

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра медичної та фармацевтичної хімії

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

на тему:

РОЗРОБКА АЛЬТЕРНАТИВНОГО МЕТОДУ СИНТЕЗУ ЛОЗАРТАНУ

Виконала: здобувач вищої освіти
VI курсу, 2 групи
медико-фармацевтичного факультету,
спеціальність 226 Фармація,
промислова фармація
заочна форма здобуття вищої освіти
Христина ЖУРАКІВСЬКА

Керівник: завідувач кафедри медичної
та фармацевтичної хімії, д.хім.н., проф.
Віталій ЧОРНОУС

Рецензенти:
професор закладу вищої освіти кафедри
медичної та фармацевтичної хімії,
д.хім.н. Михайло БРАТЕНКО
доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної та фармацевтичної хімії,
к.хім.н. Аліна ГРОЗАВ

До захисту допущено
протокол №9 від 19.01.2026 р.
засідання кафедри медичної та фармацевтичної хімії
Завідувач кафедри _____ проф. Віталій ЧОРНОУС

Чернівці – 2026

Анотація. Лозартан є одним із найбільш поширених антагоністів рецепторів ангіотензину II, який широко застосовується в клінічній практиці для лікування артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та нефропатій. Окрім класичних показань, сучасні медико-біологічні дослідження розкривають нові напрями використання лозартану, зокрема його потенціал у модуляції фіброзних процесів, запальних реакцій, а також у складі комбінованої фармакотерапії хронічних захворювань.

Промисловий синтез лозартану характеризується багатостадійністю, використанням агресивних реагентів та утворенням значної кількості побічних продуктів, що ускладнює очищення цільової сполуки та вимагає застосування високотехнологічних методів очистки, зокрема багаторазової рекристалізації та хроматографічного розділення. Однією з найбільш проблемних стадій є алкілювання імідазольного ядра 4-бромбензилбромідом, яке часто супроводжується побічними реакціями, зниженням селективності та втратами цільового продукту.

У даній магістерській роботі запропоновано альтернативний метод синтезу лозартану, спрямований на усунення зазначених недоліків саме на ключовій стадії алкілювання імідазольного фрагмента. Запропонований підхід забезпечує підвищення регіоселективності реакції, зменшення утворення побічних продуктів та спрощення подальших етапів очищення. В результаті реалізації нового синтетичного маршруту досягається скорочення кількості стадій синтезу та збільшення загального виходу кінцевого продукту.

Отримані результати мають практичне значення для фармацевтичної хімії та можуть бути використані при розробці більш ефективних, економічно доцільних і технологічно безпечних методів одержання лозартану та споріднених блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Abstract. Losartan is one of the most widely used angiotensin II receptor antagonists and is extensively applied in clinical practice for the treatment of arterial hypertension, heart failure, and nephropathies. In addition to its classical indications, contemporary biomedical research reveals new directions for the use of losartan,

including its potential role in the modulation of fibrotic processes, inflammatory responses, and as part of combination pharmacotherapy for chronic diseases.

The industrial synthesis of losartan is characterized by multistep procedures, the use of aggressive reagents, and the formation of a significant amount of by-products, which complicates the purification of the target compound and necessitates the application of high-technology purification methods, including repeated recrystallization and chromatographic separation. One of the most problematic stages is the alkylation of the imidazole core with 4-bromobenzyl bromide, which is often accompanied by side reactions, reduced selectivity, and losses of the target product.

In this master's thesis, an alternative method for the synthesis of losartan is proposed, aimed at eliminating these drawbacks specifically at the key stage of imidazole fragment alkylation. The proposed approach provides increased regioselectivity of the reaction, reduces the formation of by-products, and simplifies subsequent purification steps. As a result of implementing the new synthetic route, a reduction in the number of synthesis stages and an increase in the overall yield of the final product are achieved.

The obtained results are of practical significance for pharmaceutical chemistry and may be applied in the development of more efficient, economically viable, and technologically safe methods for the production of losartan and related angiotensin II receptor blockers.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	7
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	32
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення	35
Висновки	39
Список використаних джерел	40

Вступ

Актуальність теми

Артеріальна гіпертензія та пов'язані з нею серцево-судинні й ниркові захворювання залишаються однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі. Лозартан як представник блокаторів рецепторів ангіотензину II широко використовується у клінічній практиці та входить до переліку базових антигіпертензивних препаратів. Водночас сучасні дослідження свідчать про розширення спектра його фармакологічної дії, зокрема у впливі на фіброзні, запальні та ремодельовальні процеси. З огляду на зростання попиту на лозартан та необхідність підвищення ефективності й безпеки фармацевтичного виробництва, актуальним є пошук альтернативних, більш селективних і технологічно оптимізованих методів його синтезу.

Мета і завдання дослідження

Метою роботи є розробка альтернативного методу синтезу лозартану, спрямованого на зменшення кількості стадій синтезу, підвищення селективності ключових реакцій та збільшення загального виходу цільового продукту.

Для досягнення поставленої мети передбачено вирішення таких завдань:

- проаналізувати відомі літературні методи синтезу лозартану;
- визначити найбільш проблемні стадії традиційного синтетичного маршруту;
- розробити альтернативний підхід до алкілювання імідазольного ядра;
- дослідити вплив запропонованих умов реакції на селективність та вихід продукту;
- оцінити переваги нового методу з технологічної та практичної точок зору.

Об'єктом дослідження є синтетичні підходи до одержання лозартану як фармацевтично активної сполуки.

Предметом дослідження є хімічні процеси, що лежать в основі альтернативного методу синтезу лозартану, зокрема стадія алкілювання

імідазольного фрагмента 4-бромбензилбромідом, а також умови перебігу реакцій і утворення побічних продуктів.

Методи дослідження. У роботі використано методи органічного синтезу, зокрема реакції алкілювання та функціоналізації гетероциклічних систем. Для контролю перебігу реакцій і характеристики продуктів застосовано фізико-хімічні методи аналізу, включаючи тонкошарову хроматографію, спектроскопічні методи та методи очищення органічних сполук. Також використано методи літературного та патентного аналізу для порівняльної оцінки запропонованого синтетичного маршруту.

Наукова новизна роботи полягає у розробці альтернативного підходу до ключової стадії синтезу лозартану — алкілювання імідазольного ядра, який забезпечує підвищення регіоселективності реакції та зменшення утворення побічних продуктів. Запропонований метод дозволяє оптимізувати синтетичний маршрут і скоротити загальну кількість стадій одержання цільової сполуки.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості використання запропонованого методу синтезу для вдосконалення технологій одержання лозартану в лабораторних та промислових умовах. Запропонований підхід може сприяти зниженню витрат на очищення продукту, підвищенню виходу та технологічної безпеки процесу, а також бути основою для розробки синтетичних методів одержання інших блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Розділ 1. Огляд літератури

Артеріальна гіпертензія є однією з найпоширеніших патологій серцево-судинної системи, що становить провідну причину серцево-судинної смертності у світі. Висока поширеність захворювання, його хронічний перебіг та ускладнення, пов'язані з ураженням органів-мішеней, визначають необхідність постійного удосконалення підходів до фармакотерапії. Серед сучасних антигіпертензивних засобів особливе місце займають блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), які характеризуються високою ефективністю, доброю переносимістю та сприятливим профілем безпеки.

Лозартан став першим препаратом цього класу, що був впроваджений у клінічну практику, і нині залишається еталонним представником групи. Завдяки здатності селективно блокувати AT₁ рецептори ангіотензину II, лозартан не лише знижує артеріальний тиск, але й чинить нефропротекторну, кардіопротекторну та ангіопротекторну дію. Результати клінічних та експериментальних досліджень останніх років свідчать про його розширений спектр фармакологічної активності — від впливу на оксидативний стрес і запальні процеси до корекції метаболічних розладів.

Зростаюча кількість наукових публікацій присвячена новим напрямкам застосування лозартану у лікуванні пацієнтів із супутніми патологіями — цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, серцевою недостатністю, ожирінням, метаболічним синдромом, а також у комбінаціях із іншими антигіпертензивними засобами. Це свідчить про зміну парадигми використання препарату — від традиційного антигіпертензивного засобу до компонента персоніфікованої терапії, спрямованої на зменшення кардіометаболічного ризику [1, 2, 3, 4].

Метою даного огляду є систематизація та аналіз наукових даних щодо механізмів дії [5, 6, 7, 8, 9], клінічних особливостей застосування [10, 11, 12, 13] та перспектив розширеного використання лозартану [14, 15, 16, 17, 18, 19] в медицині а також аналіз сучасних методів синтезу цього препарату.

Офтальмологічні аспекти застосування топічного лозартану як антифібротичного засобу.

Фібротичні процеси в офтальмології становлять одну з ключових причин втрати зору та ускладнень після хірургічних втручань. Активізація трансформувального фактора росту β (TGF- β) відіграє центральну роль у розвитку рубцювання, що ускладнює лікування глаукоми, кератопатій та післяопераційних станів рогівки. Сучасні терапевтичні стратегії спрямовані на інгібування шляхів, які стимулюють міофібробластичну диференціацію та надмірне відкладання позаклітинного матриксу. У цьому контексті топічний лозартан привертає значну увагу завдяки здатності блокувати рецептори ангіотензину II типу 1 (AT1R) і опосередковано знижувати активність TGF- β , що забезпечує виражений антифібротичний ефект. Останні дослідження демонструють перспективність місцевого застосування лозартану для профілактики та лікування фібротичних змін рогівки, покращення загоєння після хірургічних втручань та зменшення ризику розвитку помутнінь.

У публікації [20] проаналізовано сучасні підходи до застосування топічного лозартану з метою запобігання та лікування рубцевих змін (фіброзу) строми рогівки, що виникають після рефракційних операцій. Автори описують механізм дії препарату, який полягає у пригніченні активації сигнального шляху ERK, що регулює TGF- β -опосередковане утворення мійофібробластів. Показано, що топічний лозартан може бути ефективним як у профілактиці, так і в лікуванні «пізньої haze» рогівки після процедур PRK, LASIK, SMILE та інших видів хірургічного втручання. Таким чином, у дослідженні підкреслено важливу роль топічного лозартану як перспективного засобу для попередження та терапії фіброзу строми рогівки.

Авторами публікації [21] проведено аналіз ефективності, безпечності та оптимальних дозувань топічного лозартану при лікуванні фіброзу рогівки. У роботі розглянуто вплив різних концентрацій препарату на стан епітелію: встановлено, що при дефекті епітелію доцільно застосовувати 0,2 мг/мл, тоді як за умови інтактного епітеліального покриву оптимальною є концентрація 0,8

мг/мл із частотою інстиляцій шість разів на добу. Вищі концентрації (понад 0,8 мг/мл) можуть призводити до ушкодження епітелію. Дослідники наголошують на потребі подальших клінічних досліджень для уточнення ефективності та визначення безпечних меж дозування топічного лозартану в терапії корнеального фіброзу.

У дослідженні [22] розглянуто можливість використання топічного лозартану для зниження субепітеліального помутння рогівки, що виникає після травматичного відриву шматка під час операції LASIK. Отримані результати свідчать, що застосування препарату сприяло зменшенню вираженості haze та покращенню прозорості рогівкової тканини, що позитивно впливало на відновлення зорових функцій. Автори підкреслюють, що, попри обнадійливі результати, для підтвердження ефективності цього підходу необхідні масштабні клінічні дослідження.

У роботі [23] розглянуто значення топічного лозартану у процесах загоєння рогівки та терапії корнеального помутніння. Автори описали механізм дії препарату, який полягає в пригніченні сигнальних шляхів TGF- β і ERK, що призводить до зменшення активності мійофібробластів і синтезу колагену. Отримані результати попередніх досліджень свідчать, що застосування топічного лозартану сприяє зниженню ступеня haze і покращенню прозорості рогівкової тканини, що робить його перспективним засобом у офтальмологічній практиці.

Ще одна робота цього напрямку [24] описує серію клінічних випадків, у яких вивчалася ефективність топічного лозартану при рубцюванні рогівки, спричиненому вірусами герпесу простого (HSV) та вітряної віспи-зостер (VZV). У пацієнтів, які отримували лікування, відзначено поступове покращення прозорості рогівки та зменшення вираженості рубцевих змін. Автори дійшли висновку, що топічний лозартан може бути перспективним терапевтичним засобом для лікування вірусно-індукованого фіброзу рогівки.

Перспективність застосування топічного лозартану підтверджується також результатами публікації [25], у якій оцінювали ефект очних крапель з

концентрацією 0,8 мг/мл на ступінь помутніння рогівки. У частини пацієнтів терапія сприяла помітному покращенню прозорості рогівкової тканини, що свідчить про потенційну користь такого підходу. Разом із тим автори підкреслюють необхідність проведення масштабніших клінічних досліджень для остаточного підтвердження отриманих результатів та визначення оптимальних умов застосування препарату.

Детальні експериментальні дослідження [26] на тваринних моделях продемонстрували, що топічний лозартан здатний проникати крізь усю товщу рогівки, забезпечуючи вплив як на поверхневі, так і на глибокі шари стріми. Встановлено, що препарат зменшує кількість мійофібробластів і синтез колагену IV типу, що сприяє зниженню вираженості фіброзних змін. Автори також зазначають, що профіль безпеки лозартану залежить від його концентрації та частоти інстиляцій, тому оптимальні параметри застосування потребують уточнення у подальших дослідженнях.

Перспективним напрямом досліджень став аналіз клінічних випадків лікування корнеального фіброзу із застосуванням топічного лозартану у концентрації 0,8 мг/мл, який призначався чотири рази на добу протягом шести місяців [27]. За результатами спостережень, у більшості пацієнтів відзначено покращення гостроти зору та підвищення прозорості рогівки. Препарат добре переносився, а побічні реакції були мінімальними [28]. Автори підкреслюють необхідність проведення подальших рандомізованих клінічних досліджень для остаточного підтвердження ефективності цього терапевтичного підходу.

Антифібротичний і протизапальний потенціал лозартану в гастроентерології та онкології

Фібротичні та запальні процеси лежать в основі прогресування багатьох гастроентерологічних і онкологічних патологій, зокрема хронічних захворювань печінки, запальних хвороб кишечника та пухлинних трансформацій. Активність ангіотензину II та надмірна стимуляція трансформувального фактора росту β (TGF- β) відіграють ключову роль у

розвитку фіброзу, ремоделюванні тканин і створенні прозапального мікрооточення. лозартан, як селективний блокатор рецепторів ангіотензину II типу 1, демонструє здатність гальмувати ці патологічні шляхи, що забезпечує виражені антифібротичні та протизапальні властивості. Останні експериментальні та клінічні дослідження вказують на перспективність його застосування для уповільнення фіброгенезу печінки, модифікації пухлинного мікрооточення та підвищення ефективності сучасних терапевтичних стратегій.

Стаття [29] присвячена детальному аналізу результатів рандомізованого клінічного дослідження AFPAC, у якому оцінювали додавання лозартану до модифікованої хіміотерапевтичної схеми FOLFIRINOX у пацієнтів з поширеною аденокарциномою підшлункової залози. Основною метою роботи було вивчення можливості використання лозартану — антагоністу рецепторів ангіотензину II — для підвищення ефективності лікування завдяки потенційному впливу на ремоделювання позаклітинного матриксу та покращення проникності пухлинної тканини для цитостатиків. Отримані результати показали, що комбінування лозартану з mFOLFIRINOX не забезпечило достовірного підвищення безрецидивної або загальної виживаності порівняно зі стандартною схемою. Проте спостерігалася тенденція до покращення переносимості терапії та певних показників мікроциркуляції в пухлині. Автори відзначили, що лозартан залишається перспективним компонентом для подальших досліджень у комбінації з іншими протипухлинними засобами, особливо в контексті модифікації пухлинного мікрооточення.

У дослідженні, проведеному на мишах лінії SAMP1/YitFc, які мають генетичну схильність до розвитку хронічного ілеїту, подібного за перебігом до хвороби Крона, автори поставили за мету оцінити вплив лозартану — блокатора рецепторів ангіотензину II типу 1 (AT₁) — на перебіг запального процесу, формування фіброзу та ризик його рецидиву після досягнення ремісії, спричиненої застосуванням глюкокортикостероїдів. Результати продемонстрували, що тривале введення лозартану достовірно зменшувало

інфільтрацію запальними клітинами слизової оболонки, знижувало експресію прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-1 β) і сприяло відновленню структурної цілісності епітелію кишки. Крім того, було зафіксовано суттєве зниження відкладення колагену I та III у стінці кишечника, що свідчить про антифібротичний ефект препарату. Важливим спостереженням стало те, що лозартан запобігав повторному розвитку фіброзу після відміни глюкокортикостероїдів, тобто попереджав рецидив захворювання. Автори припускають, що механізм дії препарату пов'язаний із блокуванням осі ренін-ангіотензин-TGF- β , що відіграє ключову роль у прогресуванні запально-фібротичних уражень кишечника. Таким чином, отримані результати підтверджують потенційну терапевтичну користь лозартану при хронічних запальних захворюваннях кишечника, зокрема при хворобі Крона, де він може діяти як засіб подвійної дії — протизапальної та антифібротичної [30].

Метою систематичного огляду [31] було узагальнення та оцінка клінічних доказів щодо впливу лозартану на перебіг портальної гіпертензії та фіброзу печінки у пацієнтів із цирозом. У межах аналізу було розглянуто 12 клінічних досліджень, що включали загалом 426 пацієнтів. Результати свідчать, що як лозартан, так і пропранолол здатні знижувати градієнт портального венозного тиску (HVPG). Попри те, що статистично значущої різниці між дією двох препаратів не зафіксовано ($p = 0,22$), лозартан показав більш виражений ефект у зменшенні тиску у венах печінки (WHVP, $p = 0,03$), що може свідчити про його додаткову антифібротичну активність. Окрім цього, автори відзначили позитивний вплив лозартану на системний артеріальний тиск, покращення функції нирок та зниження ступеня фіброзних змін у тканині печінки.

Отже, результати цього огляду підтверджують, що лозартан може розглядатися як перспективний допоміжний препарат у комплексній терапії портальної гіпертензії та уповільненні прогресування печінкового фіброзу.

Ревматологічні та дерматологічні аспекти застосування лозартану

У ревматології та дерматології дедалі більше уваги приділяють препаратам, здатним впливати на системні механізми запалення, фіброгенезу та ремоделювання сполучної тканини. лозартан, окрім відомих антигіпертензивних властивостей, демонструє потенціал у модуляції патологічних процесів, пов'язаних із надмірною активністю ангіотензину II та TGF- β , які відіграють провідну роль у розвитку аутоімунних, запальних і фібротичних захворювань. Сучасні дослідження вказують на можливість використання лозартану як допоміжного засобу при лікуванні ревматоїдного артриту, склеродермії, псоріазу та різних форм дерматофіброзу, що відкриває нові перспективи його застосування в комплексній терапії ревматологічних і дерматологічних станів.

У статті [32] Hussein A. A. та співавт. описано новий підхід до повторного використання калієвої солі лозартану як потенційного засобу проти ревматоїдного артриту (РА) шляхом трансдермальної доставки у складі ліпідних наноструктур – ліциплексів (LST -LPX) підвищення біодоступності та терапевтичної ефективності лозартану через модифікацію осі ангіотензин II/AT1R/AT2R. Оптимізований гель LST -LPX мав високу ефективність інкапсуляції (88,05%), нанорозмірні частинки (~247 нм), контрольоване вивільнення діючої речовини протягом 24 годин і добру проникність крізь шкіру. Експерименти на щурах з індукованим артритом показали суттєве зменшення запалення, оксидативного стресу, рівнів TNF - α , I AT1R/AT2R. Результати свідчать, що трансдермально доставлений лозартан у формі ліциплексів може стати неінвазивною і перспективною нанотерапевтичною платформою для лікування ревматоїдного артриту.

Публікація [33] Joseph J. та ін. присвячена оцінці безпечності та ефективності антагоністів рецепторів ангіотензину II, зокрема лозартану, у лікуванні пацієнтів із рецесивною дистрофічною епідермолізою булозою (RDEB). Це рідкісне генетичне захворювання характеризується хронічними

ранами, фіброзом шкіри та схильністю до розвитку агресивних плоскоклітинних карцином. У ході клінічного спостереження встановлено, що лозартан добре переноситься пацієнтами з RDEB і може зменшувати фіброзні зміни та покращувати регенерацію шкіри, ймовірно завдяки блокуванню сигнального шляху TGF

тканин. Автори відзначають необхідність проведення ширших досліджень для підтвердження цих обнадійливих результатів.

У дослідженні [34] Farokh Forghani S. та співавт. розроблено інноваційний лікарський засіб – гель лозартану, що формується *in situ*, для лікування гіпертрофічних рубців. Метою було створення локальної форми з пролонгованим вивільненням діючої речовини та підвищеною біосумісністю. Розроблений гель на основі полімерів гіалуронової кислоти та біосумісних розчинників забезпечував поступове вивільнення лозартану протягом декількох днів, пригнічував надмірну проліферацію фібробластів, синтез колагену та зменшував запалення у тканинах. Результати експериментів на тваринних моделях підтвердили значне зменшення товщини рубців, щільності колагенових волокон і рівня TGF

Таким чином, гель лозартану, що формується *in situ*, може стати новим ефективним напрямом локальної антифібротичної терапії.

Роль лозартану у процесах регенерації та загоєння тканин

У публікації [35] Kazempour M. та ін. досліджено вплив лозартану на загоєння шкірних ран з акцентом на активність MCP лозартан, селективний антагоніст рецептора ангіотензину II типу 1 (AT1R), проявив протизапальні та антифібротичні властивості, які сприяють прискоренню регенерації тканин при топічному застосуванні. Автори відзначили, що препарат зменшує запалення, модулює ремоделювання позаклітинного матриксу та нормалізує експресію SK14, що вказує на покращення процесів епітелізації. Отримані результати підтверджують перспективність використання лозартану як нового топічного засобу для лікування хронічних ран, зокрема діабетичних та ішемічних виразок.

Дослідження [36] Ok M. та ін. присвячено оцінці ефективності внутрішньосуглобового введення лозартану у поєднанні з імплантацією каркасу при відновленні остеохондральних дефектів у кролів. Експеримент включав двосторонні дефекти у колінних суглобах, де порівнювали результати лікування за допомогою комбінації «каркас + лозартан» (1 мг/суглоб) із традиційною остеохондральною аутотрансплантацією (OAT). Аналіз радіологічних, гістологічних та біомеханічних показників показав, що така комбінація забезпечує подібні або навіть кращі результати у формуванні нової кістково

внутрішньосуглобове введення лозартану в поєднанні з імплантацією каркасу може бути перспективною альтернативою OAT для лікування остеохондральних ушкоджень.

У статті [37] Nishimura H. та ін. вивчено комбінований вплив лозартану та фісетину на зменшення клітинного старіння і стимуляцію остеогенезу у людських мезенхімальних стовбурових клітинах кісткового мозку (BM -MSC

Експерименти [38] показали, що низькі концентрації лозартану та фісетину окремо зменшують прояви клітинної сенесценції, тоді як їх комбінація чинить синергічний ефект, підвищуючи остеогенну активність клітин. Оптимальна комбінація (23,6 μ M лозартану + 50 μ M фісетину) знижувала експресію маркерів старіння та сприяла підвищенню утворення кісткової тканини. Автори припускають, що така терапевтична стратегія може бути корисною для подолання вікових змін кісткової тканини та покращення регенерації в опорно -руховій системі.

Нефропротекторні та мікросудинні ефекти лозартану

Порушення функції нирок і ураження мікросудинного русла є ключовими факторами прогресування хронічних і метаболічних захворювань. Дисбаланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищений внутрішньоклубочковий тиск, ендотеліальна дисфункція та активація фібротичних сигнальних шляхів сприяють погіршенню ниркової функції та розвитку мікрovasкулярних уражень. лозартан, як селективний блокатор

рецепторів ангіотензину II типу 1, проявляє виражені нефропротекторні властивості, знижуючи протеїнурію, уповільнюючи клубочкове ремоделювання та покращуючи мікросудинну перфузію. Дані сучасних досліджень свідчать про його здатність покращувати бар'єрну функцію ендотелію, зменшувати оксидативний стрес і пригнічувати фіброгенез, що визначає важливу роль лозартану в профілактиці та лікуванні мікросудинних уражень у пацієнтів із гіпертензією, діабетом і хронічними нирковими захворюваннями.

У публікації [39] Теке S. та співавт. досліджено захисний ефект лозартану проти нефротоксичності, спричиненої цисплатином, у мишей. Метою роботи було оцінити, чи здатен лозартан запобігати апоптозу клітин ниркових каналців і стимулювати їх регенерацію. Експеримент проведено на самках мишей BALB/c, поділених на три групи: контроль, цисплатин та цисплатин + лозартан. Отримані результати показали, що лозартан значно знижував рівень пошкодження гломерул і каналців, зменшував активність каспази 3 та підвищував кількість проліферуючих BrdU -поз препарат зменшує нефротоксичність цисплатину шляхом пригнічення апоптозу та активації регенеративних процесів у нирках [40].

У статті [41] Schwartz K. S. та співавт. досліджено вплив перорального лозартану на мікросудинну ендотеліальну функцію у жінок з анамнезом преєклампсії. Преєклампсія асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та підвищену чутливість до ангіотензину II. У рандомізованому подвійно-сліпому дослідженні жінки отримували лозартан (50 мг/добу) або плацебо протягом 6 тижнів. Результати показали, що лікування лозартаном значно покращувало ендотеліальну (p < 0,001) і NO-залежну ендотеліальну функцію (p = 0,001) та знижувало рівень норадреналін (p = 0,46). Отже, системна блокада рецепторів AT1R лозартаном покращує мікроциркуляцію та зменшує судинну гіперчутливість до ангіотензину II у жінок із попередньою преєклампсією.

У дослідженні [42] Ху У. та ін. вивчено комбінований вплив амбризентану (антагоніста ендотелінових рецепторів типу А) та лозартану (блокатора рецепторів ангіотензину II типу 1) на ураження ниркових тубулоїдів, індуковане цисплатином, у моделі «human tubuloids». Автори виявили, що така комбінована терапія значно знижувала рівень клітинного пошкодження, запалення і фіброзу в нирковій тканині порівняно з монотерапією кожним із препаратів. Отримані результати свідчать, що одночасне блокування рецепторів ендотеліну А та ангіотензину II типу 1 забезпечує синергічний нефропротекторний ефект і може бути перспективним напрямом у профілактиці токсичних ушкоджень нирок, зокрема тих, що спричинені цисплатином.

Оптимізація антигіпертензивної терапії за участю лозартану

У публікації [43] Cornelissen G. та співавт. розглянуто питання персоналізованої хронотерапії артеріального тиску. Автори проаналізували дані добового моніторингу артеріального тиску (АВРМ) із попередніх досліджень, які включали п'ять різних антигіпертензивних препаратів, що приймалися у різний час доби. Було виявлено, що ефективність препаратів, зокрема комбінації лозартан/гідрохлортіазид, залежить від часу прийому, який може змінювати добову амплітуду та фазу 24 годинного циклу тиску пацієнтів вечірній прийом призводив до кращого контролю тиску, тоді як у інших оптимальним був ранковий прийом. Автори рекомендують індивідуальний підхід до вибору часу прийому антигіпертензивних засобів із використанням хроноаналізу показників АВРМ для підвищення ефективності лікування.

У статті [44] Rucker та співавт. порівняли ефективність двох комбінацій: лозартан/хлорталідон (L/C) та лозартан/гідрохлортіазид (L/H) при лікуванні артеріальної гіпертензії. Дослідження охопило 163 пацієнти (83 у групі L/C та 80 у групі L/H) із середнім віком 53 роки. Через 30 днів, якщо не досягався цільовий тиск, дозу

підвищували. Обидві комбінації продемонстрували значне зниження систолічного та діастолічного тиску, однак група L/C показала більш виражене зниження діастолічного АТ та вищу частку пацієнтів, які досягли терапевтичної мети. Побічні ефекти в обох групах були незначними і подібними за частотою. Отже, поєднання лозартану з хлорталідоном забезпечує дещо кращий контроль артеріального тиску без збільшення ризику побічних реакцій.

Сучасні методи синтезу лозартану та шляхи їх оптимізації

Синтез лозартану є складним, багатостадійним процесом, що включає послідовне формування декількох ключових структурних фрагментів молекули, зокрема біфенільного ядра з тетразоліним замісником та імідазоліного кільця. Реалізація цих етапів потребує точного контролю температури, часу реакції та стехіометрії реагентів, оскільки навіть незначні відхилення можуть призводити до утворення значної кількості побічних продуктів. Окремі стадії синтезу здійснюються в інертній атмосфері із застосуванням осушених та дегазованих розчинників, що істотно ускладнює технологічний процес і підвищує його вартість.

Крім того, промислове одержання лозартану пов'язане з використанням дороговартісних каталізаторів, зокрема сполук перехідних металів, а також токсичних і екологічно небезпечних реагентів, таких як азидні сполуки, сильні основи та галогеновмісні інтермедіати. Це зумовлює підвищені вимоги до техніки безпеки, утилізації відходів і очищення кінцевого продукту від слідів каталізаторів та домішок. У результаті значна частина витрат припадає не лише на самі реагенти, але й на багатостадійні процедури очищення та контролю якості, що стимулює пошук альтернативних, більш економічно та екологічно доцільних синтетичних підходів до отримання лозартану та його аналогів.

Найбільш раціональним підходом до одержання лозартану вважається синтетична схема, запропонована у 1994 році [45], яка включає вісім послідовних стадій і забезпечує сумарний вихід цільової сполуки на рівні 5–8 % відносно вихідного реагенту. У цій роботі лозартан розглядається як непептидний антагоніст рецепторів ангіотензину II, а сам синтетичний маршрут

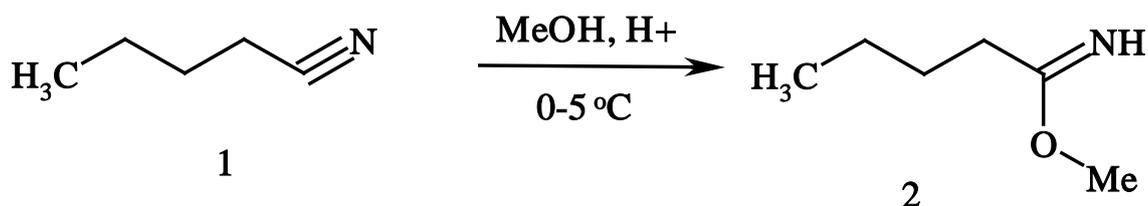
ґрунтується на поетапному формуванні біарильного фрагмента з подальшим цілеспрямованим функціоналізуванням для отримання кінцевої фармацевтично активної молекули.

Автори запропонували вискоелективний конвергентний підхід до синтезу лозартану (1), ключовою стадією якого є спрямоване орто-металювання 2-триметил-5-фенілтетразолу з утворенням боронової кислоти 10 — важливого проміжного продукту. Остання залучається в паладій-каталізовану реакцію біарильного сполучення з бромпохідною 5, отриманою шляхом регіоселективного алкілювання хлороїмідазолу 2. Запропонована методологія суттєво мінімізує недоліки попередніх синтетичних стратегій і підвищує загальну ефективність отримання лозартану.

Перша стадія синтезу — одержання імідату 2 — належить до добре досліджених та відпрацьованих реакцій у органічному синтезі, зокрема в хімії нітрилів. Вона ґрунтується на кислотно-каталізованій взаємодії відповідного нітрилу з нижчим спиртом, найчастіше етанолом, у присутності сухого хлороводню, що приводить до утворення імідатного естеру. Процес зазвичай здійснюють при зниженій температурі з метою запобігання побічним реакціям, таким як гідроліз або полімеризація проміжних сполук, а також для підвищення селективності утворення цільового продукту.

Практична реалізація цієї стадії передбачає пропускання сухого газоподібного хлороводню через суміш нітрилу та етанолу в інертному розчиннику, зокрема в діетиловому етері, який забезпечує добру розчинність реагентів і стабільність реакційної системи. У таких умовах формування імідату відбувається достатньо ефективно, а виходи цільового продукту, за даними літератури, становлять 60–70 %. Отриманий імідат 2 є важливим синтетичним інтермедіатом, який надалі використовується безпосередньо в наступних стадіях синтезу, визначаючи загальну ефективність усього синтетичного маршруту.

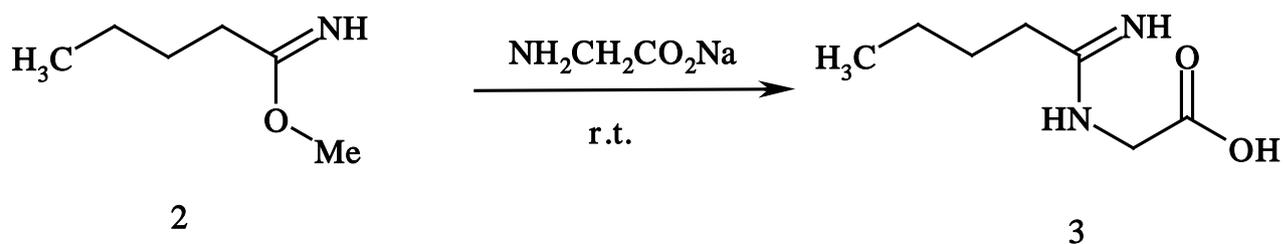
Стадія 1



Наступний етап синтетичного маршруту полягає у нуклеофільній взаємодії натрієвої солі гліцину з імідатом 2, що приводить до утворення відповідної амінокислотної похідної — кислоти 3. Дане перетворення є відносно простим з точки зору апаратурного оформлення та не потребує використання спеціальних каталізаторів або жорстких умов проведення реакції. Процес відбувається у водно-спиртовому або водному середовищі та характеризується достатньо високою швидкістю перебігу, що робить його зручним для масштабування. Водночас ключовим параметром, який визначає ефективність цієї стадії, є підтримання стабільної температури реакційного середовища, оскільки її підвищення може спричинити небажані побічні процеси та зниження селективності.

Суттєвим обмеженням даної стадії є чутливість імідату 2 до лужного гідролізу, який конкурує з цільовою реакцією і може призводити до втрати вихідної сполуки. З цієї причини необхідним є ретельний контроль кислотно-лужного балансу реакційної суміші з підтриманням рН у вузькому інтервалі 8–9 одиниць, що забезпечує оптимальні умови для взаємодії з гліцинат-іоном та мінімізує руйнування імідатного фрагмента. Додатковим фактором, який істотно впливає на сумарний вихід кислоти 3, є її висока розчинність у воді, що ускладнює ізоляцію продукту та може призводити до втрат на стадії виділення. У зв'язку з цим важливого значення набуває правильний вибір концентрацій реагентів і об'єму розчинника, а також оптимізація умов осадження або екстракції цільової сполуки, що в сукупності дозволяє підвищити відтворюваність і ефективність даного синтетичного перетворення.

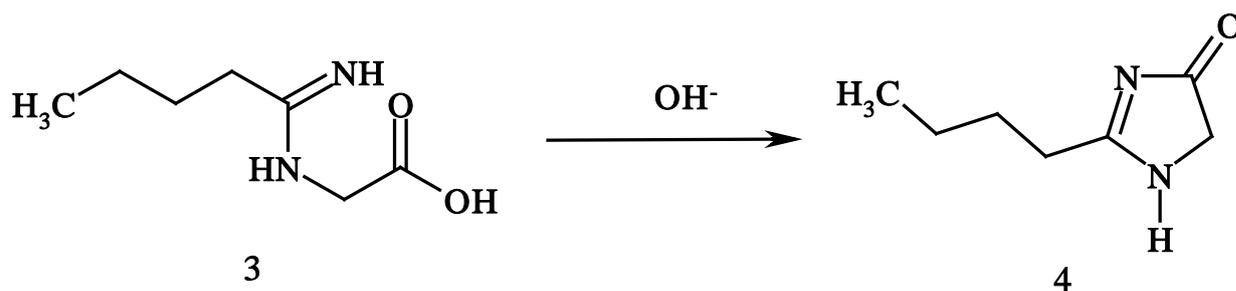
Стадія 2



Реакція гетероциклізації є ключовою стадією у формуванні імідазольного фрагмента молекули та відіграє визначальну роль у подальшій побудові структури лозартану. Третій етап багатостадійного синтетичного процесу полягає у внутрішньомолекулярній циклізації кислоти 3 з утворенням відповідного імідазолонного циклу — сполуки 4. Дане перетворення відбувається за рахунок нуклеофільної атаки аміногрупи на активований карбонільний центр з подальшим замиканням гетероциклу, що є термодинамічно сприятливим процесом.

Реакцію, як правило, проводять у слабколужному середовищі, яке забезпечує активацію функціональних груп та водночас запобігає побічним процесам, зокрема гідролізу або деградації проміжних продуктів. Важливою перевагою цієї стадії є відсутність необхідності у застосуванні каталізаторів чи спеціальних фізико-хімічних умов, що істотно спрощує її практичну реалізацію. Процес характеризується достатньо високими виходами та доброю відтворюваністю, а утворений імідазолон 4, завдяки низькій розчинності у реакційному середовищі, випадає в осад. Це дозволяє легко відокремити цільовий продукт від маточного розчину шляхом фільтрування, зменшуючи потребу в складних методах очищення та підвищуючи загальну ефективність синтетичного маршруту.

Стадія 3



Четверта стадія синтезу є однією з найбільш технологічно складних, оскільки пов'язана з використанням агресивного та високореакційноздатного реагенту — фосфору оксихлориду (POCl₃).

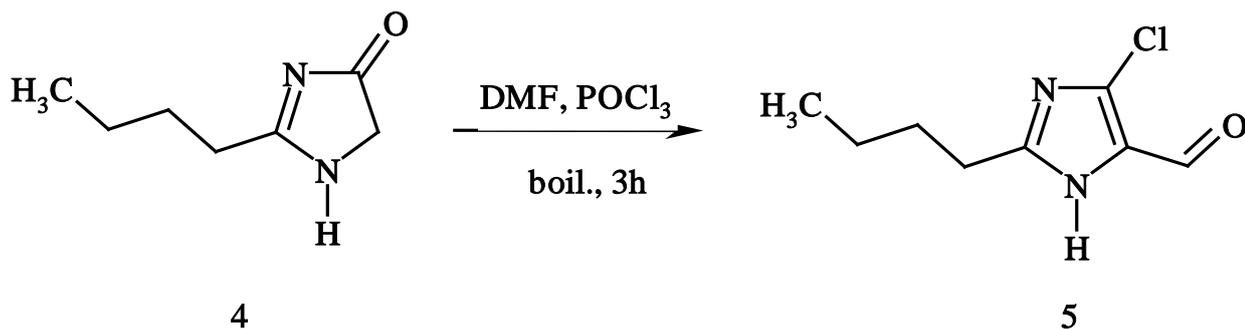
реакція формілювання та ароматизації імідазолонного фрагмента 4 за участю комплексу диметилформаїду з POCl₃

Утворений електрофільний інтермедіат забезпечує ефективну активацію гетероциклічної системи, що дозволяє перебігу реакції за відносно м'яких температурних умов і з достатньо високою селективністю.

Застосування реагента Вільсмайєра має принципову синтетичну перевагу, оскільки дає змогу в межах однієї стадії здійснити одразу два структурно важливі перетворення — введення альдегідної функціональної групи та заміщення атома водню на атом хлору в імідазолонному ядрі. Така комбінація реакцій суттєво скорочує загальну кількість стадій синтезу і, відповідно, зменшує сумарні витрати часу та ресурсів на одержання цільового продукту. Водночас саме ця висока реакційна здатність системи зумовлює низку технологічних проблем. Зокрема, при недостатньому контролі температури та швидкості додавання реагентів спостерігається осмолення проміжних продуктів унаслідок побічних конденсаційних і полімеризаційних процесів, що призводить до зниження виходу та ускладнення очищення.

Крім того, агресивний характер POCl₃ апаратурного оформлення, техніки безпеки та нейтралізації реакційних відходів, що істотно ускладнює масштабування цієї стадії до промислового рівня. Необхідність роботи з вологочутливими та корозійно активними реагентами стимулює пошук альтернативних, більш безпечних методів формілювання та галогенування імідазолонного ядра, які могли б зберегти синтетичну ефективність, водночас зменшивши екологічні та технологічні ризики процесу.

Стадія 4



Алкілювання імідазольного ядра бензилбромідами належить до класичних і достатньо добре вивчених реакцій N-алкілювання гетероциклів і широко використовується в синтезі фармацевтично активних сполук. Зазвичай процес проводять у середовищі полярного апротонного розчинника, такого як диметилформамід або диметилсульфоксид, при помірному нагріванні та в присутності слабкої неорганічної основи, найчастіше карбонату калію. Такі умови забезпечують ефективне утворення нуклеофільного імідазолат-іону та сприяють перебігу реакції за механізмом нуклеофільного заміщення, що приводить до формування цільового N-алкільованого продукту.

Важливою технологічною перевагою цієї стадії є простота виділення основного продукту: після завершення реакції реакційну суміш розбавляють водою, внаслідок чого цільова сполука, як правило, осаджується або легко екстрагується органічним розчинником. Проте ключовою проблемою даного перетворення залишається недостатня регіоселективність алкілювання. Окрім бажаного заміщення по атому нітрогену в положенні 1 імідазольного циклу, відбувається утворення мінорного ізомеру внаслідок алкілювання по атому нітрогену в положенні 3 (сполука 5). Незважаючи на орієнтуючий вплив замісників, які термодинамічно та електронно сприяють заміщенню саме в положенні 1, частка небажаного ізомеру може сягати до 10 % і суттєво залежить від природи розчинника, температури та співвідношення реагентів.

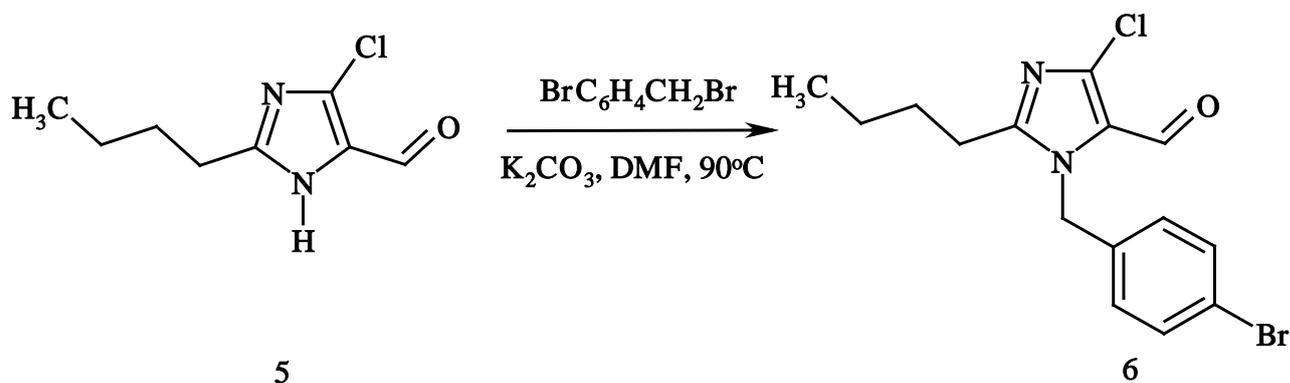
Розділення утворених N-алкільних ізомерів є складним і ресурсомістким завданням, що зазвичай потребує застосування багаторазової перекристалізації або колонкової хроматографії, значно ускладнюючи масштабування процесу та

підвищуючи його вартість. Навіть за оптимізованих умов повного видалення мінорного ізомеру досягти практично неможливо, що обмежує отримання продукту з абсолютною регіохімічною чистотою. У зв'язку з цим дана стадія вважається однією з критичних у синтезі лозартану та стимулює пошук альтернативних підходів до селективного N-алкілювання імідазольного ядра.

Саме ця стадія синтезу потребує системної модернізації та пошуку альтернативних шляхів її реалізації, оскільки вона істотно впливає як на сумарний вихід цільового продукту, так і на його регіохімічну чистоту. Низька селективність N-алкілювання імідазольного ядра, що супроводжується утворенням важковідокремлюваних ізомерів, призводить до значних втрат матеріалу, ускладнення процедур очищення та зростання собівартості кінцевого препарату. В умовах промислового синтезу ці фактори набувають особливої ваги, оскільки багаторазові стадії розділення та очищення негативно впливають на відтворюваність процесу та його екологічні показники.

Перспективними напрямками вдосконалення цієї стадії є розробка більш селективних методів N-алкілювання, зокрема із застосуванням тимчасових захисних груп, фазо-трансферного каталізу, альтернативних алкілюючих агентів або модифікованих розчинників, що здатні змінювати співвідношення реакційних центрів у імідазольному кільці. Крім того, доцільним є впровадження нових синтетичних стратегій, які дозволяють уникнути проблеми регіоізомерії на більш ранніх етапах синтезу, наприклад, за рахунок попередньо функціоналізованих імідазольних фрагментів. Комплексна оптимізація цієї стадії може суттєво підвищити загальну ефективність синтетичного маршруту, зменшити кількість відходів і створити передумови для більш економічно та технологічно доцільного виробництва лозартану та його структурних аналогів.

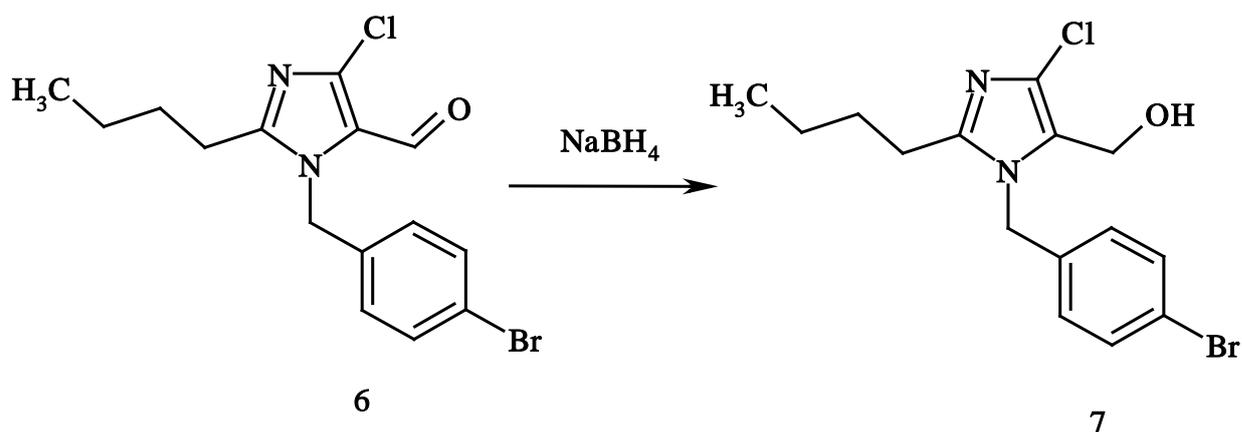
Стадія 5



Шоста стадія восьмистадійного процесу синтезу лозартану полягає у селективному відновленні альдегідної групи імідазольної похідної 6 до відповідного первинного спирту — метилкарбінолу 7. Для здійснення цього перетворення застосовують доступний та технологічно зручний відновник — натрій борогідрид, який характеризується високою хемоселективністю щодо карбонільних груп і доброю сумісністю з іншими функціональними фрагментами молекули. Проведення реакції при кімнатній температурі у середовищі етанолу дозволяє забезпечити м'які умови, мінімізуючи ризик побічних відновних процесів або деградації гетероциклічного ядра.

Важливою перевагою цієї стадії є практично кількісне перетворення сполуки 6 у цільовий спирт 7, що позитивно впливає на сумарний вихід усього синтетичного маршруту. Реакція добре відтворюється, не потребує спеціального апаратурного оформлення та легко масштабується, а надлишок відновника після завершення процесу може бути ефективно знешкоджений стандартними методами. Завдяки високій ефективності, простоті виконання та відсутності суттєвих технологічних обмежень дана стадія вважається оптимальною у своєму вигляді і не потребує додаткової модернізації, що вигідно вирізняє її на тлі більш проблемних етапів синтезу лозартану.

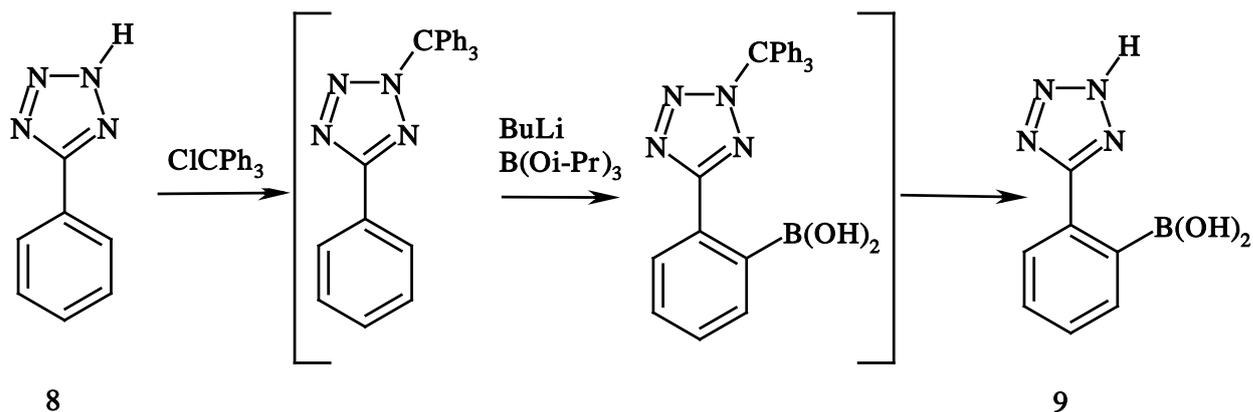
Стадія 6



Стадія 7 передбачає залучення комерційно доступного 4-фенілтетразолу як ключового гетероциклічного фрагмента для подальшої функціоналізації. На першому етапі з метою селективного проведення металювання тетразолне ядро піддають захисту трифенілметановим (тритильним) фрагментом, що ефективно блокує протонування азотних атомів циклу та підвищує стабільність сполуки в умовах дії сильних основ. Отриманий N-тритил-4-фенілтетразол у наступній стадії піддають літіюванню за участю органіолітійєвих реагентів при низьких температурах, у результаті чого формується відповідна літійорганічна похідна. Остання характеризується високою нуклеофільною активністю та здатністю до контрольованих реакцій нуклеофільного заміщення.

Подальша взаємодія літійорганічного інтермедіату з естерами боронової кислоти забезпечує утворення бороорганічних похідних тетразолу. На завершальному етапі проводять гідроліз боронових естерів із одночасним або послідовним зняттям тритильного захисту в м'яких кислотних умовах, що дозволяє отримати цільові 4-фенілтетразол-5-ілборонові кислоти. Запропонована послідовність реакцій відзначається високою хемоселективністю, відтворюваністю та забезпечує одержання кінцевих продуктів із високими виходами, що робить даний підхід придатним для масштабування та промислової реалізації.

Стадія 7

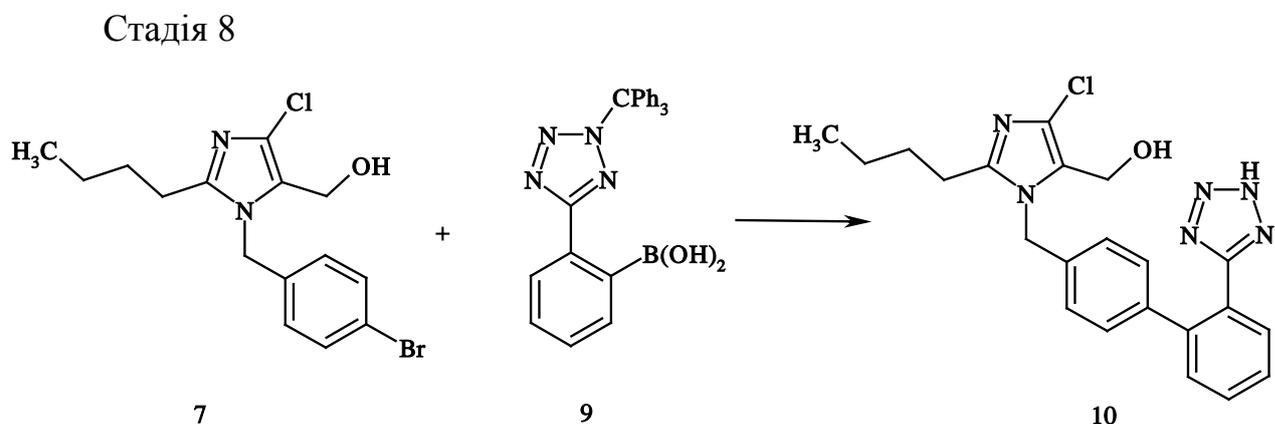


Остання, восьма стадія даного багатостадійного синтетичного перетворення є модифікованим варіантом класичної реакції крос-сполучення Сузукі—Міяури, яка широко застосовується у сучасній органічній та фармацевтичній хімії для формування ароматичних вуглець—вуглецевих зв'язків. Реакція здійснюється за участю паладієвих каталізаторів, що забезпечують ефективну трансметалізацію між арилгалогенідами та бороорганічними похідними з подальшим редуційним елімуванням і утворенням цільового біарильного фрагмента.

Важливою перевагою даної стадії є можливість проведення реакції в надзвичайно м'яких умовах — при помірних температурах, у водно-органічних або апротонних розчинниках та в присутності відносно слабких основ. Такі умови є критично важливими для збереження чутливих функціональних груп, зокрема тетразольного циклу, а також для мінімізації побічних процесів, включаючи деструкцію гетероциклічного фрагмента чи утворення продуктів гомосполучення. Реакція характеризується високою хемоселективністю та, як правило, забезпечує достатньо високі виходи кінцевих продуктів навіть у складних поліфункціональних системах.

Незважаючи на необхідність використання дороговартісних паладієвих каталізаторів, даний підхід слід вважати найбільш раціональним та технологічно виправданим. Альтернативні методи формування ароматичних С—С зв'язків, такі як реакції Ульмана, Негісі або пряме С—Н активування, вимагають значно жорсткіших умов, застосування стехіометричних кількостей

металів або демонструють нижчу відтворюваність і селективність. У контексті даного синтезу саме реакція Сузукі забезпечує оптимальне поєднання ефективності, універсальності та масштабованості, що робить її ключовою стадією для отримання цільової фармацевтично значущої сполуки.



Практично від самого початку розробки та оптимізації умов синтезу лозартану дослідники зосереджували значну увагу на підвищенні загальної ефективності процесу, зменшенні кількості стадій, мінімізації утворення побічних продуктів і спрощенні процедур виділення та очищення як проміжних, так і кінцевих сполук. З огляду на багатостадійність промислового синтезу лозартану та наявність структурно споріднених домішок, саме стадії очистки часто визначають економічну доцільність і відтворюваність усього технологічного процесу.

У ряді патентних розробок запропоновано оригінальні та технологічно вивірені підходи до очищення проміжних продуктів, які ґрунтуються на ретельному доборі розчинників або їх сумішей для селективної кристалізації. Зміна полярності середовища, співвідношення розчинник–антисолвент, а також контроль швидкості охолодження дозволяють ефективно відокремлювати цільові сполуки від близьких за будовою ізомерів та побічних продуктів. Окрему увагу в патентній літературі приділено оптимізації температурних режимів кристалізації та перекристалізації, що дає змогу суттєво підвищити чистоту продуктів без застосування складних хроматографічних методів.

Крім того, описані спеціалізовані технології розділення, зокрема рідинно-рідинна екстракція з контрольованим рН, фазове розділення в багатокомпонентних системах, а також використання селективних сорбентів для видалення слідів каталізаторів і неорганічних домішок. Для кінцевого етапу отримання лозартану в ряді патентів запропоновано умови, які забезпечують одержання стабільних кристалічних форм із відтворюваними фізико-хімічними характеристиками, що є критично важливим з погляду фармацевтичної якості та подальшої формуляції препарату.

Таким чином, системний підхід до вдосконалення методів очистки, що поєднує оптимізацію розчинників, температурних параметрів і технологій розділення, став одним із ключових чинників підвищення ефективності та промислової привабливості синтезу лозартану, забезпечивши можливість його масштабування та стабільного виробництва з високими показниками чистоти й виходу [46, 47, 48, [49]

У пізніших наукових і патентних роботах зазначені підходи до оптимізації синтезу та очищення лозартану зазнали подальшого розвитку й суттєвого удосконалення. Основний акцент було зроблено не лише на підвищенні хімічної чистоти кінцевого продукту, але й на контролі профілю домішок, відтворюваності технологічних параметрів та адаптації процесів до промислових умов виробництва.

Зокрема, у патенті [50] запропоновано метод одержання високоочищеного лозартану, спрямований на ефективне видалення структурно споріднених побічних домішок і продуктів неповного перетворення. Описаний підхід базується на поєднанні оптимізованих стадій реакції та селективної кристалізації, що дозволяє досягати високого рівня чистоти, який відповідає сучасним фармакопейним вимогам.

У патенті [51] детально розглянуто метод очищення лозартану з фокусом на покращення якості як проміжних сполук, так і кінцевого продукту. Запропоновані технологічні рішення включають контроль кислотно-лужного

балансу, підбір розчинників і умов фазового розділення, що забезпечує стабільне зниження вмісту критичних домішок на кожній стадії процесу.

Патентна заявка [52] охоплює узагальнений процес синтезу блокаторів рецепторів ангіотензину II, включаючи лозартан та інші представники класу сартанів. У роботі запропоновано універсальні підходи до побудови біарильних і гетероциклічних фрагментів, а також технологічні рішення, що дозволяють уніфікувати окремі стадії синтезу для різних активних фармацевтичних інгредієнтів, підвищуючи загальну ефективність виробництва.

У свою чергу, патент [53] присвячений удосконаленню методів підготовки лозартану, зокрема оптимізації реакційних умов на ключових стадіях формування його структурних фрагментів. Автори демонструють, що тонке регулювання температури, часу реакції та співвідношення реагентів дозволяє зменшити утворення побічних продуктів і підвищити сумарний вихід цільової сполуки.

Таким чином, аналіз пізніших патентних розробок свідчить про сталу тенденцію до комплексної оптимізації синтезу лозартану — від вибору умов ключових реакцій до впровадження ефективних і масштабованих методів очищення. Сукупність цих рішень забезпечує отримання активного фармацевтичного інгредієнта з високими показниками чистоти, стабільності та відтворюваності, що є критично важливим для сучасного промислового фармацевтичного виробництва.

Аналіз сучасних наукових досліджень і технологічних розробок у галузі синтезу лозартану свідчить про чітко окреслену та послідовну тенденцію: зусилля науковців і технологів спрямовані не лише на відтворення відомих синтетичних маршрутів, а насамперед на підвищення селективності ключових стадій, зменшення екологічного навантаження процесів і максимізацію сумарних виходів цільового активного фармацевтичного інгредієнта. У центрі уваги перебувають принципи «зеленої хімії», що передбачають використання м'яких умов, нетоксичних реагентів, каталітичних кількостей металів і можливість багаторазового використання каталізаторів.

Показовим прикладом такого підходу є робота [54], у якій запропоновано екологічно безпечний синтетичний маршрут для одержання ключових проміжних продуктів у синтезі лозартану з використанням паладієвих наночастинок, біогенерованих із бурих водоростей *Sargassum incisifolium*. Застосування PdNPs дозволило здійснити реакцію Купленка–Міяури в м'яких умовах із винятково високим виходом біарильного проміжного продукту (до 98 %), що свідчить про високу селективність процесу. Важливо, що каталізатор продемонстрував високу стабільність і придатність до багаторазового використання без втрати активності, а також повну відсутність утворення небезпечних N-нітрозамінів. Автори наголошують, що такий підхід поєднує ефективність класичних паладієвих реакцій із вимогами сталого фармацевтичного виробництва, хоча сумарний вихід лозартану (27 %) ілюструє складність подальших стадій багатостадійного процесу.

Робота [55] присвячена використанню «зеленого» каталізу. Автори описують створення водорозчинного іридій(I)-каталізатора з пегілірованими фосфіновими лігандами та демонструють його ефективність у реакціях обміну воднево-ізотопів у буферних і проточних середовищах. Показано, що довгі поліетиленглікольні ланцюги забезпечують високу розчинність і стабільність каталізатора незалежно від рН, а поєднання експериментальних і DFT-досліджень дозволяє глибше зрозуміти механізми селективної активації C–H зв'язків. Подібні підходи мають важливе значення для подальшої розробки м'яких і селективних трансформацій складних фармацевтичних молекул.

Більш ранні, але методологічно значущі дослідження [56] демонструють практичний і водночас екологічно орієнтований підхід до синтезу лозартану. Запропонований маршрут базується на підготовці двох ключових проміжних сполук із використанням менш агресивних реагентів і оптимізованих умов реакцій, що дозволило досягти загального виходу на рівні 58–59 %. Автори підкреслюють придатність процесу для масштабного виробництва, що є критично важливим для промислової фармацевтичної хімії.

Аналогічну спрямованість має робота [57], у якій представлено ефективний, комерційно життєздатний і безпечний процес одержання лозартанкалію. Синтез, що включає п'ять хімічних стадій і лише дві стадії рекристалізації, забезпечує сумарний вихід близько 55,5 % та надзвичайно високу чистоту продукту (~99,9 %). Важливою особливістю підходу є системний контроль профілю домішок, що безпосередньо відповідає сучасним регуляторним вимогам.

У сукупності наведені дослідження демонструють еволюцію підходів до синтезу лозартану — від оптимізації окремих стадій і методів очищення до комплексної переорієнтації процесів у напрямку високої селективності, екологічної безпеки та підвищення виходів. Такий вектор розвитку є визначальним для створення конкурентоспроможних, економічно ефективних і сталих технологій виробництва сучасних фармацевтичних субстанцій.

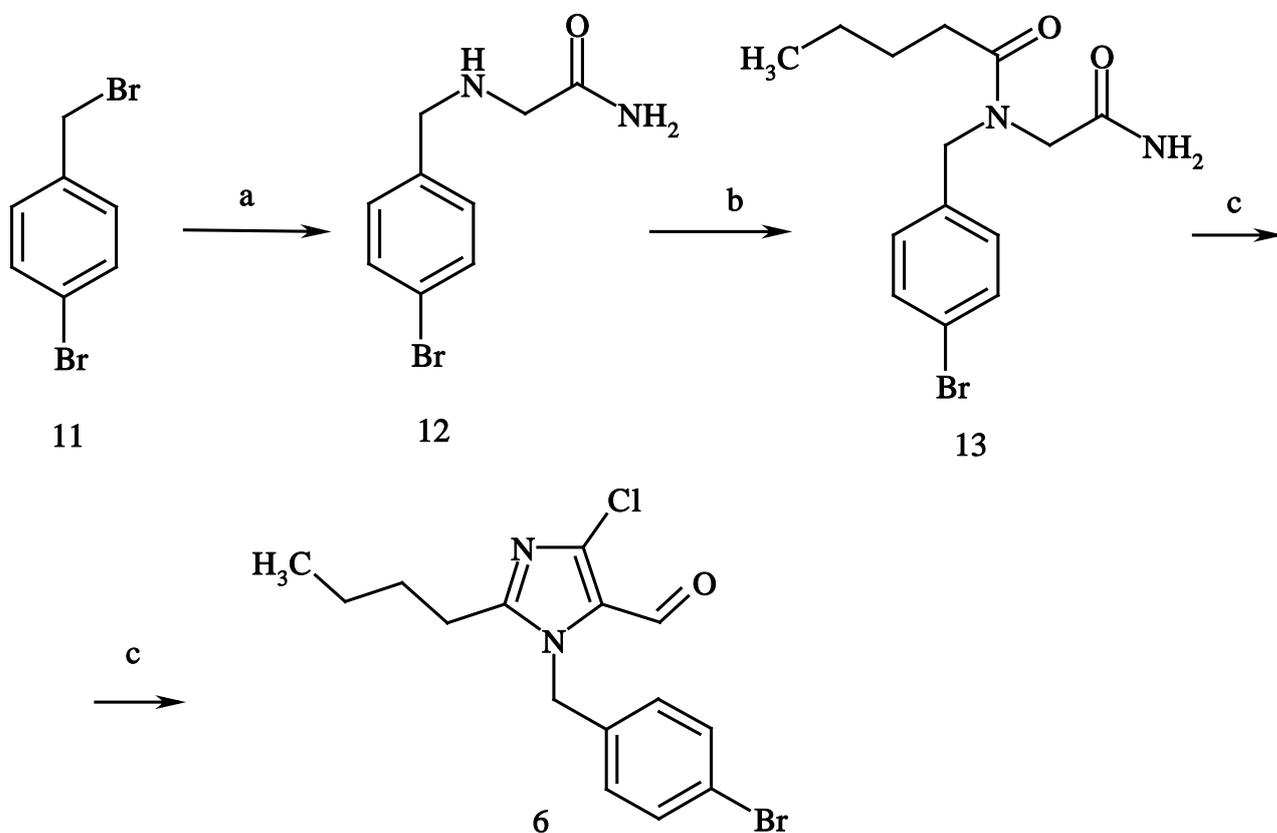
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Для синтезу сполук серії ChD вихідні матеріали та реагенти використовували виробництва компанії Enamine Ltd (Київ, Україна); застосовували розчинники кваліфікації «ч.д.а.».

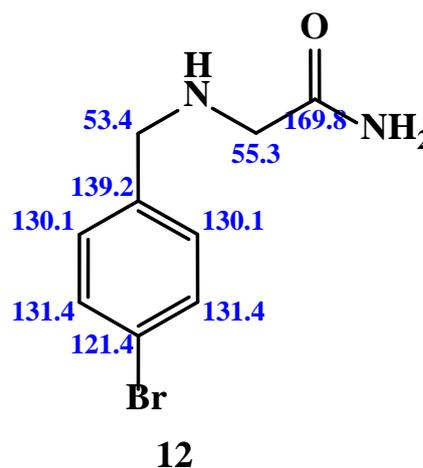
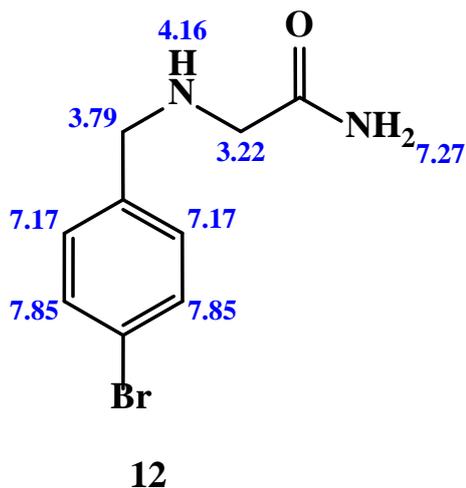
ЯМР-спектри реєстрували на приладі Varian VXR-400(500) (400 МГц для ^1H та 125,7 і 150,8 МГц для ^{13}C) у розчинах DMSO-d_6 та CDCl_3 з використанням TMS як внутрішнього стандарту. Хімічні зсуви (δ) та константи спінової взаємодії (J) наведено відповідно в ppm та Гц. Типи сигналів у спектрах позначали як: s (синглет), d (дублет), t (триплет), td (триплет дублетів) та m (мультиплет).

LC-MS-спектри реєстрували за допомогою вискоєфективного рідинного хроматографа Agilent 1100 Series (Hewlett-Packard, Каліфорнія, США), оснащеного діодно-матричним детектором та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Орієнтовні значення температур плавлення визначали за допомогою апарата Кофлера.

Схема синтезу

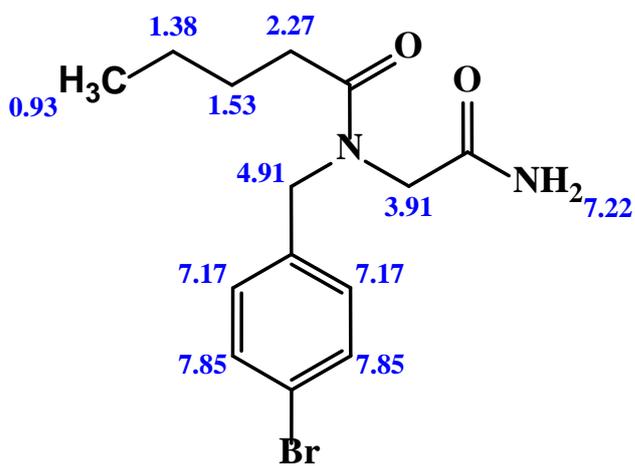


Еман а. Синтез 2-((4-бромобензил)аміно)ацетаміду **12**. До 25г (0.1 моль) 4-бромобензилброміду **11** у 250мл ДМФА додали 7.4г (0.1моль) аміду гліцину і 27,6 (0.2 моль) калій карбонату. Перемішували при кімнатній температурі 12 годин, фільтрували осад, розчинник випарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду, екстрагували етилацетатом і випарювали. Чистили хроматографічно. Вихід 78%. MS, m/z (%): 244(100) [M+1].

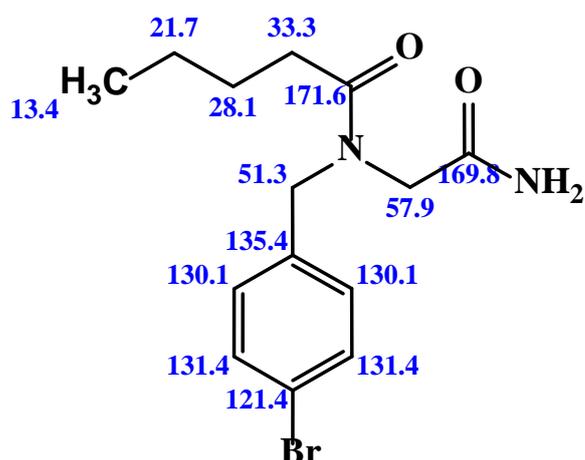


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6)

Еман б. Синтез N-(2-аміно-2-оксоетил)-N-(4-бромобензил)пентанаміду **13**. До 24.3г (0.1 моль) аміду **12** у 200мл ацетонітрилу додали 10.1г (0.1моль) триетиламіну і прикапували при охолодженні та перемішуванні 12г (0.1 моль) пентаноїлхлориду. Перемішували при кімнатній температурі 3 години, розчинник випарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду, осад фільтрували, сушили. Чистили хроматографічно. Вихід 85%. MS, m/z (%): 328(100) [M+1].



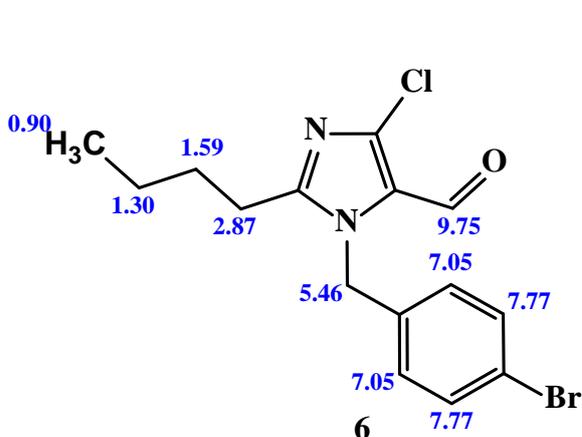
13



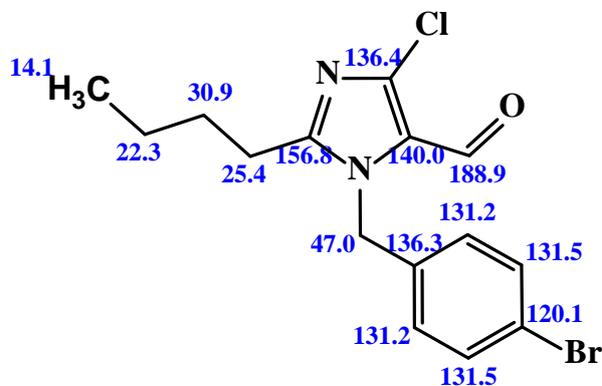
13

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6)

Eman c. Синтез 1-(4-бромобензил)-2-бутил-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбальдегіду **6**. До 32.7г (0.1 моль) аміду **13** у 100мл ДМФА прикапували при охолодженні та перемішуванні 46г (0.3 моль) фосфору хлороксиду. Отриману суміш нагрівали 36 годин при 90оС. Після завершення нагрівання реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом, сушили. Чистили хроматографічно. Вихід 64%. MS, m/z (%): 356(100) [M+1].



6



6

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6)

Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз сучасних літературних джерел, патентних матеріалів і промислових регламентів показав, що синтез лозартану належить до складних багатостадійних процесів, які характеризуються значною кількістю послідовних хімічних перетворень, використанням агресивних реагентів і жорстких умов реакцій. Більшість відомих синтетичних схем включає від семи до дев'яти стадій, при цьому сумарний вихід цільової сполуки залишається відносно низьким, що зумовлено втратами продукту на кожному етапі синтезу.

Однією з ключових проблем промислового та лабораторного синтезу лозартану є низькі виходи окремих стадій, а також утворення значної кількості побічних продуктів, які за своєю полярністю та фізико-хімічними властивостями є близькими до цільової сполуки. Це істотно ускладнює процес очищення проміжних і кінцевих продуктів та зумовлює необхідність застосування багаторазової перекристалізації або хроматографічних методів, що негативно впливає на економічну доцільність процесу та його масштабування.

Особливо важливою з точки зору формування фармакофорного фрагмента молекули лозартану є п'ята стадія синтезу — алкілювання імідазольного ядра відповідним бромбензилбромідом. Саме на цьому етапі відбувається введення бензильного замісника, який відіграє ключову роль у забезпеченні антагоністичної активності лозартану щодо рецепторів ангіотензину II. Літературні дані свідчать, що ця стадія є критичною не лише з точки зору структурної модифікації молекули, але й з позиції загального виходу та чистоти кінцевого продукту.

Незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених оптимізації синтезу лозартану, зокрема варіаціям розчинників, основ, температурних режимів і способів активації бензильних галогенідів, повноцінної альтернативи стадії алкілювання імідазольного ядра наразі не запропоновано. Це пов'язано з тим, що саме даний шлях забезпечує селективне утворення необхідного N-заміщеного імідазольного фрагмента, який неможливо отримати іншими, більш

простими або «м'якими» методами без втрати регіоселективності або утворення небажаних ізомерів.

Таким чином, результати аналізу літературних джерел підтверджують, що стадія алкілювання імідазольного ядра є незамінною у класичних і модифікованих схемах синтезу лозартану. Подальші дослідження в цій галузі доцільно спрямовувати не на спроби повної заміни даної стадії, а на її технологічну оптимізацію, зокрема зниження кількості побічних реакцій, підвищення виходу цільового продукту та покращення умов очищення проміжних сполук.

З появою нового ефективного шляху синтезу 1-заміщених 4-хлоро-5-формілімідазолів, розробленого на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету під керівництвом доктора хімічних наук, професора Черноуса В. О., стало обґрунтованим використання даної методики для одержання ключової проміжної сполуки в синтезі лозартану. Запропонований підхід вирізняється доступністю вихідних реагентів, відносною простотою проведення синтетичних стадій та задовільними виходами цільових продуктів, що робить його перспективним як для лабораторного, так і для напівпромислового застосування.

Особливу цінність розробленої методики становить можливість цілеспрямованого формування імідазольного ядра з наперед заданим замісником у положенні N-1 та реакційноздатною формільною групою у положенні 5. Наявність альдегідної функції відкриває широкі можливості для подальших хімічних перетворень, зокрема реакцій відновлення, конденсації та алкілювання, що є принципово важливим для побудови фармакофорної структури лозартану.

У межах даного дослідження зазначену методику було адаптовано з урахуванням специфіки цільових об'єктів та вимог до чистоти проміжних продуктів. Вихідні реагенти, розчинники та лабораторне обладнання для проведення експериментальних досліджень були люб'язно надані науково-виробничим підприємством «Єнамін» (м. Київ), що забезпечило

відтворюваність умов синтезу та відповідність отриманих результатів сучасним стандартам органічного синтезу.

Синтез проміжних 1-заміщених 4-хлоро-5-формілімідазолів здійснювали відповідно до методик, описаних у роботі [58], із внесенням окремих коригувань, пов'язаних із вибором розчинників, температурного режиму та тривалості реакцій. Застосовані модифікації дозволили мінімізувати утворення побічних продуктів і підвищити вихід цільових сполук, що підтверджує доцільність використання розробленого підходу саме в контексті синтезу лозартану.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що запропонований на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії БДМУ синтетичний шлях є ефективною альтернативою традиційним методам отримання ключових імідазольних проміжних сполук і може розглядатися як перспективний напрям оптимізації багатостадійного синтезу лозартану.

Будову синтезованих сполук надійно підтверджено методами ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, при цьому характерні хімічні зсуви, інтегральні співвідношення сигналів і константи спінової взаємодії повністю узгоджуються з очікуваною будовою імідазольного ядра та введених замісників. Відсутність сторонніх сигналів у спектрах свідчить про високу селективність перебігу реакцій та мінімальне утворення побічних продуктів. Чистоту отриманих сполук додатково підтверджено методом хромато-мас-спектрометрії, що засвідчує однорідність зразків та відсутність фармакологічно значущих домішок.

Оптимізація синтетичного маршруту, зокрема скорочення кількості стадій і вдосконалення умов перебігу ключових реакцій, дозволила суттєво підвищити ефективність процесу. Сумарні виходи цільових продуктів на 15–20 % перевищують відповідні показники, наведені в літературних джерелах, що є наслідком зменшення втрат на стадіях очищення та обмеження побічних реакцій. Отримані результати свідчать про переваги запропонованого підходу порівняно з класичними схемами синтезу лозартану.

Важливим аспектом розробленої методики є відсутність у ланцюжку перетворень стадій, здатних призводити до утворення структурних або регіоізомерних сполук. Це практично виключає формування небезпечних домішок у дослідних зразках і є критично важливим з точки зору вимог до якості фармацевтичних субстанцій та подальшого контролю їх безпеки.

Відпрацьовані умови перебігу реакцій характеризуються стабільністю, відтворюваністю та технологічною простотою, що дозволяє масштабувати запропоновані синтетичні перетворення до напівпромислових і заводських кількостей без суттєвих змін регламенту. Скорочення кількості стадій синтезу сприяє зменшенню загальних технологічних витрат, споживання розчинників і електроенергії, що узгоджується з сучасними принципами «зеленої хімії» та підвищує економічну доцільність процесу.

Таким чином, отримані результати переконливо підтверджують доцільність використання розробленого синтетичного підходу для одержання ключових проміжних сполук лозартану та слугують науковим підґрунтям для подальшої оптимізації багатостадійного процесу його синтезу з урахуванням вимог промислового впровадження.

Висновки

1. Встановлено, що синтез лозартану є складним багатостадійним процесом, який супроводжується низькими сумарними виходами та утворенням побічних продуктів, що ускладнює очищення проміжних і кінцевих сполук та знижує економічну ефективність існуючих синтетичних схем.
2. Показано, що алкілювання імідазольного ядра є ключовою стадією синтезу лозартану, оскільки саме на цьому етапі формується фармакофорний фрагмент молекули, а повноцінної альтернативи даній стадії в сучасних синтетичних підходах не запропоновано.
3. Обґрунтовано доцільність використання нового синтетичного шляху одержання 1-заміщених 4-хлоро-5-формілімідазолів, розробленого на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету, для синтезу ключових проміжних сполук лозартану.
4. Запропонований синтетичний підхід забезпечує високу селективність перебігу реакцій, що підтверджено методами ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії і хромато-мас-спектрометрії, та виключає утворення ізомерних сполук і фармакологічно небезпечних домішок.
5. Оптимізація синтетичного маршруту і скорочення кількості стадій дозволили підвищити сумарні виходи цільових продуктів на 15–20 % порівняно з літературними даними, а також забезпечити відтворюваність та технологічну простоту процесу.
6. Відпрацьовані умови синтезу створюють передумови для масштабування процесу до напівпромислових і заводських кількостей, зменшення технологічних витрат і споживання енергії, що відповідає принципам «зеленої хімії» та підвищує практичну значущість отриманих результатів.

Список літературних джерел

- 1 Callaway K. K., Donohue J. M., Roberts E. T., Good C. B., Sabik L. M., Suda K. J. Prescriber-Level Responses to the 2018–2019 Valsartan, Irbesartan, and Losartan Recalls and Drug Shortages: A National Study. *Med Care*. 2025. Vol. 63, No 11. P. 875–883. DOI: 10.1097/MLR.0000000000002209.
- 2 Sanie-Jahromi F., Khademi B., Owji N. Effect of enalapril and losartan on the expression of genes involved in inflammation, fibrogenesis, and apoptosis in orbital fibroblasts of Graves' ophthalmopathy. *BMC Res Notes*. 2025. Vol. 18, No 1. P. 454. DOI: 10.1186/s13104-025-07419-5.
- 3 Albash R., Hassan M., Agiba A. M., Omran H. M. A., Eltabeeb M. A., Alamoudi J. A., Saleh A., Kassem A. B., Elmahboub Y. Advanced Vaginal Nanodelivery of Losartan Potassium via PEGylated Zein Nanoparticles for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17, No 10. P. 1344. DOI: 10.3390/pharmaceutics17101344.
- 4 Pontes R. B., Lopes P. R., Colombari D. S. A., De Paula P. M., Colombari E., Andrade C. A. F., De Luca L. A. Jr, Menani J. V. Antihypertensive effects of the treatment with ATZ and losartan in L-NAME hypertensive rats. *Auton Neurosci*. 2025. Vol. 262. P. 103359. DOI: 10.1016/j.autneu.2025.103359.
- 5 Xu Y., Ijaz S., Frommer L., Hoeft K., Perales-Paton J., Jenkinson C., Baumgärtel K., Hendry B., Rodriguez J. S., Hayat S., Kramann R., Saritas T. Targeting Endothelin A and Angiotensin type 1 receptors with Ambrisentan and Losartan ameliorates cisplatin-induced injury in human tubuloids. *Nephrol Dial Transplant*. 2025. gfaf209. DOI: 10.1093/ndt/gfaf209.
- 6 Nemetlu Samur D. Investigation of the effects of losartan and captopril on rotenone-induced inflammation via TLR4/NLRP3 pathway: An integrative in vitro and in silico study. *Eur J Pharmacol*. 2025. Vol. 1003. P. 177932. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177932.
- 7 Dwairy M., Yehya A., Mohammad F. M., Alzoubi H. Losartan as a mechanotherapeutic adjuvant: Remodeling the breast tumor microenvironment

-
- to improve treatment efficacy. *PLoS One*. 2025. Vol. 20, No 7. P. e0328196. DOI: 10.1371/journal.pone.0328196.
- 8 Brewster L. M., van Montfrans G. A. Losartan and Microvascular Reactivity in Women with a History of Preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2025. Vol. 38, No 7. P. 424–426. DOI: 10.1093/ajh/hpaf056.
- 9 Artone S., Ray S., Williams J. J., Akbulut K., Cordero P., Gómez-Úriz A. M., Friedman H. R., Saline A. V., Hart I. M., Vadivelan E., Parigi T. L., Pietropaoli D., Latella G., Sanderson J. D., De Salvo C., Oben J. A., Pizarro T. T., De Santis S. The angiotensin receptor blocker, losartan, reduces inflammation and fibrosis, and prevents relapse of fibrosis after steroid-induced remission, in mice prone to Crohn's disease-like ileitis. *J Crohns Colitis*. 2025. Vol. 19, No 6. P. jjaf083. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf083.
- 10 Awata W. M. C., Pimenta G. F., Dourado T. M. H., Paulino K. A., de Mello M. M. B., Pinheiro L. C., Castro M. M., Tirapelli C. R. AT1 receptors play a role in sepsis-induced vasoplegia by increasing iNOS expression in the perivascular adipose tissue. *Pflugers Arch*. 2025. Vol. 477, No 10. P. 1259–1271. DOI: 10.1007/s00424-025-03113-4.
- 11 Baltık M., Ergün O., Aslan Koşar P., Onaran İ., Tepebaşı M. Y. Effects of Losartan, Rapamycin, Doxycycline and botulinum toxin A: an experimentally induced urethral trauma model in rats. *J Mol Histol*. 2025. Vol. 56, No 4. P. 221. DOI: 10.1007/s10735-025-10476-6.
- 12 Miltenberg B., Martinazzi B. J., Monahan P. F., Johns W. L., Onor G., Faasualalie P. E., Toci G. R., Aynardi M. C., Ciccotti M. G. Perioperative Losartan Is Associated With Similar Rates of Additional Surgical Procedures for Postoperative Shoulder Stiffness After Primary Arthroscopic Rotator Cuff Repair but Lower Rates of Secondary Debridement and Repair. *Arthroscopy*. 2025. Vol. 41, No 7. P. 2214–2221. DOI: 10.1016/j.arthro.2024.11.084.

-
- 13 Early S., Brown A., Xu L., Stankovic K. M. Angiotensin-Receptor Blockers Prevent Vestibular Schwannoma-Associated Hearing Loss. *Otol Neurotol*. 2025. Vol. 46, No 2. P. 183–189. DOI: 10.1097/MAO.0000000000004376.
 - 14 Vojinović A., Medarević Đ., Stanojević G., Mirković D., Mugoša S., Adamov I., Ibrić S. Development and Evaluation of 3D-Printed Losartan Potassium Tablets Using Semi-Solid Extrusion: The Effect of Geometry, Drug Loading and Superdisintegrant. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025. Vol. 18, No 10. P. 1504. DOI: 10.3390/ph18101504.
 - 15 Corte A. C., Gobetti C., Carlos G., de Oliveira Almeida S. H., Ayres M. V., Steppe M., Garcia C. V. Losartan potassium liquid formulation for paediatric hospital use: development and stability evaluation. *Eur J Hosp Pharm*. 2025. Vol. 32, No 5. P. 474–478. DOI: 10.1136/ejhpharm-2023-004026.
 - 16 Juan C., Gonzalez Vidal N., Gallo L. Palatable Orally Disintegrating Tablets of Losartan Potassium Developed by Spray-drying Technique and Direct Compression Intended for Pediatric Use. *AAPS PharmSciTech*. 2025. Vol. 26, No 7. P. 212. DOI: 10.1208/s12249-025-03208-2.
 - 17 Miltenberg B., Linton A., Abe E., Martinazzi B. J., Furey G., Johns W. L., Sherman M. B., Purtill J. J., Smith E. B. Patients on Losartan Have Similar Rates of Manipulation Under Anesthesia After Total Knee Arthroplasty. *Cureus*. 2025. Vol. 17, No 8. P. e89572. DOI: 10.7759/cureus.89572.
 - 18 Khater Y., Barakat N., Shokeir A., Hamed M., Samy A., Karrouf G. Synergy of zinc oxide nanoparticles to losartan attenuates kidney injury induced by unilateral ureteral obstruction through modulation of the TNF- α /IL6 and BAX/BCL2 signaling pathways. *Int Urol Nephrol*. 2025. Vol. 57, No 7. P. 1989–2012. DOI: 10.1007/s11255-024-04331-y.
 - 19 Nishimura H., Murata Y., Mullen M. T., Yamaura K., Singer J., Huard C., Lind D. R. G., Hambright W. S., Bahney C. S., Philippon M. J., Huard J. Combination Therapy of Losartan and Fisetin Reduces Senescence and Enhances

-
- Osteogenesis in Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *J Tissue Eng Regen Med.* 2025. 9187855. DOI: 10.1155/term/9187855.
- 20 Wilson S. E., Dutra B. A. L., Wahabi K. Topical Losartan in the Treatment of Stromal Scarring After Refractive Surgery. *J Refract Surg.* 2025. Vol. 41, No 6. P. e602–e610. DOI: 10.3928/1081597X-20250506-05.
- 21 Dutra B. A. L., Wilson S. E. Topical Losartan in the Management of Corneal Scarring Fibrosis: Update on Dosage, Efficacy, and Potential Epithelial Toxicity. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2025. Vol. 41, No 5. P. 232–236. DOI: 10.1089/jop.2024.0200.
- 22 Dutra B. A. L., Wilson S. E. Topical Losartan in the Management of Corneal Scarring Fibrosis: Update on Dosage, Efficacy, and Potential Epithelial Toxicity. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2025. Vol. 41, No 5. P. 232–236. DOI: 10.1089/jop.2024.0200.
- 23 Abdelghaffar M., Güell J. L., Moura-Coelho N. Topical losartan ophthalmic drops - a review of corneal wound healing and topical losartan for managing corneal haze and potential future indications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2025. Vol. 263, No 4. P. 925–934. DOI: 10.1007/s00417-024-06710-8.
- 24 Dutra B. A. L., Drew-Bear L. E., Herretes S. P., Arroyo D., de Oliveira R. C., Sampaio L. P., Santhiago M. R., Wilson S. E. Topical Losartan Treatment of Herpes Simplex Virus- or Varicella-Zoster Virus-Induced Corneal Scarring: A Case Series. *Case Rep Ophthalmol.* 2025. Vol. 16, No 1. P. 281–289. DOI: 10.1159/000545215.
- 25 Fawad A., Muzaffar W., Anjum U., Amer M. N. Effect of 0.8mg/ml Losartan on Corneal Opacities. *Pak J Med Sci.* 2025. Vol. 41, No 3. P. 926–928. DOI: 10.12669/pjms.41.3.11237.
- 26 Villabona-Martinez V., Dutra B. A. L., Wilson S. E. Insights from animal studies exploring the efficacy and safety of topical losartan, in prophylaxis and treatment of corneal scarring fibrosis. *Biomed Pharmacother.* 2025. Vol. 183. P. 117857. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.117857.

-
- 27 Burgos-Blasco B., Moloney G. Topical Losartan for Corneal Fibrosis: A Case Series With Densitometry Analysis. *Cornea*. 2024 Dec 13. (Epub ahead of print). DOI: 10.1097/ICO.0000000000003783.
- 28 Patil N., Patil V. S., Punase N., Mapare G., Bhatt S., Patil C. R. Comparative Efficacy of β -Carotene and Losartan Against Isoproterenol-Induced Cardiac Fibrosis: An Experimental and Computational Studies. *J Am Nutr Assoc*. 2025. Vol. 44, No 6. P. 529–544. DOI: 10.1080/27697061.2025.2461217.
- 29 Ramaswamy A., Bhargava P., Gota V., Srinivas S., Sultana N., Mandavkar S., Jadhav P., Gandhi K., Mer N, Khan N., Vora M., Gujarathi H., Bhandare M., Chaudhari V., Shrikhande S. V., Ostwal V. Efficacy of losartan plus modified FOLFIRINOX versus modified FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancers: A randomized clinical trial (AFPAC Study). *Cancer*. 2025. Vol. 131, No 13. P. e35945. DOI: 10.1002/cncr.35945.
- 30 Massimino L., Solitano V., Ungaro F. Repurposing losartan for fibrostenosing Crohn's disease: a compelling preclinical rationale. *J Crohns Colitis*. 2025. Vol. 19, No 8. P. jjaf147. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaf147.
- 31 Avasthi D., Zerilli N., Shaikh F., Jamil T., Ishtiaq D., Avasthi S. Impact of Losartan on Portal Hypertension and Liver Cirrhosis: A Systematic Review. *Cureus*. 2025. Vol. 17, No 5. P. e83309. DOI: 10.7759/cureus.83309.
- 32 Hussein A. A., Aldosari B. N., Zaki R. M., Afzal O., Ali A. A., Aboud H. M., Ahmed Y. M., Naguib D. M. Repurposing losartan potassium against rheumatoid arthritis via transdermally-delivered leciplexes: Accentuated efficacy through modulation of angiotensin II/AT1R/AT2R axis. *Int. J. Pharm. X*. 2025. Vol. 10. P. 100354. DOI: 10.1016/j.ijpx.2025.100354.
- 33 Joseph J., Murray A., Truong K., Tatian A. Safety and Efficacy of Angiotensin Receptor Antagonists in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Australas J Dermatol*. 2025. (Epub ahead of print). DOI: 10.1111/ajd.14594.
- 34 Farokh Forghani S., Ahmadi F., Moghimi H. R., Naderi Gharahgheshlagh S., Hedayatyanfard K., Montazer F., Barati M., Esfandyari-Manesh M.,

-
- Varshochian R., Iirilouzadian R. Losartan in Situ Forming Gel as a New Treatment for Hypertrophic Scars. *Aesthetic Plast Surg.* 2025. Vol. 49, No 1. P. 356–366. DOI: 10.1007/s00266-024-04385-4.
- 35 Kazempour M., Hashemnia M., Nikousefat Z., Alagha B. B. Modulation of cutaneous wound healing by Losartan: A focus on MCP-1 activity and collagen synthesis. *Tissue Cell.* 2025. Vol. 97. P. 103079. DOI: 10.1016/j.tice.2025.103079.
- 36 Ok M., Aydin M., Surucu S., Urer H. N., Cerci M. H., Yilmaz M., Sonmez M., Mahirogullari M. The promising potential of intra-articular losartan combined with scaffold implantation for osteochondral repair: a comparative study in a rabbit model against osteochondral autograft transplantation. *J Exp Orthop.* 2025. Vol. 12, No 4. P. e70451. DOI: 10.1002/jeo2.70451.
- 37 Uprety N., Bhandari B., Dhungana V., Neupane S., Neupane S. C., Tamang S., Acharya S. Fifty-Four Tablets Too Many: A Case Report of Amlodipine and Losartan Overdose. *Clin Case Rep.* 2025. Vol. 13, No 4. P. e70457. DOI: 10.1002/ccr3.70457.
- 38 Burgos-Blasco B., Moloney G. Topical Losartan for Corneal Fibrosis: A Case Series With Densitometry Analysis. *Cornea.* 2024; Vol. 00, No. 00 (Online ahead of print). P. —. DOI: 10.1097/ICO.0000000000003783.
- 39 Teke S., Bayrak G., Ak E., Korkmaz A. C., Yilmaz Ş. N., Delibaş A. Assessment of protective effect of the losartan against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2025. Vol. 398, No 11. P. 15351–15362. DOI: 10.1007/s00210-025-04150-7.
- 40 Beaudoin L., Meni Battaglia L., Martin S. M., Toledo I., Balestracci A. Effect of losartan on uric acid metabolism in children with proteinuric kidney disease: crossover randomized controlled clinical trial. *Pediatr Nephrol.* 2025. Vol. 40, No 11. P. 3495–3503. DOI: 10.1007/s00467-025-06754-w.
- 41 Schwartz K. S., Jalal D. I., Stanhewicz A. E. Oral Losartan Treatment Improves Microvascular Endothelial Function via Nitric Oxide-Dependent Mechanisms in

-
- Women With a History of Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2025. Vol. 38, No 7. P. 459–466. DOI: 10.1093/ajh/hpaf033.
- 42 Yuan L., Tang M., Liao S., Xiang D., Liu T., Wang Y. Losartan-associated toothache in a patient with diabetes and hypertension: a hypothesis-generating case report. *Front Pharmacol.* 2025. Vol. 16. P. 1679182. DOI: 10.3389/fphar.2025.1679182.
- 43 Cornelissen G., Watanabe Y., Beaty L. A., Otsuka K. Toward a personalized chronotherapy of blood pressure. *Biomed J.* 2025. Vol. 48, No 5. P. 100849. DOI: 10.1016/j.bj.2025.100849.
- 44 Rucker-Joerg I. E., Cardona-Muñoz E. G., Padilla-Padilla F. G., Suarez-Otero R., Romero-Antonio Y., Canales-Vázquez E., Rios-Brito K. F., Rodríguez-Vazquez I. C., González-Canudas J. Optimizing Blood Pressure Control: A Randomized Comparative Trial of Losartan/Chlorthalidone vs. Losartan/Hydrochlorothiazide. *Cardiol Ther.* 2025. Vol. 14, No 2. P. 231–247. DOI: 10.1007/s40119-025-00407-7.
- 45 Larsen R. D., King A. O., Chen C. Y., Corley E. G., Foster B. S., Roberts F. E., Yang C., Lieberman D. R., Reamer R. A., Tschaen D. M., Verhoeven T. R., Reider P. J. Efficient synthesis of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Journal of Organic Chemistry.* 1994. Vol. 59, No. 21. P. 6391–6394. DOI: 10.1021/jo00100a048.
- 46 Process for the crystallization of losartan : Pat. EP 937068 B1. – Publ. 2002.
- 47 Process for the crystallization of losartan : Pat. US 5859258 A. – Publ. 1999.
- 48 Process for the crystallization of losartan : Pat. EP 937068 B1. – Publ. 2002.
- 49 Process for the crystallization of losartan : Pat. US 5859258 A. – Publ. 1999.
- 50 Method for preparing high-purity losartan : Pat. EP 4455138 A1. – Publ. 2024.
- 51 Method for purifying losartan : Pat. CN 116425723 A. – Publ. 2023.
- 52 Process for the preparation of angiotensin II receptor blockers : Pat. US 2022/0127238 A1. – Publ. 2022.
- 53 Preparation method of losartan : Pat. CN 114539227 A. – Publ. 2022.

-
- 54 Antunes E. M., Adegoke Y. A., Mgwigwi S., Bolton J. J., Malan S. F., Beukes D. R. Balancing yields and sustainability: an eco-friendly approach to losartan synthesis using green palladium nanoparticles. *Molecules*. 2025. Vol. 30, No. 11. –Art. 2314. DOI: 10.3390/molecules30112314.
- 55 Martinelli E., Spiller M., Weck R., Llompart P., Minoletti C., Güssregen S., Sib A., Derdau V. Pegylated phosphine ligands in iridium(I) catalyzed hydrogen isotope exchange reactions in aqueous buffers. *Chemistry. A European Journal*. 2024. Vol. 30, No. 48. Art. e202402038. DOI: 10.1002/chem.202402038.
- 56 Feng S., Zheng G., Tang Y., Liu H., Jiang G. An efficient and green synthetic route to losartan. *Journal of Chemical Research*. 2015. Vol. 39, No. 8. P. 451–454. DOI: 10.3184/174751915X14379907479622.
- 57 Madasu S. B., Vekariya N. A., Koteswaramma Ch., Islam A., Sanasi P. D., Korupolu R. B. An efficient, commercially viable, and safe process for preparation of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist. *Organic Process Research & Development*. 2012. Vol. 16, No. 12. P. 2025–2030. DOI: 10.1021/op300179u.
- 58 Polyfunctional imidazoles. I. Synthesis of 1-substituted 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehydes by Vilsmeier–Haack reaction. *Journal of Organic Chemistry*. 2009. –Vol. 45, No. 8. P. 1183–1188. DOI: 10.1134/S1070428009080168