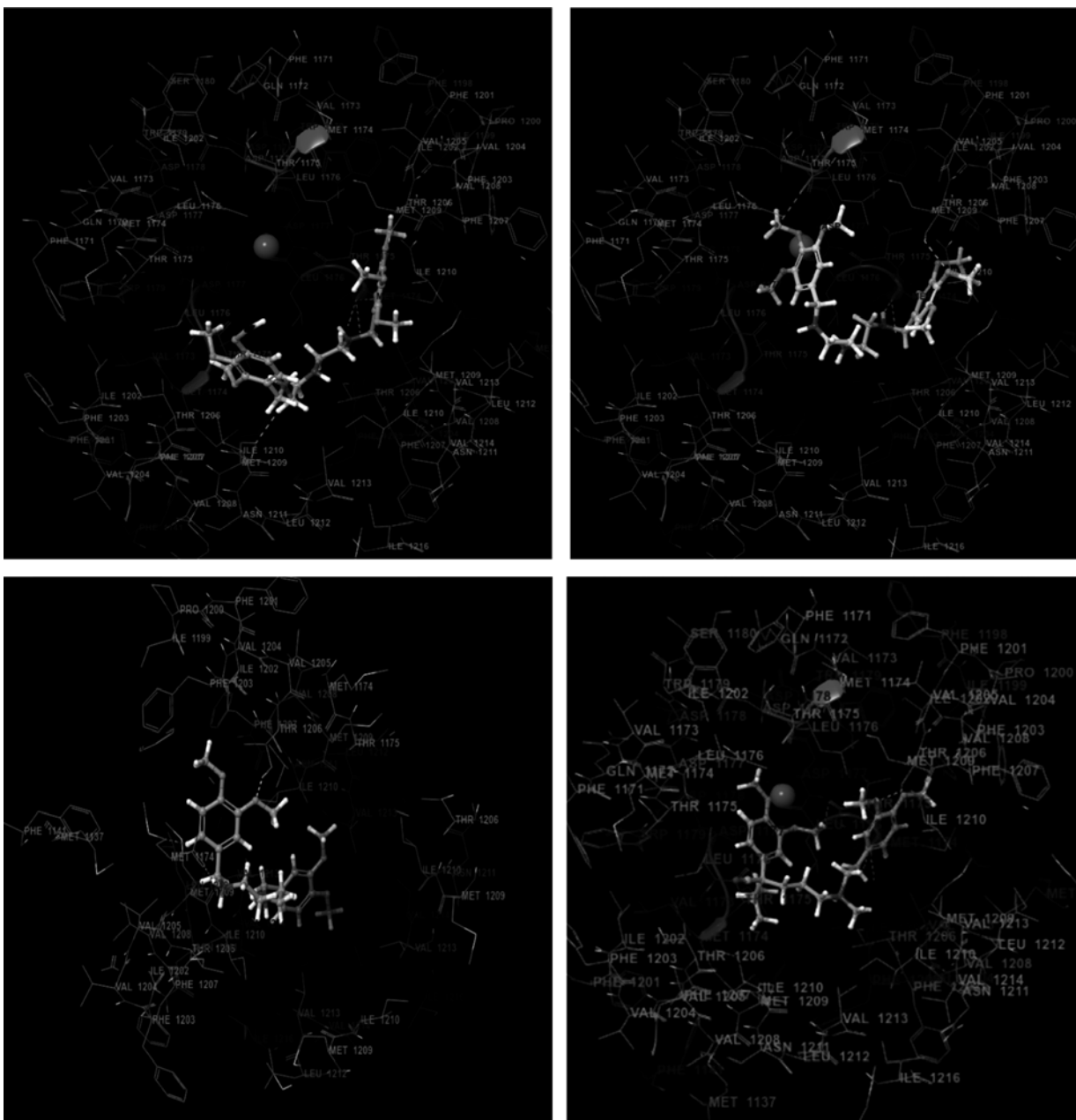


Рис. 4. Результаты молекулярного докинга соединений АЛМ-802, АЛМ-803, АЛМ-843 и верапамила в потенциал-зависимый Ca^{2+} -канал в трехмерном виде.

Результаты молекулярного докинга подтвердили эффективное взаимодействие соединений АЛМ-802, АЛМ-803 и АЛМ-843 с предполагаемой молекулярной мишенью. Эффективность их связывания с полостью кальциевого канала была одного порядка с энергией взаимодействия молекулы верапамила. Ключевым элементом связывания всех соединений с белком является контакт *para*- или *meta*-метоксигрупп с остатком Thr^{1206C} и аминогруппы с Thr^{1206A} или Met^{1174A} (рис. 3). При этом все соединения сходным образом эффективно заполняли сайт связывания бром-верапамила на внутриклеточной части ионного канала (рис. 4).

Таким образом, выявлено сходство в связывании всех перечисленных производных алкоксифенилтриазаалканов с биологической мишенью верапамила — потенциал-зависимым Ca^{2+} -каналом, что позволяет

сделать предположение о том, что этот канал является мишенью и для соединений АЛМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. В. Мокров, А. М. Лихошерстов, В. В. Барчуков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **53**(6), 16 – 23 (2019); *Pharm. Chem. J.*, **53**(6), 500 – 506 (2019).
2. Г. В. Мокров, А. М. Лихошерстов, В. В. Барчуков и др., *Фармакокинет. и фармакодинам.*, **1**, 6 – 11 (2019).
3. W. A. Catterall and T. M. Swanson, *Mol. Pharmacol.*, **88**(1), 141 – 150 (2015).
4. H. Gülker, *Eur. Heart J.*, **8**(Suppl L), 141 – 146 (1987).
5. S. Yamamoto, K. Matsui, M. Sasabe, N. Ohashi, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **39**(2), 234 – 241 (2002).
6. А. Н. Миронов, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, часть 1, Гриф и К, Москва (2013), сс. 235 – 416.

7. И. А. Илюшкина, А. Н. Берчагова, И. А. Дьяченко и др., *Биомедицина*, № 2, 6 – 13 (2012).
8. G. M. Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, et al., *J. Comput. Aid. Mol.*, **27**(3), 221 – 234 (2013).
9. R. A. Friesner, J. L. Banks, R. B. Murphy, et al., *J. Med. Chem.*, **47**, 1739 – 1749 (2004).
10. L. Tang, T. M. El-Din, T. M. Swanson, et al., *Nature*, **537**, 117 – 121 (2016)

Поступила 04.03.20

INFLUENCE OF AROMATIC GROUPS OF ALCOXYPHENYLTRIAZAALKANES ON THEIR CARDIOTROPIC ACTIVITY

G. V. Mokrov*, A. M. Likhosherstov, A. S. Pantileev, V. V. Barchukov, V. N. Stolyaruk, I. B. Tsorin, M. B. Vititnova, S. A. Kryzhanovskii, and T. A. Gudasheva

V. V. Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia

* e-mail: g.mokrov@gmail.com

Compounds ALM-802 (N^1 -(2,3,4-trimethoxybenzyl)- N^2 -{2-[(2,3,4-trimethoxybenzyl)amino]ethyl}-1,2-ethanediamine trihydrochloride) and ALM-803 (N^1 -(3,4,5-trimethoxybenzyl)- N^2 -{2-[(3,4,5-trimethoxybenzyl)amino]ethyl}-1,2-ethanediamine trihydrochloride) obtained previously combined pharmacophore elements of the free fatty acids oxidation inhibitors trimetazidine and ranolazine and slow calcium channel blocker verapamil. These substances exhibited anti-ischemic and antiarrhythmic activities. In the present work, new compound ALM-843 (N^1 -(3,4-dimethoxybenzyl)- N^2 -{2-[(3,4-dimethoxybenzyl)amino]ethyl}-1,2-ethanediamine trihydrochloride) we abstained, which showed only the antiarrhythmic activity. On this basis, it was assumed the antiarrhythmic activity of linear derivatives of alkoxyphenyltriazalkanes is related to the presence of 3,4-dimethoxyphenyl pharmacophore, which is also contained in verapamil. This assumption was confirmed by molecular docking, which revealed similarity in the binding of all the studied alkoxyphenyltriazalkane derivatives to verapamil potential-dependent Ca^{2+} channel binding site.

Keywords: free fatty acid oxidation inhibitors; anti-ischemic activity; antiarrhythmic activity; linear methoxyphenyltriazalkanes; ALM-802; voltage-gated Ca^{2+} channels.