

УДК 547.793.3

DOI: [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2023.1\(58\).11](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2023.1(58).11)

Ольга ГОРДІЄНКО, канд. хім. наук, доц.

ORCID ID: 0000-0002-4749-7195

e-mail: ov_hordiyenko@knu.ua

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Анастасія СКАРУЛІС, студ.

e-mail: amaranta.skarulis@gmail.com

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Володимир ТКАЧУК, асп.

e-mail: vlad-tkachuk@ukr.net

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ПРОГНОЗУВАННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 2-ОКСАДІАЗОЛОНЗАМІЩЕНИХ БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ТА ЇХНІХ АНАЛОГІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МЕТОДОМ SwissADME

Вступ. Гетероциклічні сполуки мають високу цінність для фармацевтичної галузі як численні структурні складники активних речовин лікарських засобів, оскільки, зокрема, виявляють антигіпертензивну дію. Представником таких препаратів є Азилсартан, що містить гетероциклічний оксадіазолоновий фрагмент.

Метою представленої роботи є аналіз *in silico* ряду модельних сполук, похідних 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти, що містять спільний із Азилсартаном оксадіазолоновий фрагмент, з використанням онлайн-інструменту SwissADME для оцінювання їхньої індивідуальної фармакокінетичної поведінки, і порівняльний аналіз впливу структури на потенційну фармакокінетику.

Методи. SwissADME – онлайн-інструмент, який дозволяє прорахувати фізико-хімічні якості, а також передбачити ADME-параметри сполуки, її фармакокінетичні властивості, біологічну дію і перспективи використання в медичній хімії при розробленні лікарських препаратів.

Результати. Сполуки, що були перевірені щодо їхніх фармакокінетичних характеристик, загалом задовольняють правило Ліпінські. Перехід від кислоти до її естеру позитивно впливає не лише на такі характеристики, як ліпофільність, але й зменшує площу полярної поверхні TPSA в середньому на 11 Å² для всіх типів досліджених сполук. Серед досліджених за допомогою SwissADME похідних 3-заміщених 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойних кислот наявні структури, які мають подібні до Азилсартану фармакокінетичні характеристики, що свідчить про перспективність пошуку серед структур такого типу речовин із потенційною біологічною активністю. Для усіх перевірених похідних із проліновим фрагментом, як кислот, так і естерів, виявлено задовільні фізико-хімічні характеристики, що свідчить про їхню роль як лідоподібних структур для подальшого розроблення аналогів. Незадовільні характеристики було отримано для похідних валіну й фенілаланіну. Згідно з розрахунками, перевірені сполуки придатні до всмоктування в кишечнику, але не здатні проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр.

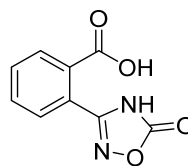
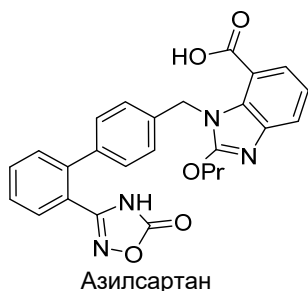
Висновки. Проаналізовано *in silico* ряд модельних сполук, структурних аналогів антигіпертензивного засобу Азилсартану – похідних 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти, що містять аміно-, морфоліно-, піперазино- та трифлуорометильні замісники у 3-положенні бензенового кільця, з використанням онлайн-інструменту SwissADME; оцінено їхню індивідуальну фармакокінетичну поведінку та проведено порівняльний аналіз впливу структури на потенційну фармакокінетику. Серед досліджених амінокислотних похідних наявні структури, які мають подібні до Азилсартану фармакокінетичні характеристики, що свідчить про перспективність пошуку серед структур такого типу речовин із потенційною біологічною активністю.

Ключові слова: Азилсартан, похідні 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти, фармакокінетичні характеристики, ADME.

Вступ

Гетероциклічні сполуки мають високу цінність для фармацевтичної галузі як численні структурні складники активних речовин лікарських засобів. Зокрема, вони можуть служити інструментом для варіювання ліпофільності, полярності, а також здатності утворювати водневі зв'язки, що може чинити позитивний вплив на фармакологічні, токсикологічні, фізико-хімічні властивості потенційних лікарських агентів і власне ліків (Gomtsyan, 2012).

Серед гетероциклічних сполук особливу увагу привертають такі, що виявляють антигіпертензивну дію (Katsi et al., 2018; Rakugi et al., 2012). Представником таких препаратів є Азилсартан, що містить гетероциклічний оксадіазолоновий фрагмент. Саме він робить Азилсартан менш кислотним і більш ліпофільним за інші сартани, що використовуються для лікування гіпертензії (Kurtz, Kajiya, 2013; Ladhari et al., 2021).



2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойна кислота

Методи

Нашою науковою групою було розроблено метод синтезу похідної бензойної кислоти, а саме 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти, що містить спільний із Азилсартаном бензеноксидадіазолоновий фрагмент (Ткачук та ін., 2020). Метою пропонованої роботи є аналіз *in silico* ряду модельних сполук, структурних аналогів і похідних 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойної кислоти, з використанням онлайн-інструменту SwissADME (SwissADME, <http://www.swissadme.ch>), (Daina, Michielin, Zoete, 2017) для оцінювання їхньої індивідуальної фармакокінетичної поведінки, а також порівняльний аналіз впливу структури на потенційну фармакокінетику. Вибір потенційних кандидатів був визначений їхньою синтетичною доступністю.

У процесі розроблення лікарських препаратів медична хімія шукає сполуки, які не тільки мають виявляти високу активність і специфічність проти своєї мішені, а й мати відповідні фізико-хімічні властивості, щоб легко поглинатися, проходити через шари клітин або тканин, потрапляти до потрібних органів, безпечно виконувати свою функцію.

Кожна сполука, яка становить інтерес, ретельно перевіряється на поглинання, розподіл, метаболізм, виведення (скорочено ADME: Absorption – абсорбція, Distribution – розподіл, Metabolism – метаболізм, Excretion – виведення) і токсичність (ADME/Tox, або ADMET). Невідповідності хоча б до одного із цих критеріїв достатньо для припинення дії препарату (Wishart, 2007).

Провести аналіз фармакокінетичних властивостей молекул можна завдяки спеціально розробленим інструментам, що мають в основі алгоритм, який базується на попередніх дослідженнях фармакокінетики різних сполук і базах даних. Існує доволі велика кількість онлайн-інструментів і програмного забезпечення для розрахунку теоретичних фармакокінетичних властивостей сполук (Wishart, 2007; Boobis et al., 2002). Такі інструменти дозволяють дослідити різні теоретичні фармакокінетичні властивості сполук; крім ADME, також пропонують розрахунок токсичності ADMET. Ці програми розраховують

ліпофільність (логарифм коефіцієнта розподілу між октан-1-олом і водою LogP), водорозчинність (логарифм коефіцієнта розчинності речовини у воді LogS), розмір молекули, теоретичні можливості зв'язування із протеїнами та проникність крізь стінку тонкої кишки або гематоенцефалічний бар'єр (Wishart, 2007).

Одним із доступних методів є SwissADME – онлайн-інструмент, який дозволяє прорахувати фізико-хімічні якості, а також передбачити ADME-параметри сполуки, її фармакокінетичні властивості, біологічну дію та перспективи використання в медичній хімії при розробленні лікарських препаратів (Daina, Michielin, Zoete, 2017). Застосування фізико-хімічних фільтрів дозволяє визначити критерії лікоподібності, яка якісно оцінює імовірність достатньої біодоступності досліджуваної молекули для того, щоб стати препаратом для перорального застосування. Таке оцінювання здійснюється за допомогою кількох фільтрів, один із яких базується на правилі п'яти Ліпінські (Lipinski rule-of-five) (Lipinski et al., 2001). Важливим критерієм є також лідоподібність (leadlikeness) досліджуваної структури, тобто її придатність до подальшої хімічної модифікації з метою створення скринінгових бібліотек (Daina, Michielin, Zoete, 2017). Розрахунок теоретичних фармакокінетичних властивостей молекул є визначальним етапом у підбиранні й розробленні аналогів, оскільки дозволяє зберегти час і кошти на дослідження більш вдалих сполук, а також зменшити кількість досліджень на тваринах.

Результати

Аналіз фармакокінетичних характеристик було розпочато з Азилсартану, радар біодоступності якого показано на рис. 1. Рожева зона є оптимальним діапазоном для кожної із шести фізико-хімічних властивостей, серед яких ліпофільність (LIPO): XLOGP3 від -0,7 до +5,0; розмір (SIZE): молекулярна маса (M. M., MW) від 150 до 500 г/моль; полярність (POLAR): TPSA від 20 до 130 Å²; розчинність (INSOLU): log S не вище 6; насиченість (INSATU): частка карбону в *sp*³-гібридизації не менше 0,25; гнучкість (FLEX): не більше 9 обертових зв'язків (Daina, Michielin, Zoete 2017; Lovering, Bikker, Humblet, 2009).

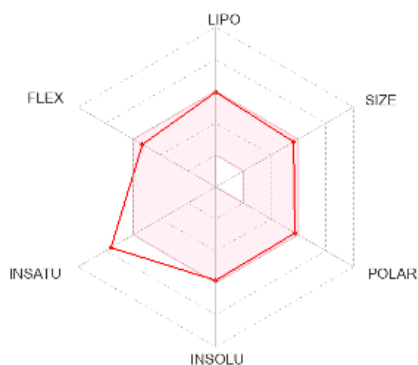
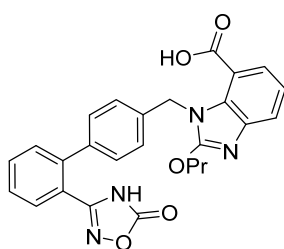


Рис. 1. Структура й радар біодоступності для Азилсартану

Азилсартан має оптимальні значення полярності, що визначаються топологічною площею полярної поверхні (TPSA) (123,24 Å²), ліпофільності (4,03), гнучкість у межах нормального діапазону (8 ротаційних зв'язків) і помірно задовільну розчинність. Водночас він має низьку насиченість – частка атомів карбону в *sp*³-гібридизації становить лише 0,15 при граничному значенні 0,25, а також велику масу – м. м. (MW) становить 470,48 г/моль, що значно перевищує оптимальне значення 350. У підсумку, Азилсартан відповідає правилу Ліпінські, але не

відповідає критеріям лідоподібності через наявні 3 порушення і має обмежену біодоступність при пероральному прийманні (0,56).

Для порівняльного аналізу було обрано кислоти **1-4a** та їхні амінокислотні похідні зі структурними фрагментами гліцину, аланіну, валіну, фенілаланіну й проліну, а також відповідні етилові естери **1-4a-f** та **1-4aEt-fEt** (табл. 1).

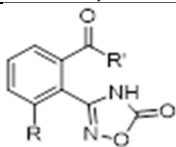
Усі перевірені сполуки виявили ліпофільність у межах оптимальних значень – від 0,43 для піперазинової похідної **3b** до найвищих значень для трифлуоро-

метилзаміщених похідних (3,46 для фенілаланінового естеру **4eEt**) – і достатню розчинність у воді, яка значно перевищує таку для Азилсартану.

Найкращі показники щодо лікоподібності продемонстрували відповідні кислоти **1-4a**, які задовольняють оптимальні значення для лікарських препаратів, зокрема

такі, як TPSA, частка атомів карбону в sp^3 -гібридації, ліпофільність. Однак амінозаміщена кислота **1a** та її естер **1aEt** не задовольняють вимоги лікоподібності через масу, меншу за 250 г/моль.

Таблиця 1

Кислоти 1-4a , їхні амінокислотні похідні та відповідні етилові естери 1-4a-f та 1-4aEt-fEt		
	R = NH ₂ (1), N(CH ₂ CH ₂) ₂ O (2), N(CH ₂ CH ₂) ₂ NH (3), OCF ₃ (4)	R' = OH (a), OEt (aEt) Gly-OH (b), OEt (bEt) Ala-OH (c), OEt (cEt) Val-OH (d), OEt (dEt) Phe-OH (e), OEt (eEt) Pro-OH (f), OEt (fEt)

Аналіз параметрів ADME у рядах сполук

1. 3-Аміно-2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойна кислота (**1a**) та її похідні **1b-f**, **1aEt-fEt**.

Сполуки цього ряду загалом задовольняють вимоги лікоподібності за Ліпінські, хоча й мають MW менше 350 г/моль (окрім похідної Phe **1e**) і частку атомів карбону в sp^3 -гібридації від 0,09 до 0,38, а їхнє значення TPSA становить 151,31 Å² для кислот і 140,31 Å² для естерів, що перевищує оптимальні значення. Найкраще поєднання характеристик спостерігається у похідних проліну, зокрема TPSA становить 142,52 Å² для кислоти **1f** та 131,52 Å² – для естеру **1fEt** із часткою атомів карбону в sp^3 -гібридації 0,29 та 0,38, відповідно.

2. 3-Морфоліно-2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойна кислота **2a** та її похідні **2b-f**, **2aEt-fEt**.

Морфолінозаміщені сполуки загалом мають кращі характеристики: частка карбону в sp^3 -гібридації становить не менше 0,27, TPSA не перевищує 137,76 Å², однак за відповідності до правила Ліпінські вони не є лікоподібними структурами через MW, що перевищує 350 г/моль, і наявність більше ніж 7 ротаційних зв'язків. Лише кислота **2a** та її етер **2aEt** повністю відповідають критеріям лікоподібності.

3. 2-(5-Оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-(піперазин-1-іл)бензойна кислота **3a** та її похідні **3b-f**, **3aEt-fEt**.

Подібна ситуація наявна для похідних піперазиніламінозаміщеної кислоти: частка карбону в sp^3 -гібридації становить також не менше 0,27, але оптимальна TPSA для естерів амінокислот ($R' = AA-OEt$) 129,56 Å² збільшується при переході до кислот до 140,56 Å² ($R' = AA-OH$), але загалом такі речовини задовольняють правило Ліпінські. Однак MW більше 350 г/моль і більша за 7 кількість ротаційних зв'язків не надає їм лікоподібних характеристик. Із цього ряду лише сама кислота **3a** та її естер **3aEt** демонструють оптимальний набір параметрів.

4. 2-(5-Оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-3-(трифлуорометокси)бензойна кислота **4a** та її похідні **4b-f**, **4aEt-fEt**.

Окрім самої кислоти **4a**, її естер **4aEt**, амінокислотні похідні **4b-f** та відповідні естери **4bEt-fEt** мають частку карбону в sp^3 -гібридації нижче, ніж в Азилсартану (0,15). MW перевищують оптимальні 350 г/моль, але не перевищують значення MW для Азилсартану. TPSA 134,52 Å² для кислот **4b-f** ($R' = AA-OH$) трохи перевищує 130 Å², однак для відповідних естерів **4bEt-fEt** TPSA набуває значення 123,52 Å² ($R' = AA-OEt$), що задовольняє вимоги ADME.

Ці сполуки характеризуються також найвищим вмістом акцепторів водневого зв'язку, якими є атоми фтору, – 10 проти 6–7 для інших аналогів, що містять аміно-, морфоліно- й піперазиновий замісники в бензеновому кільці.

Незважаючи на лікоподібність усіх структур, вони, за винятком кислоти **4a** та її гліцинової похідної **4b**, не задовольняють вимоги лікоподібності через більшу за оптимальну MW і наявність більше ніж семи ротаційних зв'язків. Похідна проліну **4f** та її естер **4fEt** не відповідають лікоподібності через MW, що перевищує 350 г/моль, але мають інші задовільні фізико-хімічні характеристики. Приклади радарів біодоступності для сполук наведено на рис. 2.

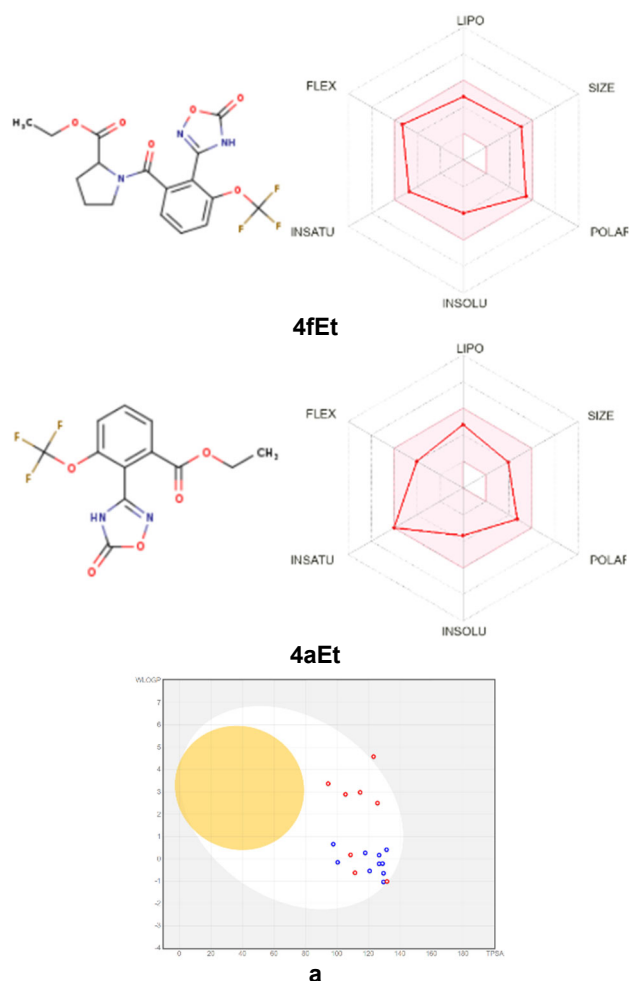


Рис. 2. Радари біодоступності для сполук **4aEt**, **4fEt**: а – "Boiled Egg" – модель засвоєння і всмоктування сполук, на якій жовта ділянка у формі кола містить сполуки, що проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр; біла у формі еліпса – ті, що проходять крізь стінку кишечника. Точка, що виходить за межі цих зон, відповідає Азилсартану

Усі проаналізовані структури відповідають правилу Ліпінського, тому на завершальному етапі було відібрано ті, що найбільше відповідають критеріям лідоподібності та

схожі за характеристиками до Азилсартану, зокрема, мають TPSA порядку 130 Å² (або незначною мірою перевищують її) і не більше 8 ротаційних зв'язків (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Розраховані фізико-хімічні характеристики Азилсартану та найбільш вдалих структур, R = NH₂ (1), R = N(CH₂CH₂)₂O (2)

Фізико-хімічні властивості	Азилсартан	1fEt	2a	2aEt	2bEt	2cEt	2f	2fEt
М. м., г/моль	470,48	346,34	291,26	319,31	376,36	390,39	388,37	416,43
Частка sp ³ -атомів С	0,15	0,38	0,31	0,40	0,41	0,44	0,44	0,50
Ротаційні зв'язки	8	6	3	5	8	8	5	7
Акцептори водневого зв'язку	7	6	6	6	7	7	7	7
Донори водневого зв'язку	2	2	2	1	2	2	2	1
TPSA, Å ²	123,24	131,52	108,66	97,66	126,76	126,76	128,97	117,97
Лікоподібність ¹⁾	ні ³⁾	так	так	так	так	так	так	так
Лідоподібність	ні ⁴⁾	так	так	так	ні ⁴⁾	ні ⁴⁾	ні ³⁾	ні ³⁾
Водорозчинність	-5,86	-2,56	-2,28	-2,73	-2,41	-2,74	-2,68	-3,14
Ліпофільність ²⁾	4,03	1,13	0,84	1,53	1,01	1,31	0,78	1,53

Примітки: 1) лікоподібність за Ліпінським; 2) Consensus log P_{ow}; 3) одне порушення: м. м. > 350 г/моль; 4) два порушення: м. м. > 350 г/моль, > 7 ротаційних зв'язків.

Таблиця 3

Розраховані фізико-хімічні характеристики найбільш вдалих структур, R = N(CH₂CH₂)₂NH (3), R = OCF₃ (4)

Фізико-хімічні властивості	3a	3aEt	3bEt	3cEt	3f	3fEt	4a	4aEt	4f	4fEt
М. м., г/моль	290,27	318,33	375,38	389,41	387,39	415,44	290,15	318,21	387,27	415,32
Частка sp ³ -атомів С	0,31	0,40	0,41	0,44	0,44	0,50	0,10	0,25	0,33	0,41
Ротаційні зв'язки	3	5	8	8	5	7	4	6	6	8
Акцептори водневого зв'язку	6	6	7	7	7	7	9	9	10	10
Донори водневого зв'язку	3	2	3	3	3	2	2	1	2	1
TPSA, Å ²	111,46	100,46	129,56	129,56	131,77	120,77	105,42	94,42	125,73	114,73
Лікоподібність ¹⁾	так	так	так	так	так	так	так	так	так	так
Лідоподібність	так	так	ні ⁴⁾	ні ⁴⁾	ні ³⁾	ні ³⁾	так	так	ні ³⁾	ні ⁴⁾
Водорозчинність	-0,66	-2,54	-2,23	-2,56	-1,06	-2,96	-3,13	-3,57	-3,53	-3,98
Ліпофільність ²⁾	0,12	1,25	0,60	1,02	0,02	1,17	1,89	2,51	1,86	2,52

Для досліджених сполук (табл. 2, 3) було розраховано також модель їхньої адсорбції в організмі та зв'язування із транспортними білками (рис. 2, а). Класифікаційний графік у формі яйця включає "жовток", умовний фізико-хімічний простір для високоефективного проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (BBB), і "білок" – простір для високоймовірного пасивного шлунково-кишкового всмоктування (HIA). Усі сполуки придатні до всмоктування в кишечнику, але жодна не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Для порівняння – точка, що виходить за межі цих зон, відповідає Азилсартану.

Дискусія і висновки

Сполуки, що були перевірені щодо їхніх фармакокінетичних характеристик, загалом задовольняють правило Ліпінського.

Перехід від кислоти до її естеру позитивно впливає не лише на такі характеристики, як ліпофільність, а й зменшує площу полярної поверхні TPSA в середньому на 11 Å² для всіх типів досліджених сполук.

Серед досліджених за допомогою SwissADME похідних 3-заміщених 2-(5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бензойних кислот наявні структури, які мають подібні до Азилсартану фармакокінетичні характеристики, що свідчить про перспективність пошуку серед структур такого типу речовин із потенційною біологічною активністю. Для усіх перевірених похідних із проліновим фрагментом, як кислот, так і естерів, виявлено задовільні фізико-хімічні характеристики, що свідчить про їхню роль як лідоподібних структур для подальшого розроблення аналогів. Незадовільні характеристики було отримано для похідних валіну й фенілаланіну.

Згідно з розрахунками, перевірені сполуки придатні до всмоктування в кишечнику, але не здатні проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Внесок авторів: Ольга Гордієнко – концептуалізація, методологія, написання – перегляд і редагування; Анастасія Скаруліс – формальний аналіз, валідація даних, написання – оригінальна чернетка; Володимир Ткачук – концептуалізація, валідація даних, написання – перегляд і редагування.

Список використаних джерел

- Ткачук, В., Любчук, Т., Ткачук, Т., Гордієнко, О. *Вісн. Київ. нац. ун-ту імені Тараса Шевченка. Хімія*, 2020, 1, 51–54.
- Boobis, A., Gundert-Remy, U., Kremers, P., Macheras, P., & Pelkonen, O. (2002). In silico prediction of ADME and pharmacokinetics: Report of an expert meeting organised by COST B15. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(4-5), 183–193.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- Gomtsyan, A. (2012). Heterocycles in drugs and drug discovery. *Chemistry of heterocyclic compounds*, 48, 7–10.
- Katsi, V., Athanasadi, E., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2018). Azilsartan and Chlorthalidone-new Powerful Fixed dose Antihypertensive Combination. *Current Hypertension Reviews*, 14(1), 15–20.
- Kurtz, T. W., & Kajiya, T. (2012). Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. *Vascular health and risk management*, 133–143.
- Ladhari, A., La Mura, G., Di Marino, C., Di Fabio, G., & Zarrelli, A. (2021). Sartans: what they are for, how they degrade, where they are found and how they transform. *Sustain Chem Pharm* 20: 100409.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Polar molecular surface properties predict the intestinal absorption of drugs in humans. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 46(1-3), 3–26.
- Lovering, F., Bikker, J., & Humblet, C. (2009). Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success. *Journal of medicinal chemistry*, 52(21), 6752–6756.
- Rakugi, H., Enya, K., Sugiura, K., & Ikeda, Y. (2012). Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertension Research*, 35(5), 552–558.
- SwissADME. <http://www.swissadme.ch>.
- Wishart, D. S. (2007). Improving early drug discovery through ADME modelling: an overview. *Drugs in R & D*, 8, 349–362.

References

- Boobis, A., Gundert-Remy, U., Kremers, P., Macheras, P., & Pelkonen, O. (2002). In silico prediction of ADME and pharmacokinetics: Report of an

expert meeting organised by COST B15. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17(4–5), 183–193.

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.

Gomtsyan, A. (2012). Heterocycles in drugs and drug discovery. *Chemistry of heterocyclic compounds*, 48, 7–10.

Katsi, V., Athanasiadi, E., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2018). Azilsartan and Chlorthalidone-new Powerful Fixed dose Antihypertensive Combination. *Current Hypertension Reviews*, 14(1), 15–20.

Kurtz, T. W., & Kajjya, T. (2012). Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. *Vascular health and risk management*, 133–143.

Ladhari, A., La Mura, G., Di Marino, C., Di Fabio, G., & Zarrelli, A. (2021). Sartans: what they are for, how they degrade, where they are found and how they transform. *Sustain Chem Pharm* 20: 100409.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Polar molecular surface properties predict the intestinal absorption of drugs in humans. *Adv. Drug Delivery Rev*, 46(1-3), 3–26.

Lovering, F., Bikker, J., & Humblet, C. (2009). Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success. *Journal of medicinal chemistry*, 52(21), 6752–6756.

Rakugi, H., Enya, K., Sugiura, K., & Ikeda, Y. (2012). Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertension Research*, 35(5), 552–558.

Tkachuk, V., Lyubchuk, T., Tkachuk, T., Hordiyenko, O. (2020). A development of an effective method for the synthesis of 2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid. *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Chemistry*, 1, 51–54 [in Ukrainian].

SwissADME. <http://www.swissadme.ch>.

Wishart, D. S. (2007). Improving early drug discovery through ADME modelling: an overview. *Drugs in R & D*, 8, 349–362.

Отримано редакцією журналу / Received: 18.06.23

Прорецензовано / Revised: 19.06.23

Схвалено до друку / Accepted: 28.06.23

Olga HORDIYENKO, PhD (Chem.), Assoc. Prof.

ORCID ID: 0000-0002-4749-7195

e-mail: ov_hordiyenko@knu.ua

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Anastasiya SKARULIS, Student

e-mail: amaranta.skarulis@gmail.com

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Volodymyr TKACHUK, PhD Student

e-mail: vlad-tkachuk@ukr.net

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

PREDICTION OF THE PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF 2-OXADIAZOLONE SUBSTITUTED BENZOIC ACIDS AND THEIR ANALOGUES AS POTENTIAL DRUGS USING THE SWISSADME METHOD

Background. Heterocyclic compounds have a high value for the pharmaceutical industry due to their numerous presence in the structural components of the active substances of drugs. In particular, they have an antihypertensive effect. Azilsartan, which contains a heterocyclic oxadiazolone fragment, is a representative of such drugs.

The aim of the present work is an *in silico* analysis of a series of model compounds derived from 2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid containing an oxadiazolone fragment shared with Azilsartan using an online tool SwissADME to evaluate their individual pharmacokinetics and to conduct a comparative analysis of the effect of structure on potential pharmacokinetics.

Methods. SwissADME is an online tool that allows to calculate the physicochemical properties, as well as predict the ADME parameters of a compound, its pharmacokinetic properties, biological effects and prospects for use in medicinal chemistry in the drug development.

Results. The tested pharmacokinetic characteristics of the compounds generally correspond to Lipinski's rule. The transition from the acid to its ester has a positive effect on characteristics such as lipophilicity and decreases the polar surface area of TPSA by an average of 11 Å² for all types of investigated compounds. Among the 3-substituted 2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid derivatives investigated by SwissADME are the structures that have similar pharmacokinetic characteristics to Azilsartan, which indicates the prospect of searching among the structures of this type of substances of potential biological activity. For all studied derivatives with a proline fragment, both acids and esters, satisfactory physicochemical characteristics have been found, which indicates their role as leadlikeness structures for the further development of analogues. Unsatisfactory characteristics were obtained for valine and phenylalanine derivatives. According to calculations, the studied compounds are suitable for absorption in the intestine, but cannot pass through the blood-brain barrier.

Conclusions. An *in silico* analysis of a number of model compounds, structural analogues of the antihypertensive agent Azilsartan - derivatives of 2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid containing amino, morpholino, piperazine and trifluoromethyl substituents in the 3-position of the benzene ring was carried out using the SwissADME online tool; their individual pharmacokinetic behavior was evaluated and a comparative analysis of the effect of structure on potential pharmacokinetics was performed. Among the studied amino acid derivatives there are structures that have pharmacokinetic characteristics close to Azilsartan, which reveals the prospect of searching among the structures of this type of substances with potential biological activity.

Keywords: azilsartan, 2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoic acid derivatives, pharmacokinetic characteristics, ADME.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.