

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

з теми: «Розробка та віртуальний скринінг модифікованих похідних лозартану з підвищеною селективністю до АТ₁-рецепторів»

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу,
групи ФМ21(4,6з)-01а

спеціальності 226 Фармація, промислова
фармація

освітньо-професійної програми Фармація

Тетяна МАЛЬЦЕВА

Наукові керівники: професор закладу вищої
освіти кафедри фармацевтичної хімії, д.фарм.н.,
професор

Ганна СЕВЕРІНА

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри клінічної фармакології ІПКСФ

Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

Харків-2026

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена раціональному дизайну та *in silico* дослідженню нових похідних лозартану як потенційних антагоністів рецептора ангіотензину II типу 1. Проаналізовано фармакокінетичні обмеження референсного препарату, проведено структурну оптимізацію, оцінку лікоподібності та молекулярний докінг спроєктованих сполук з AT₁-рецептором. Визначено найбільш перспективні похідні для подальших експериментальних досліджень. Робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел та додатків. Робота викладена на 55 сторінках, містить 1 таблицю і 9 рисунків, 32 джерела літератури.

Ключові слова: гіпертензія, лозартан, антагоністи рецептора ангіотензину II, *in silico* дослідження, молекулярний докінг, лікоподібність, ADMET

ANNOTATION

The thesis is devoted to the rational design and *in silico* investigation of new losartan derivatives as potential antagonists of the angiotensin II type 1 receptor. The pharmacokinetic limitations of the reference drug were analyzed, structural optimization was performed, and drug-likeness evaluation and molecular docking of the designed compounds with the AT₁ receptor were carried out. The most promising derivatives for further experimental studies were identified. The thesis consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references, and appendices. The work is presented on 55 pages and includes 1 table, 9 figures, and 32 literature sources.

Keywords: hypertension, losartan, angiotensin II receptor antagonists, *in silico* studies, molecular docking, drug-likeness, ADMET.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	5
Вступ	6
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ НОВИХ АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II (огляд літератури)	10
1.1 Загальні особливості фармакотерапії артеріальної гіпертензії	10
1.2 Характеристика β -адреноблокаторів	12
1.3 Характеристика діуретиків	13
1.3.1 Загальна характеристика петлевих діуретиків	14
1.3.2 Загальна характеристика тіазидних діуретиків	15
1.3.3 Загальна характеристика калійзберігаючих діуретиків	16
1.4 Загальна характеристика інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ)	16
1.5 Загальна характеристика антагоністів рецептора ангіотензину II	18
1.6 Нові досягнення у терапії артеріальної гіпертензії	22
Висновки до розділу 1	23
РОЗДІЛ 2 <i>IN SILICO</i> ДИЗАЙН АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ТА ПРОГНОЗ ЇХ ЛІКОПОДІБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ	25
2.1 Лозартан як вихідна сполука для раціонального дизайну сартанів	25
2.2 Раціональні напрями структурної оптимізації лозартану	28
2.3 <i>In silico</i> оцінка фізико-хімічних та фармакокінетичних параметрів сконструйованих похідних лозартану	33

	Висновки до розділу 2	39
РОЗДІЛ 3	КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЗВ'ЯЗУВАННЯ	41
	ПОХІДНИХ ЛОЗАРТАНУ З РЕЦЕПТОРОМ	
	АНГІОТЕНЗИНУ II ТИПУ 1	
3.1	Структурні особливості AT ₁ -рецептора та положення лозартану в зв'язувальній кишені	41
3.2	Докінгові дослідження конформаційного розміщення в активному сайті AT ₁ рецептора	42
3.3	Взаємозв'язок структури і розміщення похідних лозартану в активному сайті AT ₁ рецептора	50
	Висновки до розділу 3.1	51
	ВИСНОВКИ	53
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	55
	ДОДАТКИ	59

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ADMET – Absorption (Всмоктування), Distribution (Розподіл), Metabolism (Метаболізм), Excretion (Виведення), Toxicity (Токсичність)

ECL – позаклітинна петля

CYP – цитохром P450

TPSA – площа полярної поверхні

TM – трансмембранний

FDA – Food and Drug Administration

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту

АРБ – антагоніст рецепторів ангіотензину II

AT₁ – рецептори ангіотензину II типу 1

ВСТУП

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія є провідною причиною серцево-судинних захворювань і передчасної смертності у світі та одним із головних чинників глобального тягара захворювань. За оцінками дослідження *Global Burden of Disease*, підвищений артеріальний тиск щороку спричиняє приблизно 10 мільйонів смертей у світі, що підкреслює надзвичайну медико-соціальну значущість цієї патології [1].

Завдяки широкому застосуванню антигіпертензивних лікарських засобів середні глобальні показники артеріального тиску протягом останніх чотирьох десятиліть залишалися стабільними або дещо знижувалися. Водночас поширеність артеріальної гіпертензії зростає, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. За наявними оцінками, у 2022 році артеріальна гіпертензія була виявлена у 31,1 % дорослого населення світу, що становить близько 1,39 мільярда осіб. Поширеність захворювання серед дорослих була вищою в країнах з низьким і середнім рівнем доходу (31,5 %, 1,04 млрд осіб) порівняно з країнами з високим рівнем доходу (28,5 %, 349 млн осіб) [2].

Регіональні відмінності у поширеності артеріальної гіпертензії можуть бути зумовлені різним рівнем факторів ризику, зокрема надмірним споживанням натрію, недостатнім надходженням калію, ожирінням, вживанням алкоголю, низькою фізичною активністю та нездоровим харчуванням. Незважаючи на зростання поширеності захворювання, рівні поінформованості, лікування та ефективного контролю артеріального тиску залишаються недостатніми, особливо в країнах з низьким рівнем доходу. Крім того, комплексні оцінки економічного тягара артеріальної гіпертензії досі є обмеженими [3].

Попри надзвичайну поширеність і серйозний вплив на здоров'я населення, рівень обізнаності про захворювання залишається низьким. Менше половини пацієнтів знають про наявність у них артеріальної гіпертензії, а в

країнах Європи лише близько 40 % хворих досягають адекватного контролю артеріального тиску (<140/90 мм рт. ст.) навіть за умови проведення антигіпертензивної терапії [4].

Навіть при наявності ефективних ліків значна частина пацієнтів не досягає цільових рівнів артеріального тиску, що підкреслює необхідність розробки нових молекул з поліпшеними терапевтичними профілями

Таким чином, подальші дослідження мають бути спрямовані на оцінку ефективних стратегій профілактики та контролю артеріальної гіпертензії, особливо серед соціально вразливих груп населення, а також на створення нових високоселективних таргетованих лікарських засобів.

Метою дослідження є раціональний дизайн та *in silico* оцінка нових похідних лозартану як потенційних антагоністів рецептора ангіотензину II типу 1, спрямованих на оптимізацію фармакокінетичних і структурних властивостей вихідної сполуки, а також визначення найбільш перспективних кандидатів для подальших експериментальних досліджень.

Для досягнення поставленої мети важливо було вирішити наступні завдання дослідження:

- проаналізувати сучасні літературні дані щодо етіології артеріальної гіпертензії та фармакологічних підходів до її лікування, з особливим акцентом на антагоністи рецептора ангіотензину II типу 1.
- охарактеризувати фармакологічні, фармакокінетичні та структурні особливості лозартану, визначити його основні переваги та обмеження як референсного препарату.
- обґрунтувати напрямки раціональної структурної модифікації молекули лозартану з урахуванням принципів медико-хімічного дизайну.
- спроектувати серію похідних лозартану з використанням методів комп'ютерного моделювання.
- провести *in silico* оцінку фізико-хімічних, фармакокінетичних та лікоподібних параметрів спроектованих сполук.

- виконати молекулярний докінг похідних лозартану з АТ₁-рецептором та проаналізувати характер їх взаємодії з активним сайтом рецептора.
- порівняти афінність і типи міжмолекулярних взаємодій похідних лозартану з референсним препаратом.
- відібрати найбільш перспективні похідні для подальших експериментальних фармакологічних досліджень.

Об'єкт дослідження – визначення параметрів лікоподібності та молекулярний докінг антагоністів рецептора ангіотензину II типу 1

Предмет дослідження – структурні особливості, фізико-хімічні, фармакокінетичні та рецепторні властивості похідних лозартану, а також їх взаємодія з АТ₁-рецептором за результатами *in silico* моделювання та молекулярного докінгу.

Методи дослідження. Для прогнозування фізико-хімічних і фармакокінетичних параметрів застосовували онлайн-ресурс SwissADME. Для дослідження взаємодії похідних лозартану з молекулярною мішенню рецептором ангіотензину II типу 1 були проведені віртуальні експерименти із застосуванням сучасних програмних засобів. Молекулярні структури лозартану та його похідних створювали й візуалізували за допомогою BIOVIA Draw 2017. Молекулярний докінг та аналіз взаємодії лігандів із білковою мішенню виконували з використанням BIOVIA Discovery Studio 2021. Автоматизований докінг і розрахунок енергії зв'язування здійснювали за допомогою AutoDock Vina та AutoDock Tools.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані в даній роботі результати мають практичне значення для подальшої розробки нових антигіпертензивних лікарських засобів. Проведений раціональний дизайн і *in silico* оцінка похідних лозартану дозволили ідентифікувати структурні модифікації, що забезпечують збереження або підвищення афінності до АТ₁-рецептора при одночасній оптимізації прогнозованих фармакокінетичних властивостей. Відібрані перспективні сполуки, зокрема LOZ-7, можуть бути використані як вихідна структури для подальших експериментальних

досліджень, включно з синтезом, *in vitro* та *in vivo* оцінкою антигіпертензивної активності. Отримані дані можуть слугувати основою для структурно-орієнтованої оптимізації антагоністів АТ₁-рецептора та бути використані в навчальному процесі з медичної та фармацевтичної хімії, а також у науково-дослідній роботі, присвяченій комп'ютерному дизайну лікарських засобів.

Апробація результатів дослідження і публікації. За результатами досліджень опубліковано 1 тези у Міжнародній internet-конференції «Modern chemistry of medicines» 2025 (7 листопада 2025р.) (Додаток А).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота виконана відповідно до вимог, визначених у «Положенні про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті» (ПОЛ А2.2-32-025, ред. 04-2021, затверджене 26.08.2021 р.). Структура роботи включає анотацію, вступ, огляд літератури, три розділи, загальні висновки, список використаної літератури та додатки. Робота складається з 55 сторінок, містить 1 таблицю, 9 рисунків. У списку використаної літератури наведено 32 джерела.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ НОВИХ АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II

1.1 Загальні особливості фармакотерапії артеріальної гіпертензії

Сучасна фармакотерапія артеріальної гіпертензії ґрунтується на застосуванні кількох фармакологічних класів антигіпертензивних лікарських засобів, що дозволяє досягати ефективного зниження артеріального тиску при відносно добрій переносимості лікування. Завдяки різноманіттю доступних препаратів можливий індивідуалізований підхід до терапії з урахуванням патофізіологічних механізмів захворювання та супутніх станів пацієнта [5,6].

У науковій літературі антигіпертензивні засоби класифікують відповідно до їхніх механізмів дії та профілю побічних ефектів. Аналіз механізмів дії базується на фармакологічних підходах і включає вивчення молекулярних рецепторних мішеней, різних рівнів дії вздовж судинного русла, а також позасудинних місць впливу. Такий підхід дозволяє обґрунтувати вибір певного класу препаратів залежно від клінічної форми артеріальної гіпертензії [7].

Побічні ефекти антигіпертензивних лікарських засобів також пояснюються з позицій фармакологічних механізмів, що сприяє кращому розумінню причин їх виникнення та визначенню груп пацієнтів, для яких окремі препарати можуть бути протипоказані. Водночас ефективність монотерапії та комбінованої терапії у великих рандомізованих клінічних дослідженнях детально розглядається в інших спеціалізованих публікаціях [8].

До основних фармакологічних класів антигіпертензивних засобів належать бета-адреноблокатори, діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів [9]. Окрім них, у літературі

також описуються додаткові класи препаратів, зокрема інгібітори реніну, α -адреноблокатори, засоби центральної дії та прямі вазодилататори, які застосовуються у певних клінічних ситуаціях (рис. 1)

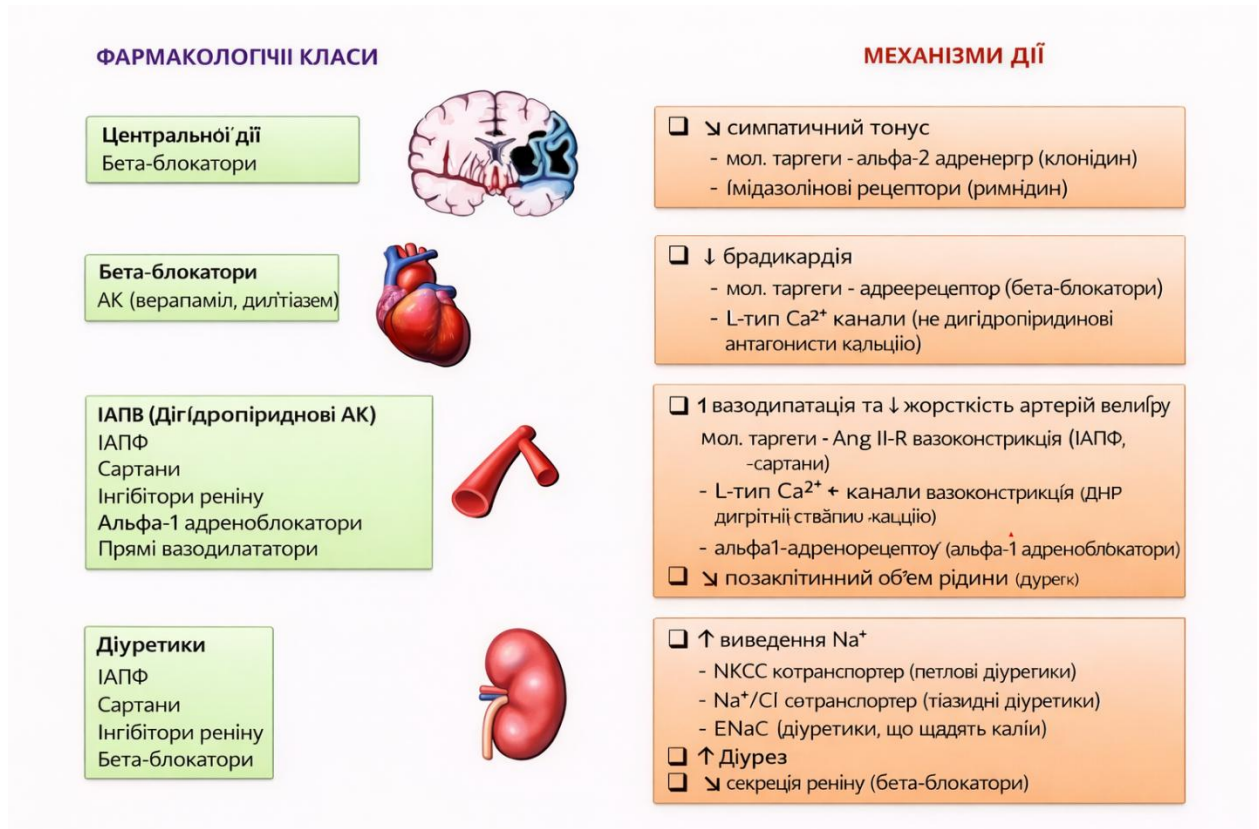


Рис.1.1 Класифікація та механізм дії антигіпертензивних засобів [7]

Ефективне лікування артеріальної гіпертензії можливе за умови мінімальних побічних ефектів завдяки наявності кількох фармакологічних класів антигіпертензивних лікарських засобів. Перенесення результатів фармакологічних досліджень у клінічну практику лікування артеріальної гіпертензії є тривалим і безперервним процесом, який розпочався понад 60 років тому. Першими препаратами, що були впроваджені в клінічну практику, стали тіазидні діуретики (1958 р.) [10]. У проміжний період відбувався постійний розвиток і впровадження нових фармакологічних класів антигіпертензивних препаратів, зокрема антагоніста альдостерону спіронолактону (1957 р.), β -адреноблокаторів (пропранолол, 1973 р.),

центральної агоністів α_2 -адренорецепторів (клонідин, 1970-ті роки), α_1 -адреноблокаторів (празозин, 1975 р.), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (каптоприл, 1977 р.), блокаторів кальцієвих каналів (верапаміл, 1977 р.) та антагоністів рецепторів ангіотензину II (лозартан, 1993 р.). Така послідовність відкриттів відображає еволюцію підходів до фармакологічної корекції артеріального тиску [11].

У сучасних оглядах детально розглядаються п'ять основних фармакологічних класів антигіпертензивних препаратів: β -адреноблокатори, діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Крім того, у скороченому вигляді описуються додаткові фармакологічні класи, зокрема інгібітори реніну, α -адреноблокатори, препарати центральної дії та прямі вазодилататори, які застосовуються в окремих клінічних ситуаціях [10].

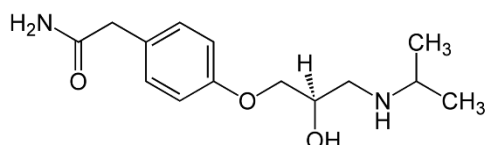
1.2 Характеристика β -адреноблокаторів

β -Адреноблокатори становлять неоднорідну групу антигіпертензивних препаратів, фармакологічні властивості яких визначаються ступенем селективності до β_1 -адренорецепторів, наявністю часткової агоністичної активності та здатністю чинити вазодилатуючу дію. Незважаючи на відмінності у механізмах впливу, представники цього класу забезпечують подібний рівень зниження артеріального тиску, однак реалізують його за рахунок різного співвідношення зменшення серцевого викиду та периферичної вазодилатації [12].

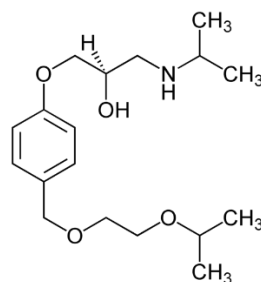
Антигіпертензивний ефект β -адреноблокаторів зумовлений насамперед зниженням серцевого викиду внаслідок уповільнення частоти серцевих скорочень. При цьому активація барорефлекторних механізмів призводить до підвищення загального периферичного судинного опору, яке частково нівелюється адаптаційною перебудовою барорецепторів. Додатково зменшується активність симпатичної нервової системи центрального

походження, що супроводжується зниженням вазомоторного тону та секреції реніну. Також описується вплив на пресинаптичні β -адренорецептори, який обмежує вивільнення норадреналіну [12].

Вираженість окремих механізмів залежить від фармакологічного профілю препарату. β_1 -селективні блокатори, зокрема атенолол, бісопролол, чинять переважно кардіальну дію, тоді як вазодилатуючі β -адреноблокатори відрізняються менш вираженим зниженням частоти серцевих скорочень і меншою зміною периферичного судинного опору.



Атенолол



Бісопролол

Їх вазодилатуючі властивості пов'язані з частковою стимуляцією β_2 -адренорецепторів, блокадою α_1 -адренорецепторів або посиленням продукції оксиду азоту, що сприяє зменшенню артеріальної жорсткості та центрального артеріального тиску. Натомість невазодилатуючі β -адреноблокатори можуть мати менш сприятливий вплив на судинну систему, зокрема через недостатнє зниження периферичного судинного опору та збереження ознак ураження органів-мішеней [13].

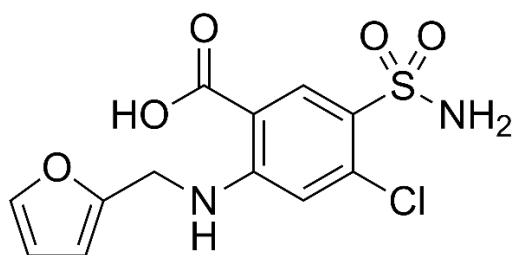
β -адреноблокатори мають низку клінічних обмежень і протипоказань, зокрема при бронхіальній астмі, тяжких порушеннях провідності серця та нестабільній серцевій недостатності. Серед можливих побічних ефектів відзначаються порушення вуглеводного обміну, маскування симптомів гіпоглікемії, а також небажані реакції з боку центральної нервової системи, що частіше виникають при застосуванні ліпофільних препаратів [7].

1.3 Характеристика діуретиків

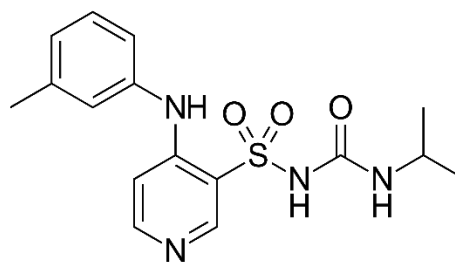
Діуретики є одним з основних класів антигіпертензивних препаратів і включають тіазидні, петльові та калійзберігаючі засоби. Основний антигіпертензивний ефект діуретиків зумовлений підвищенням натрійурезу та діурезу, що призводить до зменшення об'єму позаклітинної рідини та зниження артеріального тиску. Незважаючи на фармакологічні відмінності між підкласами, петльові та тіазидні діуретики часто розглядають як єдину терапевтичну групу, тоді як калійзберігаючі діуретики формують окремий підклас [14].

1.3.1 Загальна характеристика петлевих діуретиків

Петльові діуретики, зокрема фуросемід і торасемід, діють на рівні висхідної частини петлі Генле, де інгібують $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ -котранспортер. Це призводить до значного підвищення екскреції натрію та хлоридів і супроводжується зменшенням об'єму плазми крові. Зниження венозного повернення та серцевого викиду є ключовими чинниками антигіпертензивного ефекту цих препаратів. Водночас активація симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи може частково обмежувати їх дію [15].



Фуросемід



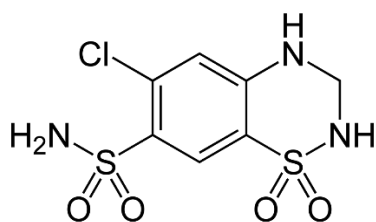
Торасемід

Петльові діуретики також впливають на водний і електролітний баланс, спричиняючи втрату калію, метаболічний алкалоз та підвищену екскрецію кальцію. Їх дія характеризується швидким початком і відносно короткою тривалістю. Побічні ефекти петлевих діуретиків є дозозалежними та

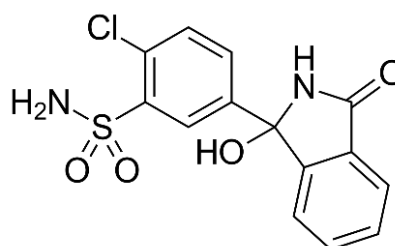
включають гіпонатріємію, гіпокаліємію, гіповолемію, артеріальну гіпотензію, а також порушення пуринового та мінерального обміну. Препарати цього класу протипоказані пацієнтам із подагрою [7].

1.3.2 Загальна характеристика тiazидних діуретиків

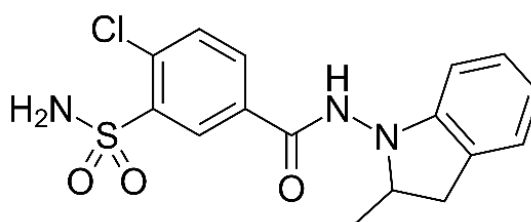
До найпоширеніших тiazидних діуретиків належать гідрохлоротiazид, хлорталідон та індапамід. Вони діють у дистальних каналцях нефрона, пригнічуючи реабсорбцію натрію та хлоридів. Натурійуретичний ефект тiazидів менш виражений порівняно з петльовими діуретиками, однак їх антигіпертензивна дія є достатньою для тривалого контролю артеріального тиску [16].



Гідрохлортiazид



Хлорталідон



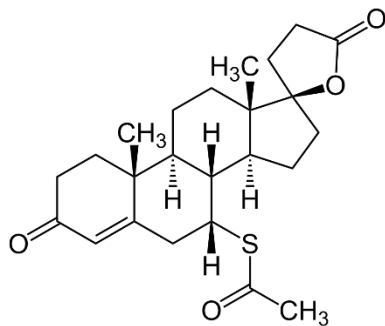
Індапамід

Зниження артеріального тиску при застосуванні тiazидів зумовлене зменшенням об'єму позаклітинної рідини та серцевого викиду. На відміну від петльових діуретиків, тiazиди зберігають здатність нирок концентрувати сечу та сприяють підвищенню реабсорбції кальцію, що може призводити до гіперкальціємії. Побічні ефекти тiazидних діуретиків подібні до таких у петльових засобів і включають електролітні порушення, метаболічний

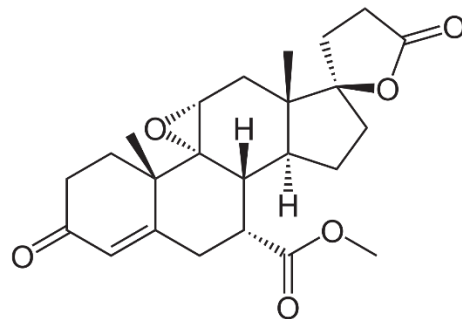
алкалоз, гіперглікемію та гіперурикемію. Як і петльові діуретики, вони протипоказані пацієнтам із подагрою [16].

1.3.3 Загальна характеристика калійзберігаючих діуретиків

Калійзберігаючі діуретики включають антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон). Їх дія реалізується у дистальних відділах нефрона та супроводжується помірним натрійуретичним ефектом [17].



Спіронолактон



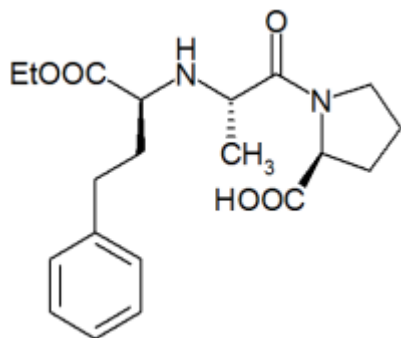
Еплеренон

Антагоністи альдостерону знижують експресію білків, відповідальних за транспорт натрію та води. Основним обмеженням застосування цих препаратів є ризик гіперкаліємії, особливо у пацієнтів із нирковою недостатністю, серцевою недостатністю або цукровим діабетом. Для спіронолактону характерні гормонально зумовлені побічні ефекти, зокрема гінекомастія та зниження лібідо, які значно рідше спостерігаються при застосуванні еплеренону. Калійзберігаючі діуретики протипоказані при тяжкій нирковій недостатності [17].

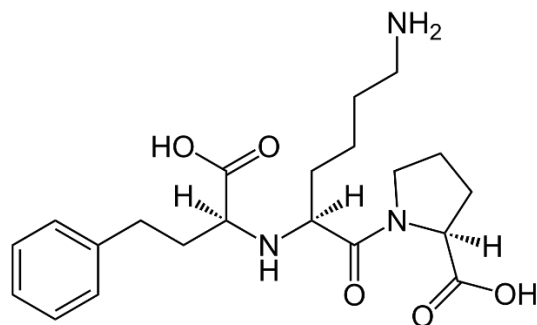
1.4 Загальна характеристика інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ)

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту є одним із базових класів антигіпертензивних препаратів. Першим представником цієї групи,

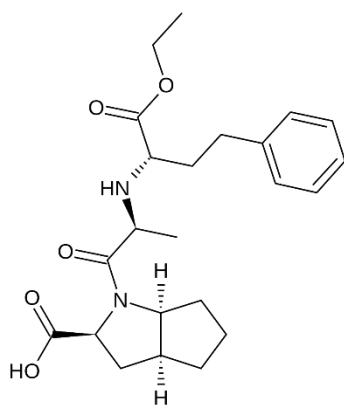
впровадженням у клінічну практику на початку 1980-х років, був каптоприл. Надалі були розроблені інші ІАПФ, зокрема еналаприл, периндоприл, лізіноприл, раміприл, квінаприл, беназеприл, трандолаприл та фозиноприл, що суттєво розширило терапевтичні можливості лікування артеріальної гіпертензії [18].



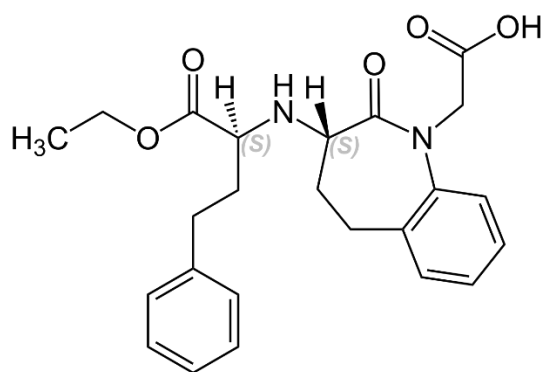
Еналаприл



Лізіноприл



Раміприл



Беназеприл

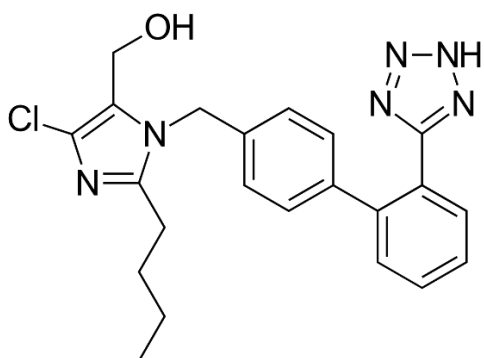
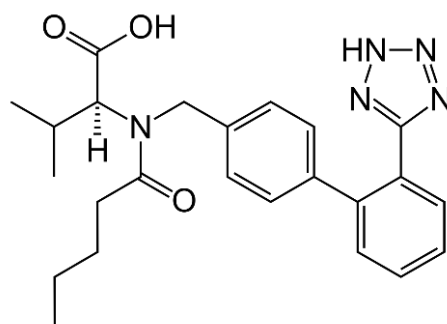
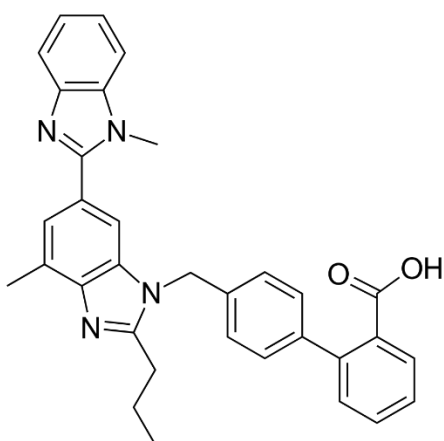
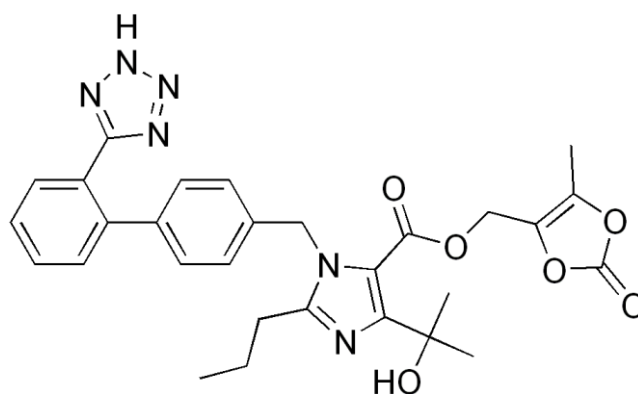
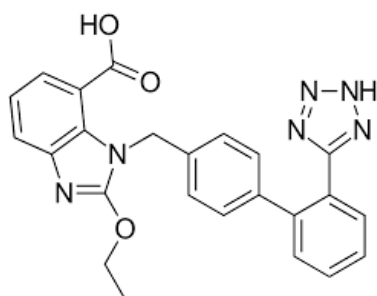
Основний механізм дії ІАПФ полягає у пригніченні ангіотензинперетворювального ферменту – цинковмісної металопротеїнази, яка каталізує утворення ангіотензину II з ангіотензину I. Оскільки ангіотензин II є потужним вазоконстриктором, його блокада призводить до розширення резистивних судин, зменшення загального периферичного судинного опору та зниження артеріального тиску без істотного впливу на серцевий викид і частоту серцевих скорочень [18]. Відсутність рефлекторної тахікардії пояснюється переналаштуванням барорецепторних механізмів. Фармакологічні властивості ІАПФ, зокрема їх ліпофільність, спорідненість до

тканинного ферменту та здатність до тканинної ретенції, визначають тривалість і стабільність антигіпертензивного ефекту протягом доби. Хоча альтернативні ферментативні шляхи утворення ангіотензину II можуть частково зберігатися, клінічна ефективність ІАПФ підтримується також за рахунок підвищення концентрації брадикініну та ангіотензину, які чинять вазодилатуючу та антипроліферативну дію [7].

Важливою особливістю ІАПФ є їхні органопротекторні властивості. Тривале застосування препаратів цієї групи асоціюється зі зменшенням гіпертрофії лівого шлуночка, покращенням ендотеліальної функції, зниженням жорсткості великих артерій і сприятливим ремоделюванням судинної стінки. Зменшення жорсткості аорти супроводжується зниженням центрального систолічного та пульсового тиску. Крім того, ІАПФ демонструють виражений нефропротекторний ефект у пацієнтів із цукровим діабетом, у тому числі на ранніх стадіях діабетичної нефропатії та за наявності мікроальбумінурії. ІАПФ загалом добре переносяться, однак їх застосування може супроводжуватися розвитком сухого кашлю, пов'язаного з підвищенням рівня брадикініну [7].

1.5 Загальна характеристика антагоністів рецептора ангіотензину II

Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРБ), або сартани, є важливим класом антигіпертензивних препаратів. Першим представником цієї групи, впровадженим у клінічну практику наприкінці 1990-х років, був лозартан. Згодом були розроблені інші АРБ, зокрема кандесартан, епросартан, ірбесартан, валсартан, телмізартан та олмесартан, що розширило можливості фармакотерапії артеріальної гіпертензії [7].

**Лозартан****Валсартан****Телмісартан****Олмесартан****Кандесартан**

АРБ вибірково блокують рецептори ангіотензину II типу 1 (AT₁), які у високій концентрації експресуються в гладеньком'язових клітинах судин, міокарді, нирках та аорті. Активація цих рецепторів ангіотензином II призводить до вазоконстрикції, клітинної проліферації та ремоделювання судинної стінки. Блокада AT₁-рецепторів перешкоджає реалізації цих ефектів, забезпечуючи судинорозширювальну дію та зниження артеріального тиску [7,11].

АРБ зв'язуються з АТ₁-рецепторами конкурентно, однак характеризуються повільною дисоціацією, що пояснює тривалість антигіпертензивного ефекту, яка часто перевищує очікувану за фармакокінетичними параметрами. Гемодинамічні ефекти АРБ подібні до таких інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту: відбувається зниження загального периферичного судинного опору без істотних змін серцевого викиду та частоти серцевих скорочень. Відсутність ортостатичної гіпотензії пов'язана з переналаштуванням барорефлекторних механізмів [19].

Розробка АРБ була зумовлена необхідністю подолання певних обмежень ІАПФ. Зокрема, ІАПФ не блокують альтернативні шляхи утворення ангіотензину II (наприклад, за участю хімази), а також підвищують рівень брадикініну, що асоціюється з ризиком кашлю та ангіоневротичного набряку. На відміну від ІАПФ, АРБ не впливають на метаболізм брадикініну, що зумовлює їх кращу переносимість [19].

АРБ, подібно до ІАПФ, проявляють виражені органопротекторні ефекти. Тривале застосування препаратів цієї групи асоціюється зі зменшенням гіпертрофії лівого шлуночка, покращенням ендотеліальної функції, зниженням жорсткості великих артерій та сприятливим ремоделюванням судин різного калібру. Зменшення артеріальної жорсткості призводить до зниження центрального систолічного та пульсового артеріального тиску [19, 20]

Нефропротекторна дія АРБ особливо важлива у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ранніми проявами діабетичної нефропатії, де відзначається зниження протеїнурії незалежно від ступеня зниження артеріального тиску. Дані клінічних досліджень свідчать, що ефективність АРБ і ІАПФ щодо уповільнення прогресування нефропатії є загалом порівнянною, хоча окремі представники можуть відрізнятися за впливом на показники клубочкової фільтрації та альбумінурії [20].

Численні метааналізи підтверджують, що АРБ належать до найбільш ефективних антигіпертензивних засобів щодо зменшення гіпертрофії лівого

шлуночка, ремоделювання дрібних артерій і зниження жорсткості великих судин порівняно з діуретиками, β -адреноблокаторами та блокаторами кальцієвих каналів, навіть за умов подібного рівня зниження артеріального тиску. Деякі АРБ, зокрема олмесартан і валсартан, продемонстрували здатність зворотно впливати на аортальну жорсткість незалежно від змін артеріального тиску [20].

АРБ загалом добре переносяться пацієнтами. На відміну від ІАПФ, кашель і ангіоневротичний набряк при їх застосуванні трапляються значно рідше, що пов'язано з відсутністю впливу на метаболізм брадикініну та інших вазоактивних пептидів. Функціональне погіршення ниркової функції та гіперкаліємія можливі, особливо у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, серцевою недостатністю або при одночасному застосуванні калійзберігаючих діуретиків. Як і ІАПФ, АРБ протипоказані під час вагітності, при двобічному стенозі ниркових артерій та стійкій гіперкаліємії [20, 21].

Антигіпертензивна ефективність антагоністів рецептора ангіотензину II (сартанів, ARB) є добре задокументованою, проте результати традиційних метааналізів щодо їх порівняльної ефективності та безпеки залишаються суперечливими. У низці досліджень для оцінки клінічних переваг різних представників цієї групи застосовували метод мережевого метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень [21-23].

Так, у масштабному мережевому метааналізі, що охопив 193 рандомізовані клінічні дослідження, було порівняно шість найбільш поширених сартанів: лозартан, валсартан, ірбесартан, телмізартан, кандесартан та олмесартан. Ефективність оцінювали за абсолютними змінами офісного систолічного та діастолічного артеріального тиску, а також за показниками 24-годинного амбулаторного моніторування. Безпечність визначали за частотою виникнення побічних реакцій у процесі лікування [24].

Результати аналізу показали, що олмесартан демонструє найвищу ефективність щодо зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску, тоді як кандесартан і телмізартан були лідерами за показниками

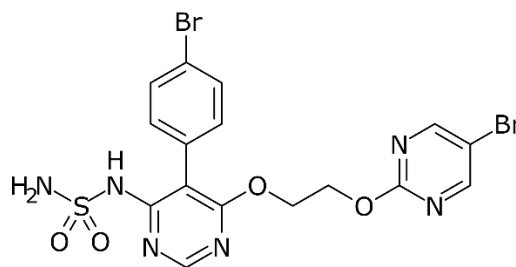
зниження систолічного та діастолічного тиску при добовому амбулаторному моніторингу відповідно. Крім того, олмесартан характеризувався найкращим профілем безпеки [24].

Водночас лозартан і валсартан виявилися менш ефективними у зниженні артеріального тиску порівняно з іншими представниками групи, хоча статистично значущих відмінностей між окремими препаратами виявлено не було. Олмесартан і телмізартан також асоціювалися з меншою частотою побічних ефектів порівняно з лозартаном. Отримані дані свідчать, що олмесартан і телмізартан демонструють найбільш оптимальне співвідношення ефективності та безпеки серед досліджуваних сартанів, однак для остаточного підтвердження цих переваг необхідні подальші дослідження [24].

1.6 Нові досягнення у терапії артеріальної гіпертензії

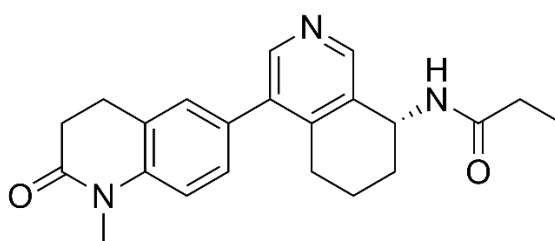
Станом на 2025 рік одним із найновіших антигіпертензивних препаратів, що отримали схвалення та впроваджені в клінічну практику, є комбінований фіксований препарат, що містить телмізартан, амлодипін і індапамід – Відаплік. Ця комбінація включає представника групи антагоністів рецептора ангіотензину II, блокатор кальцієвих каналів та діуретик, і призначена для поліпшення контролю артеріального тиску при одночасному застосуванні трьох механізмів дії в одній таблетці [25].

Ще одна нова фармакологічна стратегія антагоністи ендотелінових рецепторів Апроцитентан, який у 2024 році отримав дозвіл FDA для застосування у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами при резистентній гіпертензії. Це перший препарат такого класу для системної гіпертензії, який відкриває новий напрям у лікуванні пацієнтів із недостатнім контролем тиску незважаючи на стандартну терапію [26].



Апроцітентан

Окрім того, у 2025 році у клінічних дослідженнях показав обнадійливі результати новий інгібітор синтезу альдостерону боксвростат, який продемонстрував значне зниження систолічного артеріального тиску у пацієнтів із резистентною гіпертензією на етапі III фази випробувань. Цей підхід потенційно може стати новим терапевтичним доповненням у майбутньому [27].



Боксвростат

Найновіші напрямки у фармакотерапії артеріальної гіпертензії виходять за межі традиційних класів (діуретики, β -блокатори, ІАПФ/АРБ, блокатори кальцієвих каналів) і включають комбіновані фіксовані препарати, антагоністи ендотелінових рецепторів та інгібітори синтезу альдостерону як перспективні варіанти для покращення контролю артеріального тиску [25].

Висновки до розділу 1:

Антагоністи рецепторів ангіотензину II є одним із ключових класів антигіпертензивних препаратів завдяки високій ефективності, добрій переносимості та вираженим органопротекторним властивостям. Вони широко застосовуються в клінічній практиці для лікування артеріальної гіпертензії та супутніх серцево-судинних і ниркових захворювань. Однак,

незважаючи на значний прогрес у фармакотерапії, наявні представники цього класу не позбавлені обмежень [25].

По-перше, ефективність окремих АРБ може бути недостатньою для досягнення цільових показників артеріального тиску у значної частини пацієнтів, що зумовлює потребу в комбінованій терапії. По-друге, міжіндивідуальна варіабельність фармакокінетики, зокрема залежність деяких препаратів від метаболічної активації, може призводити до нестабільності терапевтичного ефекту. Крім того, окремі АРБ характеризуються обмеженою біодоступністю, низькою розчинністю або надмірною ліпофільністю, що впливає на їх клінічну ефективність.

Важливим аспектом є також необхідність подальшого підвищення органопротекторного потенціалу АРБ, зокрема щодо зниження артеріальної жорсткості, уповільнення ремоделювання судин та прогресування нефропатії незалежно від рівня зниження артеріального тиску. Сучасні клінічні дані свідчать, що не всі препарати цього класу однаковою мірою реалізують ці ефекти.

З огляду на вищезазначене, розробка нових антагоністів рецепторів ангіотензину II з оптимізованими фізико-хімічними та фармакокінетичними властивостями, підвищеною селективністю до АТ₁-рецептора та покращеним профілем безпеки є актуальним і перспективним напрямом сучасної медичної хімії. Такі сполуки можуть забезпечити більш стабільний контроль артеріального тиску, зменшити потребу в комбінованій терапії та покращити довгострокові клінічні результати лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

РОЗДІЛ 2

***IN SILICO* ДИЗАЙН АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II ТА ПРОГНОЗ ЇХ ЛІКОПОДІБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ**

Сучасний розвиток фармацевтичної хімії дедалі більше орієнтується на застосування комп'ютерно-орієнтованих методів проектування лікарських засобів, що дозволяє суттєво скоротити час і ресурси, необхідні для створення нових біологічно активних сполук. Особливе значення такі підходи мають у розробці антигіпертензивних препаратів, зокрема антагоністів рецепторів ангіотензину II, які залишаються ключовими засобами фармакотерапії артеріальної гіпертензії.

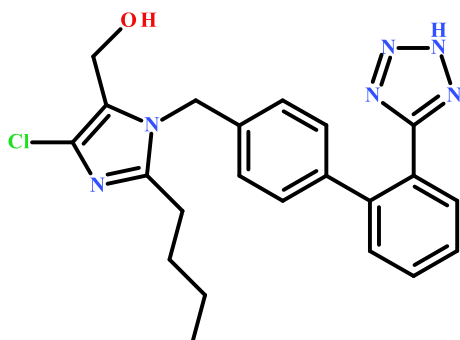
Незважаючи на ефективність клінічно застосовуваних сартанів, їх фармакокінетичні та фізико-хімічні властивості не завжди є оптимальними, що може обмежувати біодоступність, тривалість дії або стабільність терапевтичного ефекту. Це зумовлює необхідність подальшої структурної оптимізації відомих молекул із використанням раціонального дизайну, спрямованого на підвищення селективності до AT₁-рецептора та покращення профілю безпеки [28].

У цьому розділі розглянуто підходи *in silico* дизайну нових похідних сартанів на основі структури лозартану з урахуванням ключових структурно-фармакологічних закономірностей взаємодії з AT₁-рецептором. Особливу увагу приділено прогнозуванню параметрів лікоподібності та фармакокінетичних характеристик (ADMET-профілю) за допомогою спеціалізованих програмних інструментів.

2.1 Лозартан як вихідна сполука для раціонального дизайну сартанів

Лозартан вважається еталонним АРБ 1-го покоління та є першим непептидним антагоністом рецептора ангіотензину II типу 1 (AT₁).

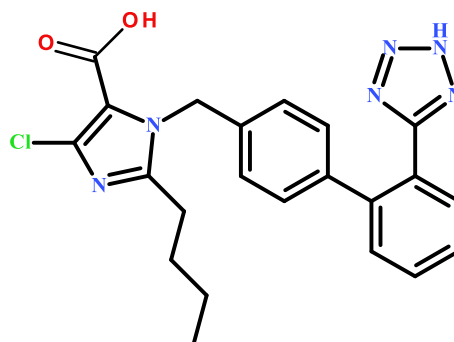
Структурно це є 2-бутиламіно-1-[p-(o-тетразоліл)біфеніл]-1H-імідазол-5-метанол:



Лозартан

Лозартан реалізує свій антигіпертензивний ефект шляхом конкурентного та зворотного блокування АТ₁-рецепторів. Унаслідок цього перешкоджається зв'язуванню ангіотензину II з рецептором, що призводить до пригнічення його вазоконстрикторної, проліферативної та альдостерон-стимулювальної дії. Блокада АТ₁-рецепторів сприяє зниженню загального периферичного судинного опору, зменшенню артеріального тиску та попередженню патологічного ремоделювання серцево-судинної системи [28].

Важливою особливістю лозартану є те, що він зазнає метаболічної активації в організмі з утворенням фармакологічно активного метаболіту EXP3174 2-бутил-4-хлоро-1-[[2'-(2H-тетразол-5-іл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-карбонова кислота, який є карбоксильною кислотою. Цей метаболіт характеризується значно вищою спорідненістю до АТ₁-рецепторів і перевищує активність вихідної сполуки у 10–40 разів, що суттєво визначає загальний терапевтичний ефект препарату. Залежність лозартану від метаболічного перетворення зумовлює міжіндивідуальну варіабельність відповіді на лікування та є одним із чинників, які обґрунтовують доцільність його подальшої структурної оптимізації [29].

**EXP3174**

Фармакокінетичний та фармакодинамічний профіль лозартану, незважаючи на його клінічну ефективність, має низку обмежень, що можуть впливати на стабільність та прогнозованість антигіпертензивної дії. Лозартан зазнає біотрансформації за участю ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4, у результаті чого утворюється активний метаболіт EXP3174. Така залежність від системи цитохрому P450 зумовлює високу міжіндивідуальну варіабельність ефекту, пов'язану з генетичними поліморфізмами ферментів та можливими лікарськими взаємодіями [29].

Біодоступність лозартану є помірною і становить близько 33 %, що пояснюється значною першопрохідною метаболізацією в печінці. Крім того, препарат характеризується високим ступенем зв'язування з білками плазми крові (приблизно 99 %), що зменшує частку вільної фармакологічно активної фракції та може впливати на клінічну відповідь [29].

Період напіввиведення лозартану є відносно коротким і становить близько 2 год, тоді як для активного метаболіту EXP3174—6–9 год. Це обмежує тривалість фармакологічної дії та в окремих випадках зумовлює необхідність багаторазового прийому препарату для досягнення стабільного цілодобового контролю артеріального тиску [29].

Порівняно з новішими представниками класу антагоністів рецепторів ангіотензину II, такими як телмізартан, олмесартан і кандесартан, лозартан характеризується меншою потужністю та коротшою тривалістю

антигіпертензивного ефекту. У деяких пацієнтів стандартні дози лозартану не забезпечують повноцінного контролю артеріального тиску протягом 24 годин. Значущим обмеженням є також потенціал до метаболічних лікарських взаємодій, зумовлений участю CYP3A4 та CYP2C9. Препарати-інгібітори або індуктори цих ферментів (зокрема кетоконазол, флуконазол, рифампіцин) можуть істотно змінювати концентрацію лозартану та його активного метаболіту. Крім того, фармакокінетика препарату може змінюватися при порушеннях функції печінки [28, 29].

З хімічної точки зору лозартан має низку структурних особливостей, що обмежують його фармакологічний потенціал. Помірна ліпофільність може знижувати ефективність проникнення через біологічні мембрани, тоді як тетразольний фрагмент у рідкісних випадках асоціюється з утворенням реактивних метаболітів і розвитком ідіосинкратичної токсичності. Наявність гідроксиметильної групи ($-\text{CH}_2\text{OH}$) робить молекулу вразливою до ω-окиснення.

Додатковим чинником є конкурентний характер антагонізму AT_1 -рецепторів. За умов підвищених концентрацій ангіотензину II можливе часткове витіснення лозартану з рецептора, що потенційно знижує ефективність блокади та клінічний ефект препарату.

У сукупності зазначені фармакокінетичні, метаболічні та структурні обмеження обґрунтовують доцільність подальшої структурної оптимізації лозартану як сполуки-хіта з метою створення нових антагоністів рецепторів ангіотензину II з покращеним профілем ефективності та безпеки.

2.2 Рациональні напрями структурної оптимізації лозартану

Першим етапом дослідження проведено *in silico* аналіз параметрів лозартану. Згідно з отриманими даними, молекулярна маса лозартану становить 422,9 г/моль, площа полярної поверхні (TPSA) 92,5 Å², що відповідає вимогам лікоподібності. Лозартан демонструє помірну

ліпофільність (consensus LogP $\approx 3,86$) та обмежену розчинність у воді (LogS ESOL = -5,18), що може негативно впливати на біодоступність.

Прогноз фармакокінетичних властивостей вказує на високу шлунково-кишкову абсорбцію, відсутність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр та належність до субстратів P-гр. Водночас лозартан потенційно інгібує CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4, що підвищує ризик лікарських взаємодій. Незважаючи на відповідність правила Ліпінські, виявлені обмеження (низька розчинність, CYP-опосередкований метаболізм) обґрунтовують необхідність подальшої структурної оптимізації лозартану.

Раціональний дизайн похідних лозартану здійснювали за кількома цілеспрямованими напрямками, одним із ключових серед яких стала біоізостерна заміна тетразольного фрагмента. У вихідній молекулі лозартану тетразол виконує роль кислотного фармакофорного елемента, що забезпечує іонну взаємодію з позитивно зарядженими амінокислотними залишками AT₁-рецептора. Водночас відомо, що тетразольна група може бути залучена до утворення реактивних метаболітів і в окремих випадках асоціюється з ідіосинкратичною токсичністю, а також впливає на розчинність і фармакокінетичний профіль сполуки.

З метою подолання зазначених обмежень було запропоновано біоізостерну заміну тетразолу на тріазольний фрагмент (LOZ-1) або 1,2,4-оксадіазольне кільце (LOZ-2). Обидва замісники зберігають здатність до донорно-акцепторних взаємодій і можуть імітувати кислотні властивості тетразолу, водночас характеризуючись іншими значеннями pK_a та електронною щільністю. Це дозволяє тонко регулювати кислотність молекули, що є важливим чинником для оптимального балансу між афінністю до AT₁-рецептора та фізико-хімічними властивостями, зокрема водною розчинністю.

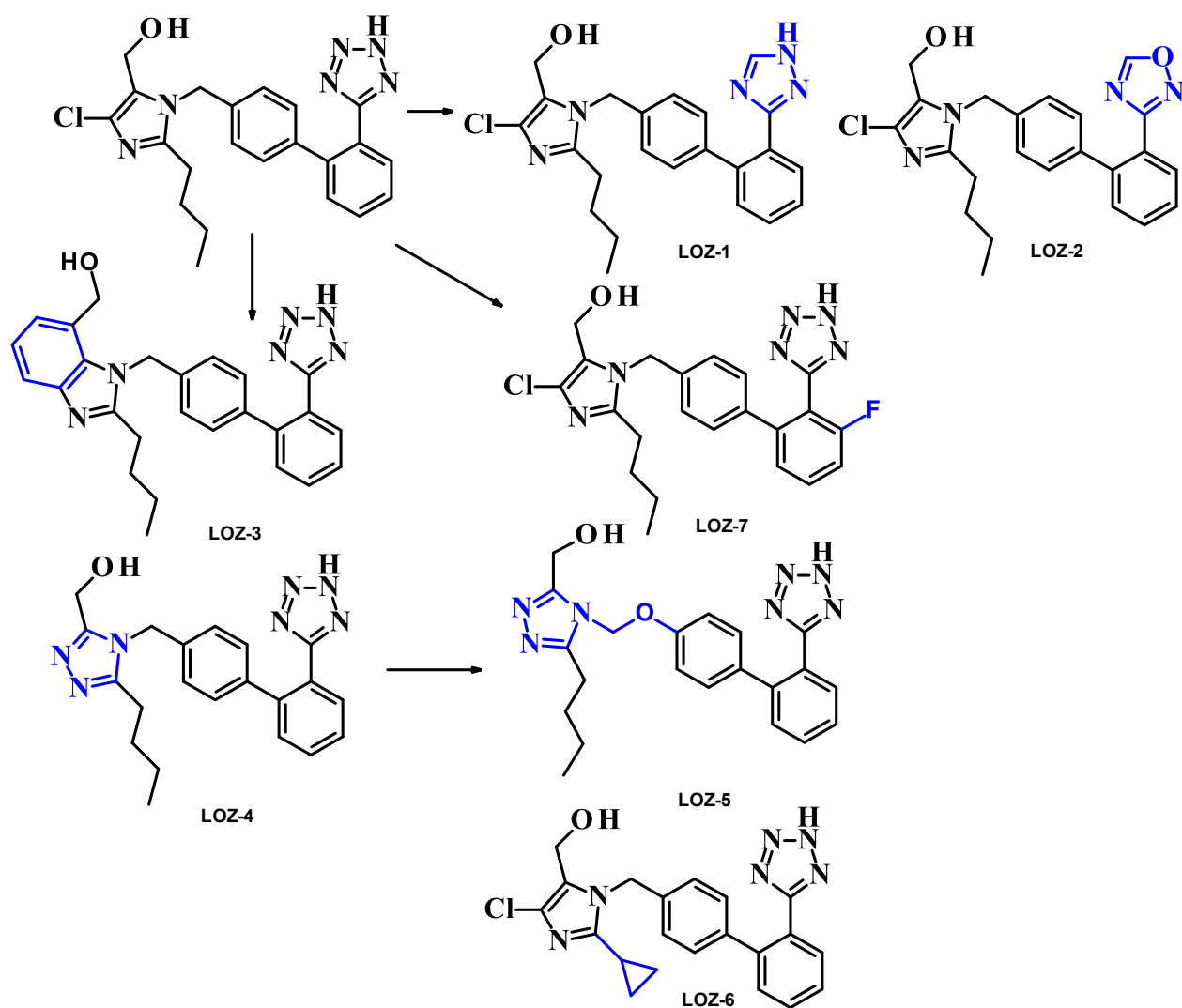


Рис. 2.1 Напрями структурної оптимізації лозартану

Крім того, заміна тетразолу на більш стабільні гетероциклічні біоізостери потенційно знижує ризик небажаних метаболічних перетворень та лікарських взаємодій. Очікується, що такі модифікації сприятимуть покращенню фармакокінетичного профілю похідних лозартану, зменшенню міжіндивідуальної варіабельності дії та підвищенню загальної безпеки сполук без втрати їх антагоністичної активності щодо AT_1 -рецептора.

Наступним напрямом раціонального дизайну стала біоізостерна заміна імідазольного кільця лозартану, яке відіграє важливу роль у зв'язуванні з AT_1 -рецептором, проте водночас є вразливим до метаболічних перетворень. З метою підвищення стабільності молекули та посилення взаємодій з

рецепторною кишенею було запропоновано замінити імідазол на бензімідазольний фрагмент (LOZ-3), подібний до структури телмізартану, а також на 1,2,4-триазольне кільце (LOZ-4).

Бензімідазольна система характеризується розширеною ароматичною поверхнею, що потенційно сприяє посиленню π – π стекінгових взаємодій з ароматичними амінокислотними залишками AT₁-рецептора. Очікується, що така модифікація підвищить афінність зв'язування та селективність сполуки. Крім того, конденсована ароматична структура бензімідазолу може зменшувати швидкість метаболічного окиснення, що сприяє підвищенню метаболічної стабільності та подовженню періоду напіввиведення.

Заміна імідазолу на 1,2,4-триазол (LOZ-4) розглядалась як альтернатива, спрямована на збереження гетероароматичного характеру фрагмента з одночасною оптимізацією електронних властивостей та профілю водневих зв'язків. Триазольне кільце є більш метаболічно стабільним і може забезпечувати сприятливе співвідношення між афінністю до рецептора та фармакокінетичними параметрами.

Зазначені модифікації було реалізовано зі збереженням метиленового містка між гетероциклом та біфенільним фрагментом, що дозволяє підтримувати оптимальну просторову орієнтацію фармакофорних елементів у рецепторній кишені. Окремо також досліджено варіант із заміною метиленового лінкера на етерний фрагмент $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (LOZ-5) з метою підвищення полярності молекули, покращення розчинності та потенційного зменшення неспецифічних гідрофобних взаємодій без істотного впливу на рецепторну афінність.

Окремим напрямом раціональної оптимізації структури лозартану стала модифікація алкільного замісника у бічному ланцюзі. Зокрема, лінійний бутильний фрагмент було замінено на циклопропільний замісник (LOZ-6). Така заміна спрямована на зменшення конформаційної гнучкості молекули та обмеження ω -окиснення, якому піддаються лінійні алкільні ланцюги. Очікується, що введення компактного циклічного фрагмента сприятиме

підвищенню метаболічної стабільності, зменшенню неспецифічної ліпофільності та покращенню фармакокінетичного профілю без втрати взаємодії з гідрофобною ділянкою АТ₁-рецептора.

Ще одним важливим напрямом стала керована конформаційна оптимізація біфенільного фрагмента. Для цього було введено орто-флуорний замісник (LOZ-7) у фенільне кільце, розташоване поблизу кислотного фармакофорного елемента. Наявність орто-заміщення створює стеричне обмеження, яке фіксує скручену, неплоскину конформацію біфенілу. Така просторова організація вважається оптимальною для взаємодії з АТ₁-рецептором і сприяє кращій комплементарності молекули до рецепторної кишені.

Таблиця 2.1

Напрями структурної модифікації лозартану

№ сполуки	Напрямок модифікації	Структурна зміна	Мета модифікації	Очікуваний ефект
LOZ-1	Біоізостер тетразолу	Тетразол – тріазол	Зменшення метаболічних ризиків, регуляція рKa	Покращення розчинності, стабільності
LOZ-2	Біоізостер тетразолу	Тетразол –1,2,4-оксadiaзол	Зниження ідіосинкратичної токсичності	Оптимізація кислотності, афінності
LOZ-3	Біоізостер імідазолу	Імідазол – бензімідазол	Посилення π - π взаємодій	Вища афінність, довший $t_{1/2}$
LOZ-4	Біоізостер імідазолу	Імідазол –1,2,4-тріазол	Підвищення метаболічної стабільності	Збалансований РК-профіль
LOZ-5	Модифікація лінкера	$-\text{CH}_2- \rightarrow -\text{CH}_2-\text{O}-$	Підвищення полярності	Краща розчинність
LOZ-6	Алкільна оптимізація	Бутил – циклопропіл	Обмеження ω -окиснення	Підвищена стабільність
LOZ-7	Конформаційний контроль	Орто-F у біфенілі	Фіксація неплоскостності	Краща посадка, селективність

Крім того, орто-флуорний замісник може позитивно впливати на фармакокінетичні властивості, зокрема підвищувати метаболічну стабільність завдяки ефекту блокування окиснення ароматичного кільця. У сукупності зазначені структурні модифікації спрямовані на підвищення селективності до АТ₁-рецептора, стабільності антагоністичної дії та загального терапевтичного потенціалу похідних лозартану.

Таким чином, усі запропоновані напрями структурної модифікації лозартану спрямовані на комплексну оптимізацію його фармакологічного профілю: підвищення афінності та селективності до АТ₁-рецептора, покращення розчинності та метаболічної стабільності, а також подовження тривалості дії. Реалізація цих підходів у межах *in silico* дизайну дозволила сформувати серію похідних лозартану (LOZ-1–LOZ-7), перспективних для подальшого фармакокінетичного аналізу та експериментальної оцінки.

2.3 *In silico* оцінка фізико-хімічних та фармакокінетичних параметрів сконструйованих похідних лозартану

Після обґрунтування раціональних напрямів структурної оптимізації лозартану наступним етапом дослідження стала *in silico* оцінка фізико-хімічних, фармакокінетичних та лікоподібних властивостей синтезованих похідних. Комп'ютерне прогнозування параметрів ADMET дозволяє на ранніх етапах ідентифікувати потенційні переваги та обмеження модифікованих молекул порівняно з вихідною сполукою, а також оцінити доцільність їх подальшого розвитку як кандидатів у лікарські засоби. У цьому підрозділі наведено результати аналізу похідних лозартану (LOZ-1–LOZ-7) з акцентом на вплив структурних модифікацій на розчинність, ліпофільність, біодоступність та прогнозовані лікарські взаємодії [30].

Сполука LOZ-1 (тріазольний біоізостер тетразолу) характеризується молекулярною масою 421,9 г/моль та значенням TPSA 79,6 Å², що є нижчим порівняно з вихідним лозартаном і свідчить про зменшення полярності молекули.

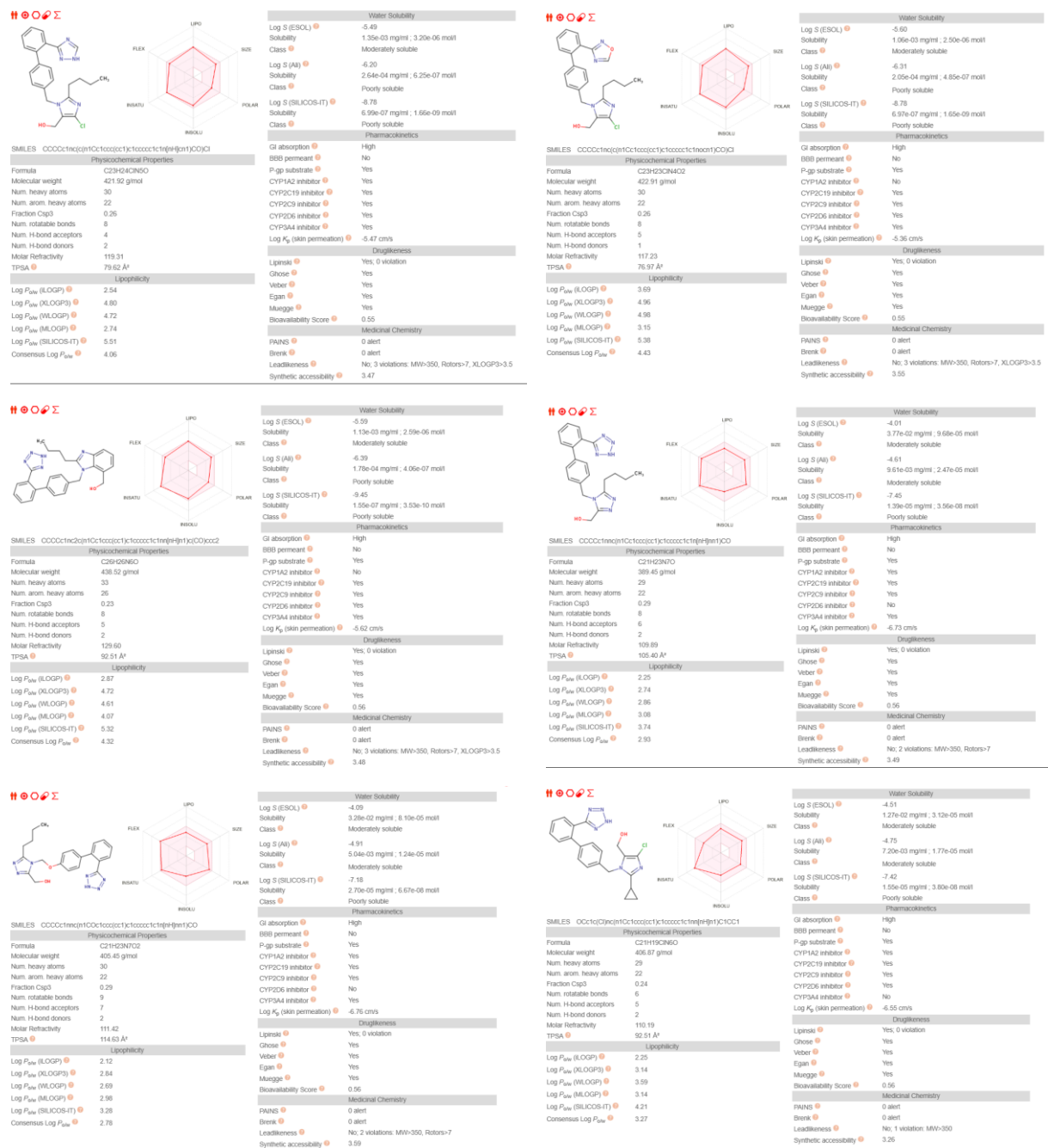


Рис. 2.2 Радари біодоступності оптимізованих похідних за версією програми SWISSAdme [30]

Прогнозована ліпофільність є помірною (consensus LogP $\approx$ 4,06), а розчинність оцінюється як обмежена (LogS ESOL = -5,49). LOZ-1 демонструє високу шлунково-кишкову абсорбцію, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр та є субстратом P-гр. Водночас прогнозується інгібування кількох ізоферментів CYP (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4), що може зумовлювати ризик лікарських взаємодій. Сполука відповідає правилу п'яти Ліпінські та не містить структурних тривожних сигналів (PAINS, Brenk).

Сполука LOZ-2 (1,2,4-оксадіазольний біоізостер тетразолу) має подібну молекулярну масу (422,9 г/моль) і ще нижче значення TPSA–77,0 Å², що свідчить про дещо меншу полярність порівняно з LOZ-1. Водночас LOZ-2 є більш ліпофільною (consensus LogP $\approx$ 4,43) і характеризується гіршою прогнозованою розчинністю (LogS ESOL = -5,60). Фармакокінетичний профіль також включає високу GI-абсорбцію, відсутність проникнення через ГЕБ і належність до субстратів P-гр. На відміну від LOZ-1, LOZ-2 не інгібує CYP1A2, однак зберігає потенціал інгібування CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4. Як і LOZ-1, сполука відповідає критеріям лікоподібності та не містить PAINS-фрагментів.

У цілому, порівняльний аналіз свідчить, що LOZ-1 демонструє більш збалансований профіль між ліпофільністю та полярністю, тоді як LOZ-2 характеризується підвищеною ліпофільністю і нижчою розчинністю, що потенційно може негативно впливати на біодоступність, але водночас сприяти підвищенню афінності до АТ₁-рецептора завдяки більш вираженим гідрофобним взаємодіям.

Сполука LOZ-3 (бензімідазольний аналог, телмізартан-подібний) характеризується підвищеною молекулярною масою (438,5 г/моль) і значенням TPSA 92,5 Å², що вказує на збереження достатньої полярності для перорального застосування. LOZ-3 є більш ліпофільною сполукою (consensus LogP $\approx$ 4,32) та демонструє низьку прогнозовану розчинність у воді (LogS ESOL = -5,59), що може обмежувати біодоступність. Водночас сполука має високу шлунково-кишкову абсорбцію, не проникає через гематоенцефалічний

бар'єр і є субстратом Р-гр. Прогнозується інгібування ізоферментів CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 та CYP3A4, що свідчить про потенціал лікарських взаємодій, однак може бути прийнятним з огляду на підвищену метаболічну стабільність бензімідазольного фрагмента.

Сполука LOZ-4 (1,2,4-триазольний аналог) відрізняється нижчою молекулярною масою (389,5 г/моль) і вищим значенням TPSA 105,4 Å², що зумовлює підвищену полярність молекули. LOZ-4 має істотно нижчу ліпофільність (consensus LogP $\approx$ 2,93) і кращу прогнозовану розчинність порівняно з LOZ-3 (LogS ESOL = -4,01). Фармакокінетичний профіль також характеризується високою GI-абсорбцією, відсутністю проникнення через ГЕБ і зниженим потенціалом CYP-опосередкованих взаємодій, зокрема відсутністю інгібування CYP2D6. Усі критерії лікоподібності (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge) дотримані, тривожні структурні сигнали (PAINS, Brenk) відсутні.

Узагальнюючи, LOZ-3 вирізняється більшою ліпофільністю та потенційно сильнішими гідрофобними і π - π взаємодіями з АТ₁-рецептором, що може сприяти підвищенню афінності та тривалості дії. Натомість LOZ-4 демонструє більш збалансований фізико-хімічний і фармакокінетичний профіль, з кращою розчинністю та нижчим ризиком лікарських взаємодій, що робить його перспективним кандидатом для подальшої оптимізації.

Сполука LOZ-5 (заміна метиленового лінкера на етерний фрагмент – CH₂–O–) характеризується молекулярною масою 405,5 г/моль та підвищеним значенням TPSA 114,6 Å², що свідчить про зростання полярності молекули. LOZ-5 має знижену ліпофільність (consensus LogP $\approx$ 2,78) і кращу прогнозовану розчинність порівняно з більш ліпофільними аналогами (LogS ESOL = -4,09). Прогнозується висока шлунково-кишкова абсорбція, відсутність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр та належність до субстратів Р-гр. Зменшення ліпофільності підтверджує доцільність введення етерного лінкера як підходу до покращення розчинності та потенційної біодоступності.

Сполука LOZ-6 (циклопропільний аналог) має молекулярну масу 406,9 г/моль та TPSA 92,5 Å², що відповідає оптимальному діапазону для пероральних лікарських засобів. Ліпофільність LOZ-6 є помірною (consensus LogP $\approx$ 3,27), а прогнозована розчинність вища порівняно з вихідним лозартаном (LogS ESOL = -4,51). Фармакокінетичний профіль включає високу GI-абсорбцію, відсутність проникнення через ГЕБ і, на відміну від більшості інших аналогів, відсутність інгібування CYP3A4, що є важливою перевагою з точки зору зниження ризику лікарських взаємодій. Введення циклопропільного замісника зменшує конформаційну гнучкість і потенційну схильність до ω -окиснення.

Сполука LOZ-7 (орто-флуорований аналог із керованою конформацією біфенілу) характеризується найвищою молекулярною масою серед досліджуваних сполук (440,9 г/моль) та TPSA 92,5 Å². LOZ-7 є більш ліпофільною (consensus LogP $\approx$ 4,20) і має нижчу прогнозовану розчинність (LogS ESOL = -5,34), що може обмежувати біодоступність. Водночас збережено високу GI-абсорбцію та відсутність проникнення через ГЕБ. Введення орто-флуорного замісника сприяє фіксації неплоскої конформації біфенільного фрагмента, що вважається сприятливим для оптимальної посадки в кишені AT₁-рецептора та потенційного підвищення селективності і метаболічної стабільності ароматичного ядра.

У цілому, аналіз сполук LOZ-5–LOZ-7 демонструє, що модифікація лінкера (LOZ-5) ефективно покращує полярність і розчинність, заміна алкільного замісника на циклопропіл (LOZ-6) забезпечує найбільш збалансований фармакокінетичний профіль, тоді як конформаційна оптимізація біфенілу шляхом орто-флуорування (LOZ-7) потенційно підвищує афінність і селективність до AT₁-рецептора ціною зростання ліпофільності.

Проведений *in silico* аналіз серії похідних лозартану (LOZ-1–LOZ-7) дозволив оцінити вплив цілеспрямованих структурних модифікацій на фізико-хімічні, фармакокінетичні та лікоподібні властивості сполук і сформувані обґрунтовані критерії для їх подальшого відбору. Усі досліджувані аналоги

відповідають основним правилам лікоподібності (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge), не містять PAINS- або Brenk-фрагментів та характеризуються високою прогнозованою шлунково-кишковою абсорбцією, що свідчить про їх потенційну придатність для перорального застосування.

Разом із тим між сполуками спостерігаються істотні відмінності за показниками ліпофільності, полярності, розчинності та потенціалу до CYP-опосередкованих взаємодій. Аналоги з біоізостерною заміною тетразолу (LOZ-1 і LOZ-2) демонструють збереження кислотного фармакофора при одночасному зниженні ризиків, пов'язаних із тетразольним фрагментом. При цьому LOZ-1 характеризується більш збалансованим співвідношенням ліпофільності та полярності, тоді як LOZ-2 є більш ліпофільною і менш розчинною, що потенційно може негативно впливати на біодоступність.

Серед аналогів із модифікованим імідазольним кільцем LOZ-3 (бензімідазольний аналог) вирізняється підвищеною ліпофільністю та здатністю до посилених π - π взаємодій з AT₁-рецептором, що може сприяти зростанню афінності та тривалості дії. Водночас LOZ-4 (1,2,4-триазольний аналог) демонструє найкращий баланс між розчинністю, полярністю та зниженим ризиком лікарських взаємодій, що робить його привабливим кандидатом з точки зору фармакокінетичного профілю.

Модифікація лінкера у LOZ-5 призвела до істотного зростання полярності та покращення прогнозованої розчинності, однак значне збільшення TPSA може потенційно обмежувати проникнення в рецепторну кишеню. LOZ-6 (циклопропільний аналог) продемонстрував один із найбільш збалансованих профілів серед усієї серії: помірну ліпофільність, прийнятну розчинність і, що є важливим, відсутність інгібування CYP3A4, що знижує ризик лікарських взаємодій. LOZ-7 (орто-флуорований аналог) характеризується підвищеною ліпофільністю та зниженою розчинністю, однак конформаційна фіксація біфенільного фрагмента може сприяти більш оптимальній посадці в AT₁-рецепторі та підвищенню селективності.

З урахуванням отриманих даних для подальшого молекулярного докінгу з АТ₁-рецептором було відібрано сполуки, які поєднують прийнятний фармакокінетичний профіль із перспективними структурними ознаками для ефективної взаємодії з рецептором. До цієї групи включено LOZ-1 (збалансований біоізостер тетразолу), LOZ-4 (оптимальне поєднання полярності та розчинності), LOZ-6 (найкращий загальний ADMET-профіль) та LOZ-7 (керована конформація біфенілу з потенційно підвищеною рецепторною афінністю). Саме ці сполуки розглядаються як найбільш перспективні кандидати для детального дослідження механізмів зв'язування з АТ₁-рецептором методами молекулярного докінгу.

Висновки до розділу 2

1. Проведено раціональний медико-хімічний дизайн похідних лозартану з урахуванням його фармакокінетичних і структурних обмежень, що дозволило сформулювати серію семи модифікованих сполук (LOZ-1–LOZ-7).
2. *In silico* аналіз фізико-хімічних, фармакокінетичних та лікоподібних параметрів показав, що всі досліджувані похідні відповідають основним критеріям лікоподібності та характеризуються високою прогнозованою шлунково-кишковою абсорбцією.
3. Біоізостерна заміна тетразольного та імідазольного фрагментів дозволила оптимізувати кислотність, ліпофільність і метаболічну стабільність молекул, а також зменшити потенційні ризики, пов'язані з CYP-опосередкованими взаємодіями.
4. Модифікація лінкера, алкільного замісника та керована конформаційна оптимізація біфенільного фрагмента суттєво вплинули на баланс між полярністю, розчинністю та потенційною рецепторною афінністю сполук.
5. За результатами порівняльного аналізу встановлено, що сполуки LOZ-1, LOZ-4, LOZ-6 та LOZ-7 демонструють найбільш збалансований

фармакокінетичний профіль і перспективні структурні ознаки для ефективної взаємодії з АТ₁-рецептором.

6. Обрані сполуки рекомендовано для подальшого дослідження методами молекулярного докінгу з метою уточнення механізмів зв'язування та прогнозування афінності до АТ₁-рецептора.

РОЗДІЛ 3

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ПОХІДНИХ ЛОЗАРТАНУ З РЕЦЕПТОРОМ АНГІОТЕНЗИНУ II ТИПУ 1

3.1 Структурні особливості AT₁-рецептора та положення лозартану в зв'язувальній кишені

Рецептор ангіотензину II типу 1 (AT₁R) належить до родини рецепторів, сполучених з G-білками (GPCR), і характеризується наявністю семи трансмембранних α -спіралей (TM1–TM7), які формують ортостеричну зв'язувальну кишеню для ендогенного ліганду ангіотензину II та його антагоністів. Ця кишеня розташована між сегментами TM2, TM3, TM6 і TM7 та частково екранована другою позаклітинною петлею (ECL2), що відіграє важливу роль у селективності зв'язування [31].

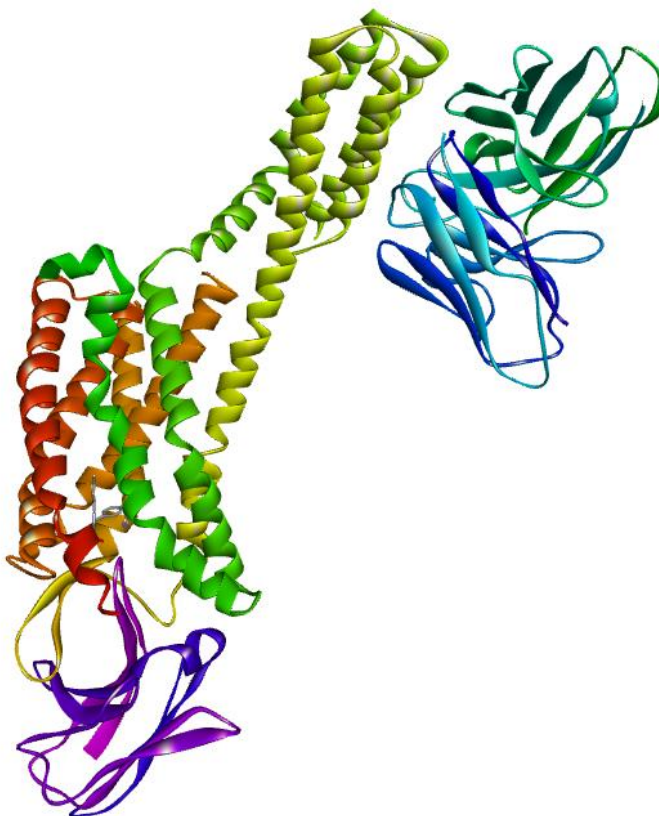


Рис.3.1 3D структура AT₁ рецептора в конформації з лозартаном

Аналіз структури AT₁R у комплексі з лозартаном (PDB ID 8HT4) показує, що ліганд займає глибоке положення в ортостеричному сайті рецептора, блокуючи доступ ангіотензину II та стабілізуючи рецептор у неактивній конформації [32]. Ключовою взаємодією є іонний контакт тетразольного фрагмента лозартану з залишком Arg167 у петлі ECL2, який забезпечує високу афінність та селективність антагоністів класу сартанів до AT₁-рецептора. Додатково положення лозартану фіксується π - π стекінгом імідазольного кільця з Trp84 (TM2), а також численними гідروفобними контактами біфенільного остова з амінокислотами TM3 (Val108, Tyr113) і TM6 (Trp253, Gln257). Алкільний замісник орієнтований у гідروفобну ділянку поблизу TM1, де взаємодіє з Tyr35, сприяючи стабільній посадці ліганду [32].

Таким чином, зв'язування лозартану з AT₁R формується поєднанням іонних, ароматичних і гідروفобних взаємодій, а ключовими амінокислотними залишками зв'язувального сайту є Arg167, Trp84, Tyr113, Trp253 і Gln257. Збереження або оптимізація взаємодій з цими залишками є критично важливими для підтримання антагоністичної активності похідних лозартану [32].

Отримані структурні дані стали основою для проведення молекулярного докінгу спроєктованих похідних лозартану. Порівняльний аналіз положення лігандів у зв'язувальній кишені, енергії зв'язування та характеру міжмолекулярних взаємодій дозволяє оцінити вплив запропонованих структурних модифікацій на афінність до AT₁-рецептора та обґрунтувати вибір найбільш перспективних сполук для подальших досліджень.

3.2 Докінгові дослідження конформаційного розміщення в активному сайті AT₁ рецептора

За результатами молекулярного докінгу LOZ-1 формує стабільну позу в ортостеричній кишені AT₁R з енергією зв'язування -10,2 ккал/моль, що є дуже близьким до значення для вихідного лозартану (-10,5 ккал/моль). Різниця 0,3

ккал/моль вказує на практично зіставну спорідненість і збереження ключових фармакофорних взаємодій після біоізостерної заміни тетразольного фрагмента. LOZ-1 зберігає критичне “якірне” зв’язування в ділянці входу до кишені (рис. 3.2):

- SER102: класичний водневий зв’язок на відстані 2,43 Å, який додатково фіксує полярну частину ліганду й стабілізує орієнтацію скелета молекули.
- ARG167:NH₂: комбінована електростатична/воднева взаємодія типу π -катіон + π -донорний Н-зв’язок (3,91 Å). Це функціонально відповідає відомій ключовій ролі Arg167 у зв’язуванні сартанів (якір для кислотного/ароматичного фармакофора), тому збереження цього контакту є важливим підтвердженням коректної пози.
- TYR35:OH: π -донорний водневий зв’язок (3,96 Å), який стабілізує ароматичний фрагмент ліганду в гідрофобній зоні біля TM1 і підтримує “правильне” укладання молекули у кишені.

Гідрофобне “ядерне” пакування і стабілізація пози, як і для лозартану, забезпечується гідрофобними контактами та π -взаємодіями з амінокислотами TM-сегментів:

- VAL108 : π - σ (3,62 Å) і додатковий π -алкіл контакт (4,30 Å) –свідчить, що ароматичний фрагмент LOZ-1 щільно вкладається в гідрофобну кишеню біля TM3.
- ILE288:(у ваших даних позначено як ILE1288): π - σ (3,67; 3,85 Å) і π -алкіл (5,42 Å) –контакти з ділянкою TM7, що відповідає “глибинній” фіксації біфенільного/ароматичного ядра.
- ALA163 та PRO162: алкільні гідрофобні взаємодії ($\approx$ 3,56–4,21 Å), які підтримують орієнтацію лінкерної/бічної частини ліганду.
- LEU195 – UNL1: π -алкіл (4,99 Å) і алкільний контакт із UNL1:Cl (4,84 Å) – показує участь гідрофобної “бічної” зони кишені у стабілізації пози (особливо для хлорзамісника).

- PHE182:Cl: π -алкіл (4,30 Å) – додаткова фіксація ароматичної/галоген-вмісної частини ліганду у верхній частині кишені (біля ECL2).

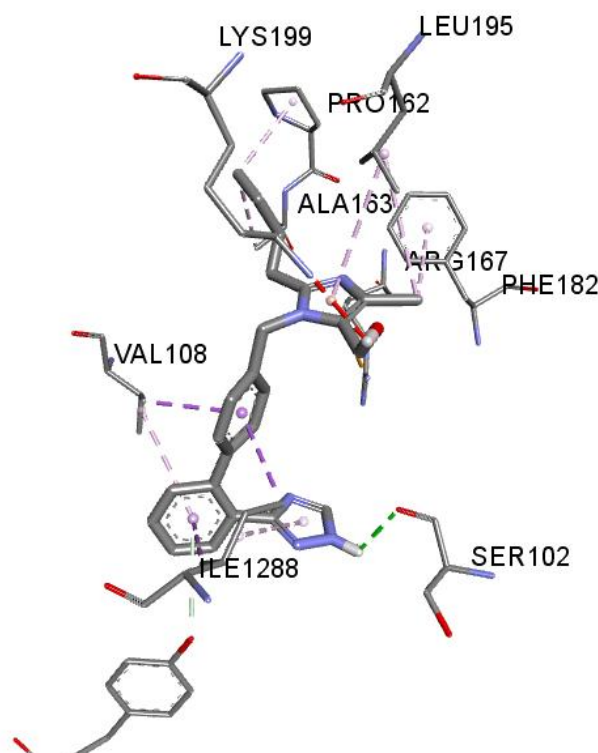


Рис. 3.2 Взаємодія LOZ-2 р амінокислотними залишками активного сайту AT₁ рецептора

Обидві молекули – лозартан та LOZ-1, займають однакову ортостеричну кишеню AT₁R і формують схожу “якірну” систему контактів біля входу в кишеню (Ser102/Arg167) та гідрофобне пакування ядра (Val108, Ile288, Ala163, Leu195 тощо). LOZ-1 навіть має трохи коротшу дистанцію з Arg167, тобто зберігає основний “якір” ARB-класу. В обох випадках зберігається щільне пакування біфенільного/ароматичного ядра у гідрофобній зоні рецептора. Однак, у LOZ-1 спостерігається втрата контакту з Lys199 (π -катион 4.42 Å), а також послаблення π - π взаємодій з Trp84 у LOZ-1. Саме додатковий π -катион з Lys199 у лозартану може давати внесок у більш сприятливу енергію зв’язування і частково пояснює різницю. Водночас LOZ-1 демонструє компенсаторні контакти з Tyr35 та Phe182, що підтримують високу

спорідненість до AT_1R і робить LOZ-1 перспективним кандидатом для подальшого аналізу.

LOZ-4 формує стабільну позу в ортостеричному сайті AT_1R з енергією зв'язування $-10,0$ ккал/моль, що лише помірно нижче за лозартан. За набором контактів видно, що LOZ-4 відтворює “класичну” орієнтацію сартанів (рис. 3.3): полярний фрагмент спрямований до входу кишені (ECL2/TM5), а ароматичне/гідрофобне ядро щільно пакується між TM2–TM3–TM7.

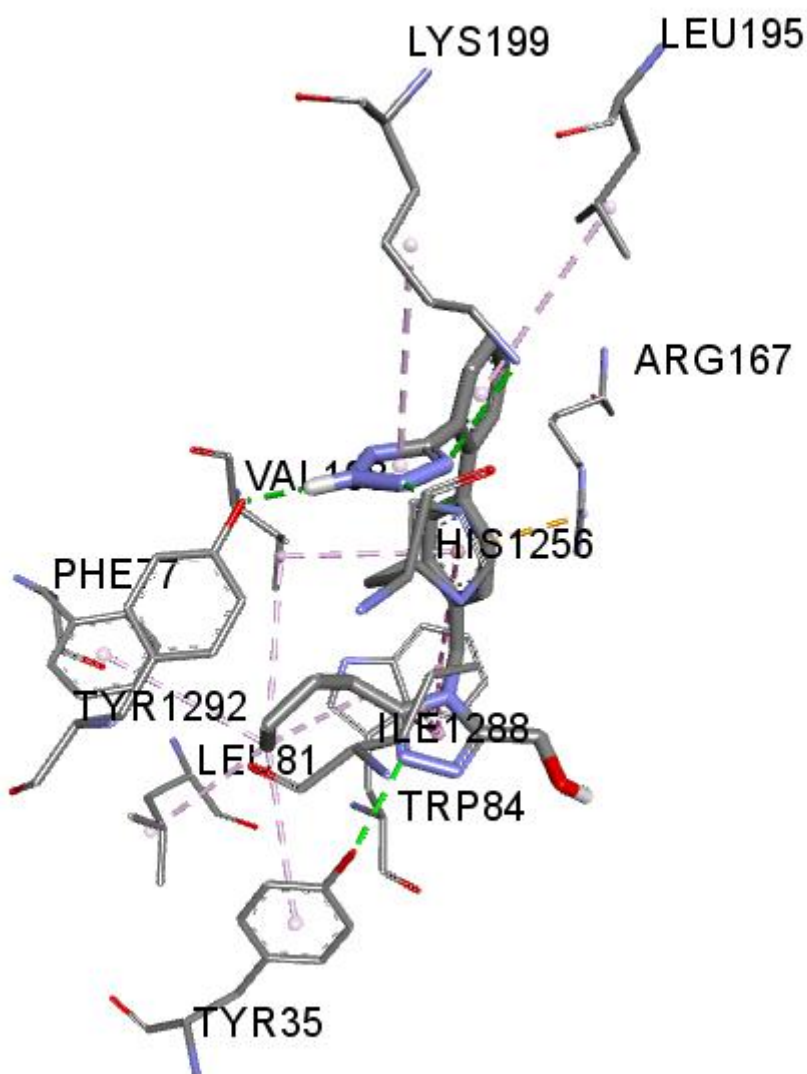


Рис. 3.3 Взаємодія LOZ2 з амінокислотними залишками активного сайту AT_1 рецептора

Якірні контакти з ARG167, LYS199 N, Н-зв'язок (3,12 Å). На відміну від лозартану, де Lys199 дає переважно π -катіон, LOZ-4 формує з Lys199 прямий водневий зв'язок, тобто “сильніший” полярний контакт за геометрією. Це може бути наслідком наявності тριαзольного N-атома (кращий акцептор), що забезпечує інший тип фіксації у зоні TM5. Додаткові водневі зв'язки підсилюють стабільність пози: LOZ-4 має розгалужену Н-зв'язкову мережу, яка для лозартану проявлена слабше: TYR35:N, Н-зв'язок (2,80 Å) + TYR35:C, π -алкіл (4,55 Å). TYR35 одночасно стабілізує ліганд полярно і гідрофобно (типовий “якір” у зоні TM1). HIS256:NE2, Н-зв'язок (2,91 Å) Контакт із His256 (TM6) свідчить, що LOZ-4 заходить достатньо глибоко та коректно орієнтується у центральній частині кишені. TYR292:ОН, Н-зв'язок (2,04 Å) Дуже коротка дистанція вказує на сильний Н-зв'язок із Tyr292 (TM7), що додатково фіксує позу в “глибинній” частині кишені. Ці додаткові Н-зв'язки є важливим плюсом LOZ-4 і частково компенсують нижчу загальну енергію зв'язування порівняно з лозартаном.

LOZ-4 демонструє класичні контакти з TRP84: π - π stacked (4,66; 4,96 Å), π - π T-shaped (5,54 Å), π -алкіл (4,55 Å). Це майже повністю повторює поведінку лозартану, в якого Trp84 є ключовим “ароматичним фіксатором” пози. Отже, LOZ-4 зберігає правильне орієнтування гетероароматичного ядра в зоні TM2. LOZ-4 утворює типові гідрофобні контакти: LEU81, PHE77, VAL108, ILE288, LEU195: алкіл та π -алкіл ($\approx 4,4$ – $5,4$ Å). Це означає, що ароматичний/гідрофобний фрагмент LOZ-4 добре заповнює кишеню між TM3 і TM7 –аналогічно до лозартану.

LOZ-4 демонструє позу, близьку до референсного лозартану, з обов'язковими контактами Arg167 і Trp84 та щільним гідрофобним пакуванням (Val108/Ile288/Leu195). Відмінною рисою LOZ-4 є посилена мережа водневих зв'язків (Tyr35, Lys199, His256, Tyr292), що потенційно може підвищувати стабільність комплексу. Незважаючи на трохи гіршу енергію ($-10,0$ vs $-10,5$ ккал/моль), LOZ-4 зберігає ключові взаємодії, а його полярні контакти роблять сполуку перспективною для подальшого

порівняльного аналізу (стабільність пози, водні мости, MD-симуляція за потреби).

LOZ-6 демонструє максимально “референсну” картину взаємодій, оскільки одночасно присутні: Н-зв’язок із Ser102, π -катион із Arg167, π -катион із Lys199, π - π стекинг із Trp84, щільне гідрофобне пакування з Val108 / Ile288 / Leu195 / Tyr292 (рис. 3.4). Такий профіль контактів зазвичай корелює з високою стабільністю пози й хорошою відтворюваністю зв’язування у порівнянні з лозартаном.

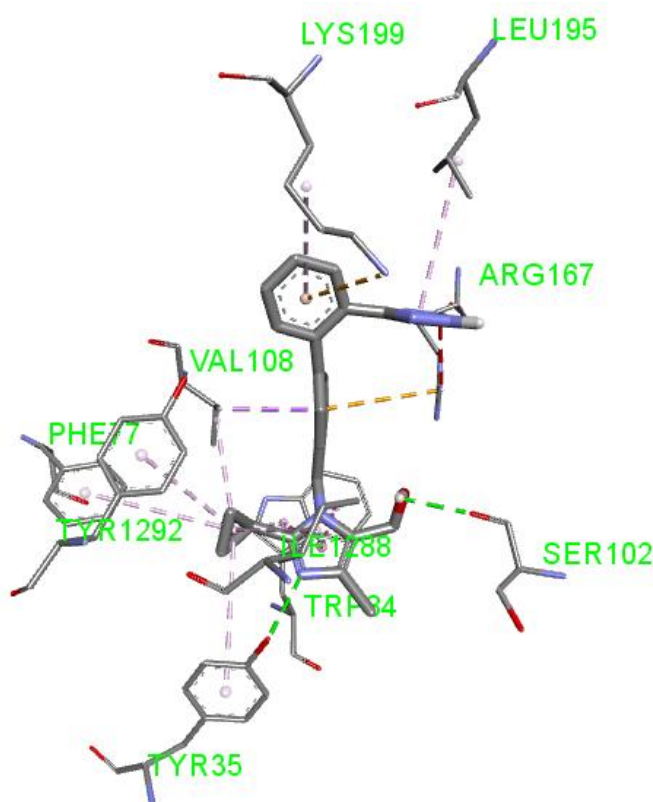


Рис. 3.4 Взаємодія LOZ-6 р амінокислотними залишками активного сайту AT₁ рецептора

LOZ-6 демонструє енергію зв’язування -10,3 ккал/моль, що лише на 0,2 ккал/моль гірше за лозартан (-10,5 ккал/моль). Це свідчить, що заміна імідазолу на бензімідазол практично не погіршує афінність і зберігає референсну посадку в ортостеричній кишені. Ймовірно, LOZ-6 компенсує

структурні зміни за рахунок посилених ароматичних/гідрофобних взаємодій (π -стекиннг), що узгоджується з його “телмізартан-подібним” фрагментом.

LOZ-7 у зв'язувальній кишені АТ₁-рецептора формує конформацію, близьку до референсного лозартану, з добре збереженим набором ключових взаємодій. Полярна частина ліганду стабілізується класичним водневим зв'язком із Ser102 (2,74 Å), який є характерним маркером правильної посадки сартанів. Критичний електростатичний якір забезпечується Arg167, з яким LOZ-7 утворює декілька одночасних контактів (водневий зв'язок і π -катіонні взаємодії), що свідчить про міцну фіксацію в області ECL2. Додатковий π -катіонний контакт із Lys199 підтримує коректну орієнтацію молекули в зоні TM5, відтворюючи референсну схему зв'язування лозартану.

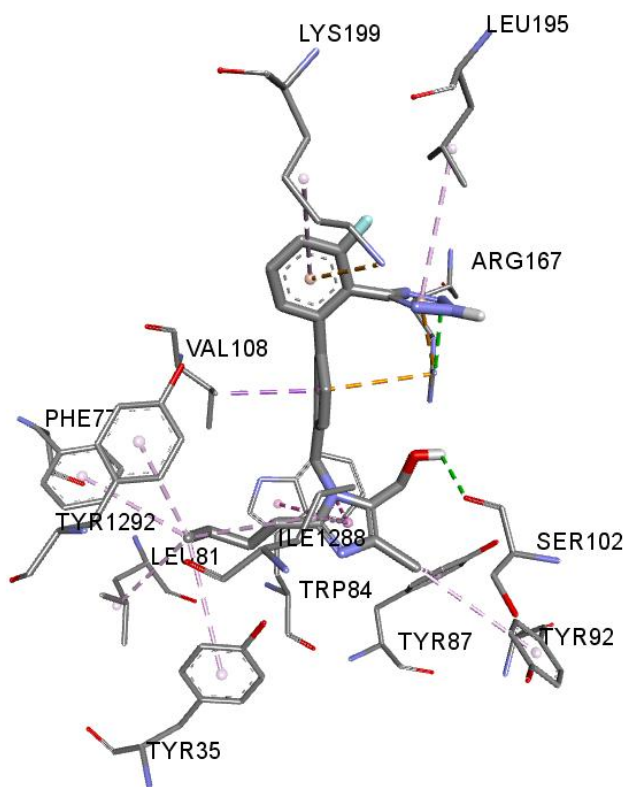


Рис. 3.5 Взаємодія LOZ-7 р амінокислотними залишками активного сайту АТ₁ рецептора

Ароматичне ядро LOZ-7 стабілізується за рахунок π - π стекингу з Trp84 у сегменті TM2, що є ключовою взаємодією для антагоністів АТ₁-рецептора. Гідрофобне пакування біфенільного фрагмента забезпечується контактами з

Val108, Ile288, Leu195, Tyr35 і Phe77, а хлорзамісник додатково фіксується взаємодіями з Tyr87 та Tyr92.

Загалом LOZ-7 зберігає майже повний набір референсних взаємодій лозартану. Орто-флуорний замісник, імовірно, стабілізує неплоскуну конформацію біфенілу, що покращує геометричну відповідність кишені рецептора та пояснює високу афінність сполуки ($-10,3$ ккал/моль).

LOZ-7 демонструє майже референсну посадку (рис. 3.6), збереження всіх критичних взаємодій лозартану та високий докінг-скор. Конформаційна фіксація біфенілу (орто-F) ймовірно сприяє стабільнішому пакуванню в гідрофобній кишені без втрати ключових електростатичних контактів, що робить LOZ-7 одним із перспективних кандидатів для подальшого аналізу.

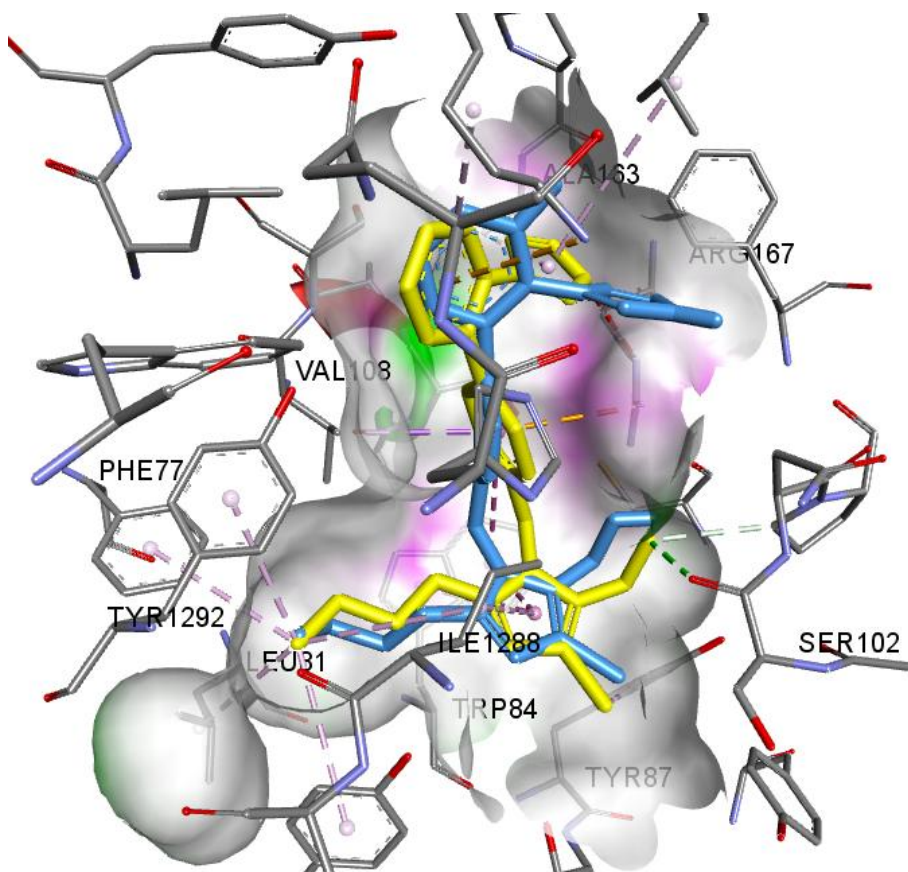


Рис. 3.6 Сумісне положення лозартану (жовтий) та LOZ-7(блакитний) в активному сайті AT_1 рецептора

3.3 Взаємозв'язок структури і розміщення похідних лозартану в активному сайті AT_1 рецептора

Порівняльний аналіз докінгових поз похідних лозартану LOZ-1, LOZ-4, LOZ-6 та LOZ-7 свідчить, що цілеспрямовані структурні модифікації не порушують базову фармакофорну організацію сартанів, але по-різному впливають на характер і силу взаємодій з ключовими амінокислотними залишками AT₁-рецептора.

LOZ-1 (біоізостерна заміна тетразолу) зберігає референсну посадку лозартану завдяки стабільним взаємодіям з Ser102 та Arg167, які визначають якірну фіксацію ліганду в ортстеричній кишені. Водночас деяке послаблення π - π взаємодій із Trp84 та відсутність контакту з Lys199 частково знижують сумарну енергію зв'язування порівняно з лозартаном. Це вказує на те, що модифікація кислотного фрагмента впливає насамперед на електростатичну складову зв'язування, не змінюючи загальної орієнтації молекули.

LOZ-4 (заміна імідазолу на триазол) демонструє одну з найбільш збалансованих поз у кишені AT₁R. Триазольне кільце сприяє формуванню розгалуженої мережі водневих зв'язків (з Ser102, Arg167, Lys199, а також додатковими залишками глибинної частини кишені), що компенсує структурні зміни та забезпечує афінність, близьку до референсної. Ця модифікація підсилює полярні контакти без втрати ароматичного позиціювання відносно Trp84.

LOZ-6 (заміна бутильного замісника на циклопропіл) практично повністю відтворює референсну схему взаємодій лозартану. Компактний циклопропільний фрагмент ефективно заповнює гідрофобну підкишеню, не порушуючи контакти з Val108, Ile288 та Leu195, і водночас зберігає критичні електростатичні якорі з Arg167 і Lys199 та водневий зв'язок із Ser102. Це свідчить, що модифікація алкільного замісника може покращувати фармакокінетичні властивості без негативного впливу на рецепторну афінність.

LOZ-7 (орто-флуорна заміна на біфенільному фрагменті) демонструє чіткий взаємозв'язок між конформаційною фіксацією молекули та

стабільністю її посадки в активному сайті. Орто-флуор стабілізує неплоскіну конформацію біфенілу, що забезпечує оптимальне гідрофобне пакування з Val108, Ile288 та Leu195 і збереження π - π стекингу з Trp84. Одночасно LOZ-7 формує підсилену систему електростатичних і водневих контактів з Arg167 і Lys199, що пояснює його високу спорідненість до AT₁R.

Узагальнюючи, можна зробити висновок, що:

- модифікації кислотного та гетероароматичного фрагментів (LOZ-1, LOZ-4) переважно впливають на полярну складову зв'язування;
- заміна алкільного замісника (LOZ-6) оптимізує гідрофобне пакування без втрати ключових якірних контактів;
- керована конформаційна фіксація біфенілу (LOZ-7) є ефективною стратегією підвищення стабільності посадки в активному сайті.

Висновки до розділу 3:

На основі сукупного аналізу *in silico*-даних (ADMET/молекулярний докінг/характер взаємодій з AT₁R) найбільш перспективною похідною для подальших досліджень є LOZ-7. Це обумовлено наступними чинниками:

1. висока афінність до AT₁R. Енергія зв'язування -10,3 ккал/моль практично не поступається лозартану (-10,5 ккал/моль), що свідчить про збереження терапевтично релевантної активності.
2. повний набір референсних взаємодій. LOZ-7 формує всі ключові контакти, характерні для ефективних ARB: водневий зв'язок з Ser102, подвійний електростатичний “якір” Arg167 + Lys199, π - π стекінг з Trp84, щільне гідрофобне пакування з Val108, Ile288, Leu195.
3. конформаційна оптимізація структури. Орто-флуорна заміна стабілізує неплоскіну (скручену) конформацію біфенільного фрагмента, що покращує геометричну комплементарність активного сайту та зменшує ентропійні втрати при зв'язуванні.
4. збалансований профіль “структура–активність”. На відміну від LOZ-1 (часткова втрата взаємодій) і LOZ-4 (надмірна полярність), LOZ-7

поєднує оптимальну гідрофобність з достатньою кількістю полярних контактів, що є сприятливим як для рецепторної афінності, так і для потенційної фармакокінетики.

ВИСНОВКИ

1. Визначено, що незважаючи на наявність ефективних антигіпертензивних препаратів, зокрема антагоністів рецептора ангіотензину II, існує потреба у створенні нових молекул із покращеним фармакокінетичним та терапевтичним профілем.
2. На основі принципів раціонального медико-хімічного дизайну було спроектовано серію з семи похідних лозартану (LOZ-1–LOZ-7), що включають біоізостерні заміни гетероциклічних фрагментів, модифікацію лінкерів і алкільних замісників, а також керовану конформаційну оптимізацію біфенільного ядра.
3. *In silico* оцінка фізико-хімічних, фармакокінетичних та лікоподібних параметрів засвідчила, що всі спроектовані похідні відповідають основним критеріям лікоподібності та характеризуються сприятливим прогнозованим ADMET-профілем порівняно з вихідним лозартаном.
4. Молекулярний докінг похідних лозартану з AT₁-рецептором (PDB ID: 8HT4) показав, що ключові фармакофорні взаємодії референсного препарату (водневий зв'язок із Ser102, електростатичні контакти з Arg167 і Lys199, π – π стекінг з Trp84 та гідрофобне пакування з Val108, Ile288 і Leu195) у більшості випадків зберігаються або модифікуються без втрати афінності.
5. Встановлено чіткий взаємозв'язок між характером структурних модифікацій і розміщенням похідних у активному сайті AT₁-рецептора: заміна кислотного та гетероароматичного фрагментів впливає переважно на полярну складову зв'язування, тоді як модифікації алкільних замісників і біфенільного ядра визначають гідрофобне пакування та стабільність конформації ліганду.
6. Серед досліджуваних сполук найбільш перспективною для подальших досліджень виявилася похідна LOZ-7, яка поєднує високу афінність до AT₁-рецептора, повний набір референсних взаємодій та конформаційну стабільність біфенільного фрагмента, що забезпечується орто-флуорною заміною.

7. Отримані результати підтверджують ефективність застосування методів *in silico* моделювання та молекулярного докінгу для ранніх етапів розробки нових антагоністів AT_1 -рецептора та створюють наукове підґрунтя для подальших експериментальних досліджень спроектованих похідних лозартану

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hypertension. URL: https://world-heart-federation.org/what-we-do/hypertension/?utm_source=chatgpt.com (Date of access: 10.10.2025).
2. Mills K. T., Stefanescu A., He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020. Vol. 16, № 4. P. 223–237. DOI: 10.1038/s41581-019-0244-2.
3. Predictive value of estimated pulse wave velocity for cardiovascular and all-cause mortality in individuals with obesity / D. Li et al. *Diabetology Metabolic Syndrome*. 2023. Vol. 15, № 1. P. 40. DOI: 10.1186/s13098-023-01011-2.
4. Hengel F. E., Sommer C., Wenzel U. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2022. Vol. 147, № 7. P. 414–428.
5. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39, № 33. P. 3021–3104.
6. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / P. K. Whelton et al. *Hypertension*. 2018. Vol. 71. P. e13–e115.
7. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacological Research*. 2017. Vol. 124. P. 116–125. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.07.026.
8. Combination therapy in hypertension / A. H. Gradman et al. *Hypertension*. 2010. Vol. 56, № 2. P. 249–256.
9. Burnier M., Egan B. M. Adherence in hypertension. *Circulation Research*. 2019. Vol. 124, № 7. P. 1124–1140.
10. Dina R., Jafari M. Angiotensin II-receptor antagonists: an overview. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000. Vol. 57, № 13. P. 1231–1241. DOI: 10.1093/ajhp/57.13.1231.
11. Kotchen T. A. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension*. 2011. Vol. 58. P. 522–538.

12. β -blockers: Their new life from hypertension to cancer and migraine / C. Fumagalli et al. *Pharmacological Research*. 2020. Vol. 151. P. 104587. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104587.
13. Ogrodowczyk M., Dettlaff K., Jelińska A. Beta-Blockers: Current State of Knowledge and Perspectives. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 16, № 1. P. 40–54. DOI: 10.2174/1389557515666151016125948.
14. Blowey D. L. Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatric Nephrology*. 2016. Vol. 31, № 12. P. 2223–2233. DOI: 10.1007/s00467-016-3334-4.
15. Thiazide and loop diuretics / D. A. Sica et al. *Journal of Clinical Hypertension*. 2011. Vol. 13, № 9. P. 639–643. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x.
16. Anisman S. D., Erickson S. B., Fodor K. M. Thiazide diuretics. *BMJ*. 2024. Vol. 384. P. e075174. DOI: 10.1136/bmj-2023-075174.
17. Thiazide diuretics alone or combined with potassium-sparing diuretics to treat hypertension: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / V. M. Martins et al. *Journal of Hypertension*. 2023. Vol. 41, № 7. P. 1108–1116. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003436.
18. Turner J. M., Kodali R. Should angiotensin-converting enzyme inhibitors ever be used for the management of hypertension? *Current Cardiology Reports*. 2020. Vol. 22, № 9. P. 95. DOI: 10.1007/s11886-020-01352-8.
19. The role of angiotensin II receptor blockers in the management of hypertrophic cardiomyopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Wan et al. *Cardiology*. 2024. Vol. 149, № 6. P. 632–642. DOI: 10.1159/000538638.
20. Effects of angiotensin II receptor blockers on ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Liu et al. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2022. Vol. 36, № 2. P. 371–378. DOI: 10.1007/s10557-020-07118-2.
21. Qian J., Zhang M., Chen Z. A systematic literature review and network meta-analysis of azilsartan medoxomil compared to other anti-hypertensives efficacy in lowering blood pressure amongst mild to moderate hypertensive patients.

- Advances in Therapy*. 2024. Vol. 41. P. 4498–4517. DOI: 10.1007/s12325-024-02997-5.
22. Comparative effectiveness of angiotensin II receptor blockers in patients with hypertension in Japan: systematic review and network meta-analysis / T. Nakajima et al. *Circulation Reports*. 2020. Vol. 2, № 10. P. 576–586.
 23. Comparative efficacy of angiotensin II antagonists in essential hypertension: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials / B. Tsoi et al. *Heart, Lung and Circulation*. 2018. Vol. 27, № 6. P. 666–682.
 24. Zhang Z., Yang H., Guo H. Comparative efficacy and safety of six angiotensin II receptor blockers in hypertensive patients: a network meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2024. Vol. 46. P. 1034–1043. DOI: 10.1007/s11096-024-01755-5.
 25. Highlights of prescribing information. These highlights do not include all the information needed to use WIDAPLIK™ safely and effectively. See full prescribing information for Widaplik. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219423s000lbl.pdf (Date of access: 15.10.2025).
 26. US FDA approves Idorsia's once-daily Tryvio (aprocitentan) – the first and only endothelin receptor antagonist for the treatment of high blood pressure not adequately controlled in combination with other antihypertensives. *Idorsia*. 2024. URL: <https://www.idorsia.com/media/news/news-archive/media-release-details?id=3195250> (Date of access: 15.10.2025).
 27. Baxdrostat: A novel aldosterone synthase inhibitor for treatment resistant hypertension / S. Dogra et al. *Current Problems in Cardiology*. 2023. Vol. 48, № 11. P. 101918. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101918.
 28. Losartan: comprehensive profile / A. R. Al-Majed et al. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 2015. Vol. 40. P. 159–194.
 29. Wilson S. E. Topical losartan: practical guidance for clinical trials in the prevention and treatment of corneal scarring fibrosis and other eye diseases and

- disorders. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2023. Vol. 39, № 3. P. 191–206. DOI: 10.1089/jop.2022.0174.
- 30.Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 42717. DOI: 10.1038/srep42717.
- 31.Siragy H. Angiotensin II receptor blockers: review of the binding characteristics. *The American Journal of Cardiology*. 1999. Vol. 84, № 10A. P. 3–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00727-4.
- 32.Antibodies expand the scope of angiotensin receptor pharmacology / M. A. Skiba et al. *Nature Chemical Biology*. 2024. Vol. 20, № 12. P. 1577–1585.



International internet conference
«MODERN CHEMISTRY OF MEDICINES»
November 7, 2023, Kharkiv, Ukraine

Structural optimization of losartan as an approach to the design of new angiotensin II receptor antagonists

Tetiana Maltseva, Olga Golovchenko, Hanna Severina*

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

*severina.af@ukr.net

Introduction. Arterial hypertension (AH) remains one of the leading causes of mortality worldwide. Even with the availability of effective medications, a considerable proportion of patients fail to achieve target blood pressure levels, which highlights the need for developing new molecules with improved therapeutic profiles [1]. One of the widely used agents for the treatment of hypertension is losartan – the first non-peptide antagonist of the angiotensin II type 1 receptor (AT₁). Since losartan requires metabolic activation, resulting in variability of the pharmacological effect, and other sartans (valsartan, candesartan, telmisartan) have their own drawbacks – such as low solubility, excessive lipophilicity, or limited bioavailability – this creates a strong rationale for rational structural optimization.

Materials and methods. Angiotensin II type 1 receptor antagonists (AT₁-blockers). BIOVIA Draw and SwissADME software. Databases such as the Protein Data Bank (PDB) and DrugBank.

Results and discussion. Rational design was carried out in several directions. A biostereoisomeric replacement of the tetrazole ring with a triazole (LOZ-1) or 1,2,4-oxadiazole (LOZ-2) was performed to reduce the risks of tetrazole metabolism and idiosyncratic toxicity, and to fine-tune acidity and solubility. A biostereoisomeric substitution of the imidazole core with benzimidazole (telmisartan-like, LOZ-3) and 1,2,4-triazole (LOZ-4) was designed to enhance π -stacking within the receptor binding pocket, improve metabolic stability, and prolong the half-life. These modifications were made while maintaining the methylene bridge to the biphenyl fragment and introducing an ether linker (–CH₂–O–) to increase polarity (LOZ-5). A cyclopropyl group was introduced instead of the butyl substituent (LOZ-6), and a controlled biphenyl conformation was achieved by adding an ortho-fluoro substituent (LOZ-7) on the ring adjacent to the tetrazole to fix the non-planar twist that promotes optimal binding to the AT₁ site and may increase selectivity. An in silico analysis of seven rationally designed losartan derivatives was performed in comparison with the parent compound. The original losartan shows moderate solubility, a short duration of action, and CYP-mediated interaction risks. All designed analogues comply with Lipinski's rule of five and demonstrate acceptable pharmacokinetic properties. The molecular weight of the compounds ranges from 389 to 439 g/mol, and TPSA values from 90 to 110 Å². The best balance between lipophilicity and solubility was observed for LOZ-1 and LOZ-4 (LogP = 3.3; LogS = –4.5), whereas losartan has lower solubility (LogS = –5.2). All compounds exhibit high gastrointestinal absorption and do not penetrate the blood–brain barrier. LOZ-1 and LOZ-2 do not inhibit CYP3A4, which reduces the risk of drug–drug interactions compared with losartan. LOZ-2 is characterized by the presence of a carboxylic acid fragment that may enhance AT₁ receptor affinity but slightly decreases solubility.

Conclusions. Among the obtained analogues, LOZ-1 shows the most favorable pharmacokinetic profile, while LOZ-2 exhibits higher potential activity due to the acidic fragment but lower solubility. Both compounds are promising candidates for further optimization and experimental evaluation.

References

1. Hengel FE, Sommer C, Wenzel U. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag [Arterial Hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2022;147(7):414–428.
2. Al-Majed AR, Assiri E, Khalil NY, Abdel-Aziz HA. Losartan: Comprehensive Profile. *Profiles Drug Subst Excp Relat Methodsol*. 2015;40:159–194.



Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Нафедра фармацевтичної хімії
Нафедра загальної хімії
Українське товариство з медичної хімії

Міжнародна Internet-конференція

Modern chemistry of medicines

7 листопада 2025 р.
м. Харків, Україна

Посвідчення Державної наукової
установи «Український інститут
науково-технічної експертизи та
інформації» № 858 від 26.12.2024 р.