

# بررسی رابطه میان ساختمان و اثر آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین

دکتر سیدعباس طباطبایی، دکتر افشین زرقی، بردیا جمالی  
گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## ■ خلاصه

در بدن انسان سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS) نقش مهمی در تنظیم فشار خون و الکترولیت‌ها به عهده دارد. در این سیستم آنژیوتانسین II توسط یک آبشار آنزیمی در نهایت به آنژیوتانسین II تبدیل می‌گردد که یک منقبض کننده قوی عروق می‌باشد و این ماده با اثر بر روی گیرنده‌های خود عروق را منقبض نموده و فشار خون افزایش می‌یابد. اگر بتوان اثر Ang II را در سطح گیرنده‌ها آنتاگونیزه نمود می‌توان فشار خون را کاهش داد و با این هدف آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARB) سنتز شده‌اند.

Ang II یک اکتاپپتید می‌باشد که دو گیرنده اصلی به نام‌های AT<sub>1</sub> و AT<sub>2</sub> دارد. گیرنده AT<sub>1</sub> در مغز، اعصاب، عروق، کلیه و قلب وجود دارد و بیشتر اثرات شناخته شده Ang II از قبیل حفظ فشار خون

مربوط به اثر روی این گیرنده می‌باشد. گیرنده AT<sub>2</sub> به درستی شناسایی نشده است اما به نظر می‌رسد در رشد جنین و ترمیم بافت‌ها به خصوص بافت‌های سیستم قلبی - عروقی نقش داشته باشد. اکثر آنتاگونیست‌های سنتز شده مربوط به گیرنده AT<sub>1</sub> می‌باشند که به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:

۱ - آنتاگونیست‌های پپتیدی

۲ - آنتاگونیست‌های غیرپپتیدی

۱ - آنتاگونیست‌های پپتیدی: این گروه شامل زنجیره ۶ الی ۸ تایی از اسیدهای آمینه گوناگون می‌باشد. اسید آمینه اول در قدرت اتصال ترکیب به گیرنده اهمیت دارد. برای تولید این دسته می‌توان اسید آمینه هشتم که فنیل آلانین می‌باشد را حذف نمود و یا زنجیره آروماتیک آن را با زنجیره آلیفاتیک جابجا نمود.

۲ - آنتاگونیست‌های غیرپپتیدی: این گروه ساختارهای گوناگونی دارند اما می‌توان ساختار آن‌ها را در سه قسمت بررسی نمود:

الف - گروه اسیدی

ب - رابط آروماتیک

ج - حلقه

الف - گروه اسیدی: در این محل نیاز به گروه‌های اسیدی لیوفیل می‌باشد تا ترکیب اثر مناسبی داشته باشد. از نظر فضایی این گروه اسیدی در محل اورتو می‌باشد و در صفحه حلقه فنیل قرار می‌گیرد. به علاوه این محل روی خوراکی بودن ترکیب نیز اثر می‌گذارد.

ب - رابط آروماتیک: پس از محل اسیدی نیاز به دو حلقه آروماتیک است که می‌توانند بدون فاصله یا با یک، دو و یا سه اتم فاصله از هم قرار گرفته باشند. این دو حلقه عمود بر هم می‌باشند و گروه رابط در صفحه حلقه مرکزی می‌باشد.

ج - حلقه: پس از رابط آروماتیک قسمت حلقه قرار دارد که این محل پیوندهای هیدروژنی و لیوفیل با گیرنده برقرار می‌نماید.

در حال حاضر سعی برای ساخت ترکیب‌هایی با قدرت بیشتر و فارماکوکینتیک مناسب‌تر ادامه دارد تا بتوان ترکیب‌هایی با ویژگی‌های مورد نظر سنتز نمود.

در بدن انسان سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS) نقش مهمی در تنظیم فشار خون و الکترولیت‌ها ایفا می‌نماید. عملکرد این سیستم به این گونه است که با کاهش میزان GFR از کلیه‌ها ماده‌ای به نام رنین ترشح می‌گردد و آنژیوتانسینوزن که یک پپتید موجود در جریان خون می‌باشد را به آنژیوتانسین

I (Ang II) تبدیل می‌نماید، این ماده نیز توسط آنزیم مبدل کننده آنژیوتانسین (ACE) به آنژیوتانسین II (Ang II) تبدیل می‌شود. این ماده که یک منقبض کننده قوی عروق است سبب افزایش یافتن فشار خون می‌گردد. بنابراین برای کاهش فشار خون باید به نحوی از تولید Ang II جلوگیری نمود. در این آبشار آنزیمی اگر آنزیم ACE را مهار نماییم، دیگر Ang II به وجود نمی‌آید و عروق منقبض نمی‌گردند، اما این آنزیم مسئول تخریب برادی‌کینین نیز می‌باشد. بنابراین مهار کردن آن سبب افزایش برادی‌کینین و بروز عوارضی مانند سرفه خشک و آنژیوادم می‌گردد<sup>(۱،۲)</sup>. برای اجتناب از این عوارض سعی شده است تا اثر Ang II را در سطح گیرنده آن آنتاگونیزه نمایند.

Ang II یک اکتاپپتید می‌باشد که دو گیرنده اصلی به نام‌های AT<sub>1</sub> و AT<sub>2</sub> دارد. گیرنده AT<sub>1</sub> متصل به G پروتئین (G-coupled protein) می‌باشد و در مغز، اعصاب، عروق، کلیه، کبد، آدرنال و قلب وجود دارد و بیشتر اثرات شناخته شده Ang II از قبیل حفظ فشار خون مربوط به این گیرنده است<sup>(۱،۴)</sup>. این گیرنده از نظر ساختاری به تغییرات در ناحیه ۳ بین غشایی بسیار حساس است (شکل ۱)<sup>(۵)</sup>.

گیرنده AT<sub>2</sub> نیز به درستی شناسایی نشده است اما به نظر می‌رسد در رشد جنین و ترمیم بافت‌ها، به خصوص بافت‌های سیستم قلبی - عروقی نقش داشته باشد<sup>(۱،۴)</sup>.

اکثر آنتاگونیست‌های سنتز شده تا به امروز مربوط به گیرنده AT<sub>1</sub> می‌باشند که به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:

ضروری می‌باشد به علاوه فاصله آن نیز با تیروزین (اسید آمینه چهارم) برای اتصال به اسید آمینه و یا فاصله آن با اسید آمینه تیروزین سبب از بین رفتن تمایل ترکیب برای اتصال به گیرنده می‌شود<sup>(۸)</sup>.

اسید آمینه چهارم تیروزین می‌باشد. بر اساس فرضیه‌ای حول این اسید آمینه باید چرخشی روی دهد تا ترکیب بتواند به‌طور موثر به گیرنده AT<sub>1</sub> بچسبد. اگر این چرخش روی ندهد ترکیب به درستی به گیرنده اتصال نمی‌یابد. بنابراین می‌توان با تغییر روی آن سبب بروز اثر آنتاگونیستی شد. البته باید ذکر نمود استخلاف‌گذاری در حد متیل باعث تغییر اثر نمی‌گردد<sup>(۴، ۷، ۸)</sup>.

اسید آمینه هفتم می‌تواند پرولین، پرولین آمید و یا گروه مشابه آن‌ها مانند N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- باشد. با قرار دادن این عوامل گروه‌های -NH<sub>2</sub> و یا -COOH در

## ۱- آنتاگونیست‌های پپتیدی

### ۲- آنتاگونیست‌های غیرپپتیدی

حال در ادامه در مورد این دو گروه بحث خواهد شد.

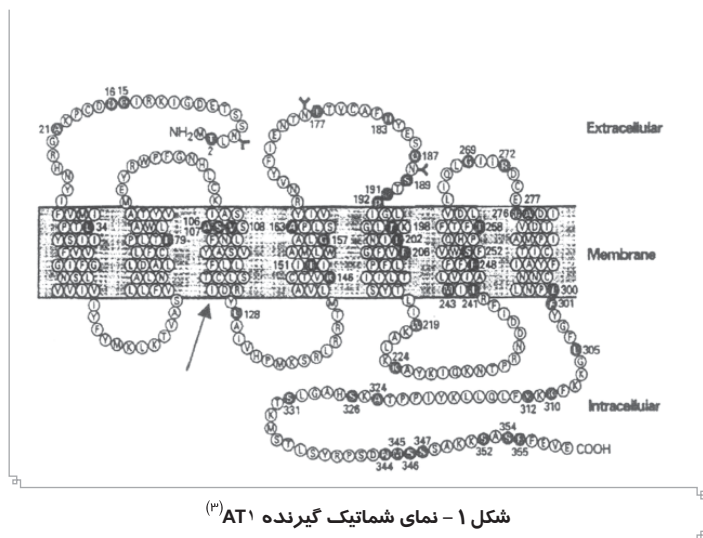
## ۱- آنتاگونیست‌های پپتیدی

Ang II یک اکتاپپتید است که در شکل ۲ نشان داده شده است<sup>(۶)</sup>.

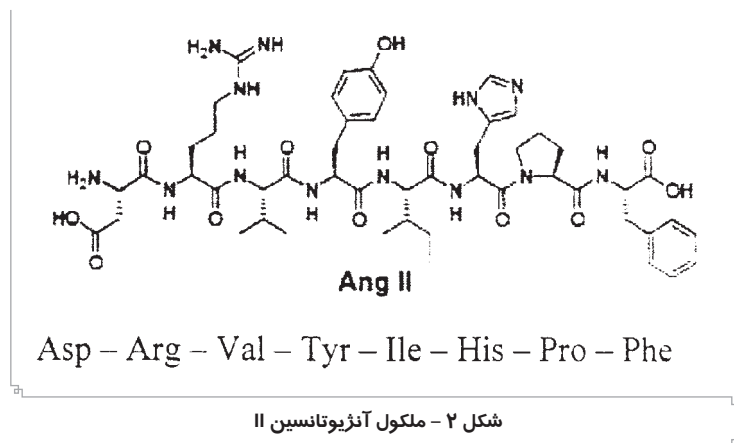
به‌طور کلاسیک آنتاگونیست‌های سنتز شده در این دسته از تغییر روی اسید آمینه ۸ و ۴ ملکول Ang II به‌دست آمده‌اند. در زیر در مورد تک تک اسیدهای آمینه مهم و تغییرهای ممکن در مورد آن‌ها صحبت خواهد شد.

اسید آمینه اول اسپارتیک اسید می‌باشد که اگر با سارکوزین جابجا گردد تمایل ترکیب به گیرنده بیشتر می‌شود<sup>(۷، ۸)</sup>.

اسید آمینه دوم آرژینین است که وجود آن

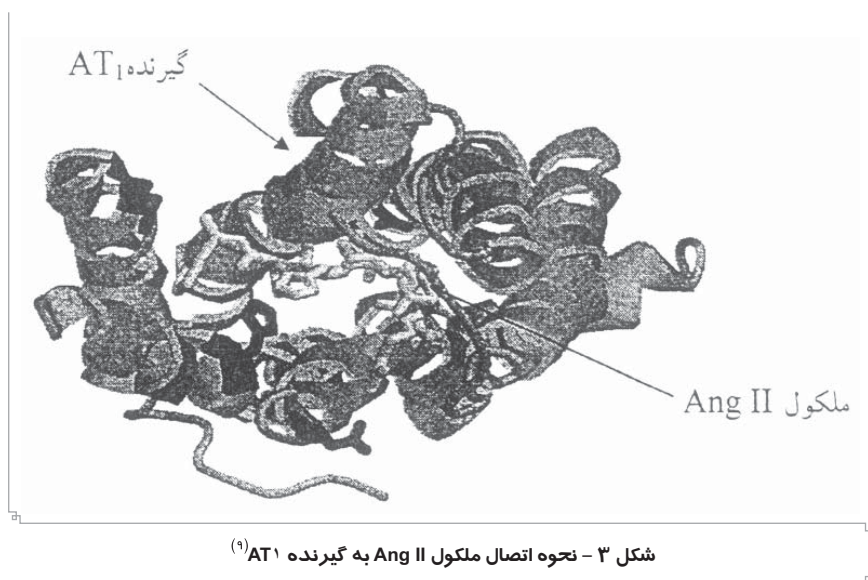


شکل ۱- نمای شماتیک گیرنده AT<sub>1</sub><sup>(۳)</sup>



اثر آگونیستی می‌گردد و حذف آن و یا جابجایی زنجیر آروماتیک این اسید آمینه با زنجیر آلیفاتیک سبب بروز اثر آنتاگونیستی می‌شود(۸). در شکل ۳ نحوه اتصال ملکول Ang II به گیرنده AT<sub>1</sub> نشان داده شده است.

انتهای زنجیره قرار می‌گیرند که احتمالاً اتم‌های آن‌ها در پیوند هیدروژنی با گیرنده شرکت می‌نمایند و خود اسکلت پیرولین نیز پیوند هیدروفوبیک با گیرنده می‌دهد(۸). اسید آمینه هشتم فنیل‌آلانین است که سبب بروز



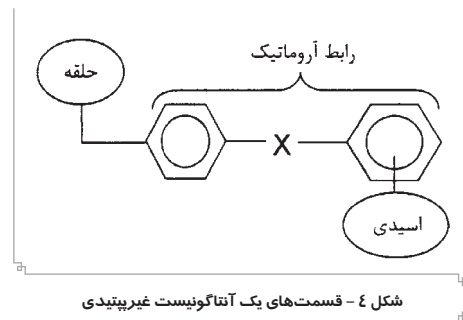
## ۲- آنتاگونیست‌های غیرپیتیدی

ترکیب‌های گوناگونی در این گروه قرار می‌گیرند اما می‌توان یک ساختار کلی برای آن‌ها پیشنهاد نمود. یک آنتاگونیست غیرپیتیدی دارای قسمت‌های زیر می‌باشد (شکل ۴):

الف - قسمت رابط اسیدی

ب - قسمت رابط آروماتیک

ج - قسمت حلقه

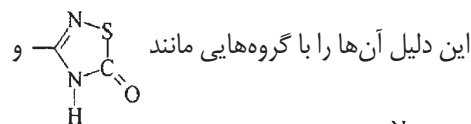


### الف - قسمت اسیدی

در این محل گروه‌های گوناگون قرار داده‌اند که از نظر تغییر قدرت به صورت زیر هستند:  
گروه‌های  $-SO_2NHC(CH_3)_3$  و  $-SO_2NH_2$ ،  $-CN$  (اسید سولفونامید) سبب کاهش اثر می‌شوند<sup>(۱۰، ۱۲)</sup>.

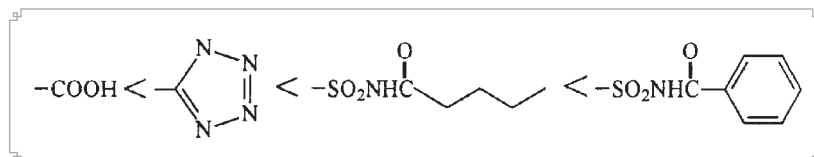
گروه‌های اسیدی قدرت را افزایش می‌دهند که ترتیب به صورت زیر می‌باشد<sup>(۱۰، ۱۲)</sup>.

این گروه‌ها در pH بدن یونیزه شده و با محلی در گیرنده  $AT_1$  که بار مثبت دارد پیوند برقرار می‌کنند. اگر ترکیب یونیزه نشود به گیرنده  $AT_2$  تمایل می‌یابد. در بین این گروه‌ها نیز همان طور که دیده می‌شود گروه‌های اسیدی لیپوفیل اثربخشی بهتری دارند. حلقه تترازول از گروه کربوکسیل لیپوفیل تر است و به این دلیل اثر قوی‌تری دارد اما به دلیل گلوکورونیده شدن نیمه عمر آن پایین است. به علاوه حلقه تترازول و گروه کربوکسیل به دلیل قطبی بودن فراهمی زیستی مناسبی ندارند به

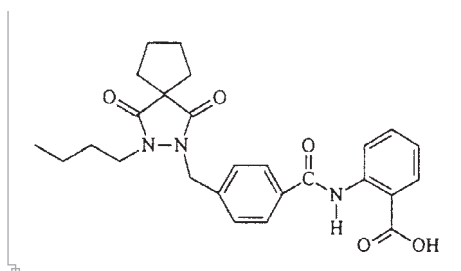


جایگزین نمودند که اسیدی و لیپوفیل می‌باشند<sup>(۱۱)</sup>.

پس در این خانواده برای بروز اثر نیاز به یک گروه اسیدی لیپوفیل در یک سمت ملکول می‌باشد که به طور معمول به حلقه فنیل قسمت رابط آروماتیک متصل می‌شود و از نظر فضایی این گروه اسیدی در صفحه حلقه فنیل قرار می‌گیرد و در صورت امکان با آن رزونانس می‌دهد<sup>(۱۳)</sup>. این گروه اسیدی اگر در محل پارا حلقه فنیل باشد ترکیب بی‌اثر خواهد بود و در موقعیت متا اثر بیشتر از پارا و کمتر از

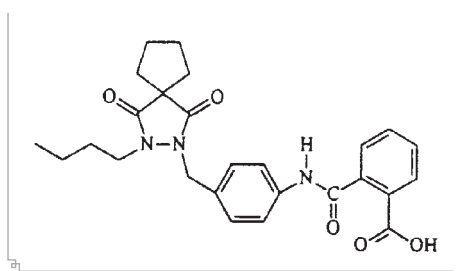


قرار دادن گروه کربونیل بین دو حلقه مشابه حالت بدون فاصله است (۱۳).  
در صورتی که رابط امید باشد، پوتنسی نسبت به حالتی که رابط یک اتم باشد قدری بیشتر می‌شود ولی به دلیل تشکیل پیوند هیدروژنی درون ملکولی بین NH امید و گروه اسیدی، دو حلقه در یک صفحه قرار می‌گیرند که سبب می‌گردد پوتنسی به اندازه حالت امید معکوس نباشد (شکل ۶) (۱۳).



شکل ۶ - آمید به‌عنوان رابط آروماتیک

در بین گروه‌ها بیشترین پوتنسی با امید معکوس دیده می‌شود که در این محل ممکن است گروه کربونیل در پیوند هیدروژنی با گیرنده شرکت نماید (شکل ۷) (۱۳).

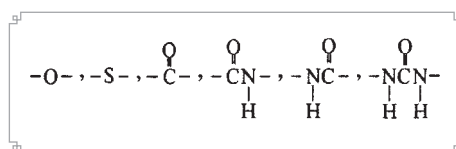


شکل ۷ - آمید معکوس به‌عنوان رابط آروماتیک

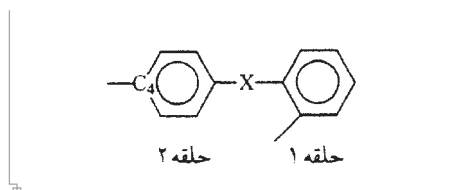
موقعیت اورتو می‌باشد و بیشترین اثر زمانی است که گروه اسیدی در موقعیت اورتو باشد. به علاوه با قرار گرفتن گروه اسیدی در موقعیت اورتو ترکیب خوراکی نیز به‌دست می‌آید (۱۰).

### ب - رابط آروماتیک

پس از محل اسیدی به یک ساختار حاوی دو حلقه آروماتیک نیاز داریم که دو حلقه می‌توانند بدون فاصله و یا با یک، دو و سه اتم فاصله از هم قرار گرفته باشند. این اتم‌های رابط عبارتند از:



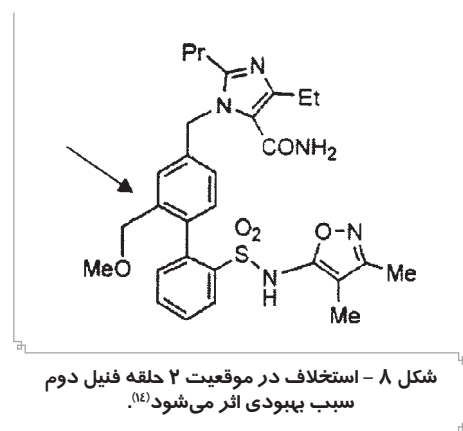
این دو حلقه (حلقه ۱ و ۲ شکل ۵) در اکثر موارد عمود بر هم می‌باشند و گروه رابط (X) در صفحه حلقه ۲ است (۱۰، ۱۳).



شکل ۵ - شکل شماتیک دو حلقه رابط آروماتیک

اگر بین دو حلقه فاصله‌ای نباشد سیستم بی‌فیل می‌شود که خوراکی می‌گردد ولی پوتنسی آن قدری کاهش می‌یابد (۱۰).

قرار دادن استخلاف در موقعیت ۲ حلقه فنیل دوم سبب بهبودی اثر می‌شود که از نظر قدرت، استخلاف‌ها به صورت زیر هستند (شکل ۸):  
متیل < متوکسی‌متیل < اتوکسی‌متیل

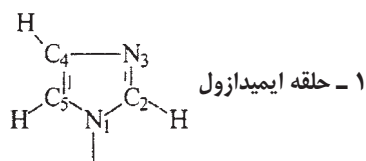
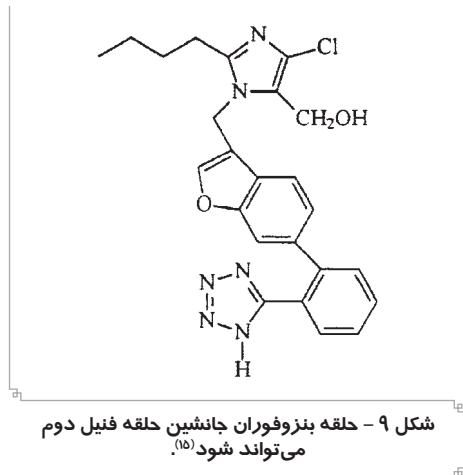


در موقعیت ۲ گروه هیدروکسی‌متیل سبب کاهش شدید پوتنسی می‌گردد پس این موقعیت در اتصال هیدروفوبیک با گیرنده نقش دارد.<sup>(۱۴)</sup> به جای حلقه فنیل دوم می‌توان حلقه بنزوفوران نیز قرار داد (شکل ۹)<sup>(۱۵)</sup>.

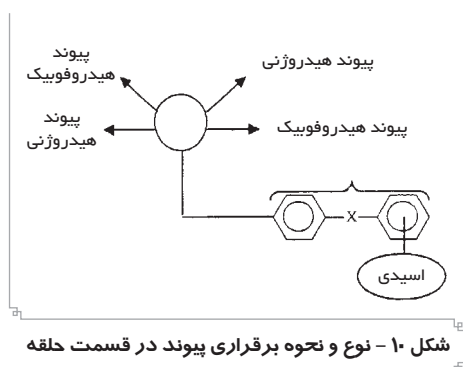
### ج - حلقه

ترکیبی که در این محل قرار می‌گیرد باید توانایی برقرار نمودن پیوندهای گوناگونی را داشته باشد که در شکل ۱۰ مکان و نوع این پیوندها نشان داده شده است.

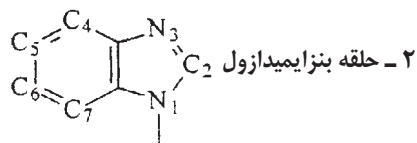
تا به حال ترکیب‌های گوناگونی در این محل قرار گرفته است که در زیر در مورد پرکاربردترین آن‌ها بحث می‌شود.



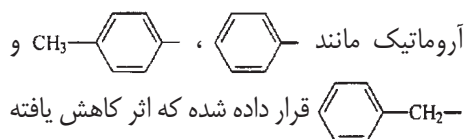
این حلقه از طریق  $N_1$  به موقعیت ۴ حلقه آروماتیک متصل می‌شود. در موقعیت ۲ حلقه نیاز به یک زنجیره لیپوفیل است تا با محل لیپوفیل گیرنده اتصال برقرار نماید. در این محل گروه‌های



هیدروژنی وجود دارد که اگر به میزان ۲ اتم کربن با حلقه فاصله داشته باشد اثر بهینه می‌گردد. در این محل  $C_2H_5OH$  بهترین اثر را دارد. به علاوه گروه‌های  $-CH_2OH$ ،  $-CH_2OCH_3$ ، کربونیل و یا آمیدی نیز می‌توان قرار داد که  $-CH_2OH$  قدری قوی‌تر از  $-CH_2OCH_3$  می‌باشد (شکل ۱۱) (۱۵). اگر به جای حلقه ایمیدازول حلقه تریازول باشد استخلاف حاوی بنزیل تیو در روی کربن ۵ اثر را بیشتر می‌نماید. به علاوه وجود گروه کربوکسیل در موقعیت اورتو بنزیل نیز سبب افزایش پوتنسی می‌گردد و دلیل آن این گونه توجیه می‌شود که کربوکسیل با محلی در گیرنده اتصال برقرار می‌نماید (شکل ۱۲) (۱۷).



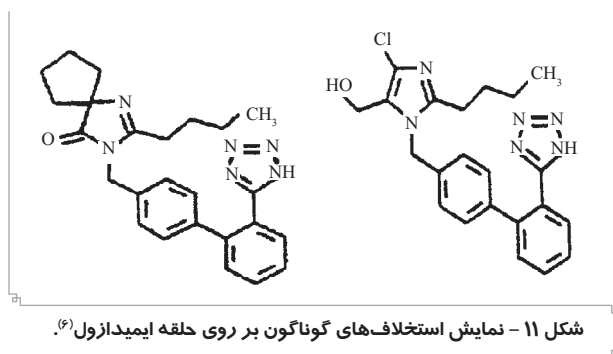
در این حلقه موقعیت ۲ و ۳ مشابه حلقه ایمیدازول است. در موقعیت ۵ گروه‌هایی مانند  $-NH_2$ ،  $-NO_2$



است. در مورد زنجیره هیدروکربنی نیز با کوتاه‌تر و یا بلندتر شدن از  $n$ - بوتیل اثر کاهش می‌یابد. به علاوه قرار دادن هترواتم در زنجیره سبب کاهش اثر می‌گردد. پس در این موقعیت زنجیره  $n$ - بوتیل مناسب‌ترین حالت است. موقعیت ۳ حلقه ایمیدازول پیوند هیدروژنی با گیرنده برقرار می‌نماید پس هترواتم‌هایی که این توانایی را داشته باشند مانند اکسیژن می‌توانند در اینجا به کار بروند. در موقعیت ۴ نیاز به یک گروه لیوفیل حجیم است. در این محل هالوژن‌ها و هیدروکربن‌ها را به کار برده‌اند. در بین گروه‌های گوناگون گروه سیکلوپنتیل اثر مناسب‌تری نسبت به دیگر انواع ساختارهای هیدروکربنی داشته و در بین هالوژن‌ها نیز رابطه زیر برقرار بوده است (۱۰، ۱۶).

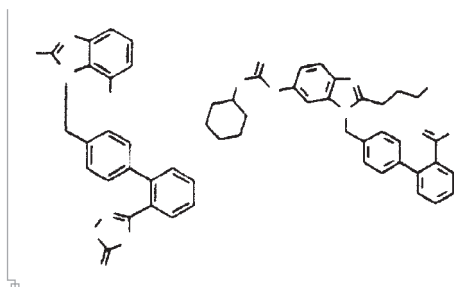


در موقعیت ۵ نیاز به گروه پذیرنده پیوند



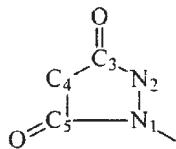


در موقعیت ۶ گروه لیپوفیل با توانایی پذیرش پیوند H مانند آسیل اوره و در موقعیت ۷ گروه کربوکسیل قدرت ترکیب را افزایش می‌دهند (شکل ۱۴) (۱۷). می‌توان این حلقه را با حلقه‌های مشابه نیز جایجا نمود (شکل ۱۵) (۱۸).

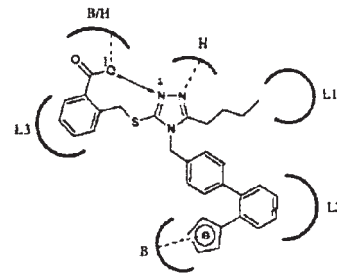


شکل ۱۴ - ترکیب‌های حاوی گروه‌های آسیل اوره و کربوکسیل در موقعیت‌های ۶ و ۷ (۱۷).

### ۳ - حلقه پیرازولیدین - ۳ و ۵ - دی‌ان

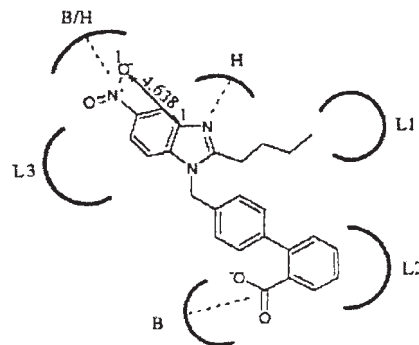


در این حلقه نیز موقعیت ۲ مشابه حلقه ایمیدازول است ولی زنجیره n- پروپیل بهتر از n- بوتیل می‌باشد. در موقعیت ۳ گروه کربونیل با گیرنده اتصال هیدروژنی برقرار می‌نماید. در موقعیت ۴ نیز به یک گروه لیپوفیل حجیم نیاز است. در موقعیت ۵ گروه کربونیل از نظر فاصله برای پیوند هیدروژنی در فاصله بهینه نیست (۱۲).



شکل ۱۲ - نحوه برقراری پیوند ترکیب حاوی استخلاف بنزیل تیو با گیرنده (۱۷).

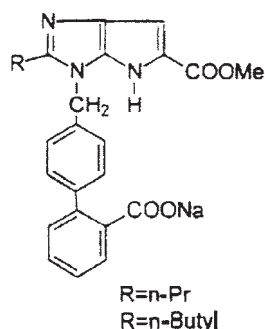
و COOH- اثر را افزایش می‌دهند که به نظر می‌رسد با گروهی در گیرنده اتصال برقرار می‌نمایند. این اتصال از نوع یونی یا هیدروژنی می‌باشد. در بین این استخلاف‌ها بیشترین اثر با NO<sub>2</sub>- دیده شده است. این گونه تصور می‌شود که گروه اسیدی موقعیت اورتوتریازول حاوی استخلاف تیوبنزیل نیز با مکان مشابهی در گیرنده اتصال برقرار می‌نماید (شکل ۱۳) (۱۷).



شکل ۱۳ - نحوه برقراری پیوند بین استخلاف موقعیت ۵ با گیرنده (۱۷).

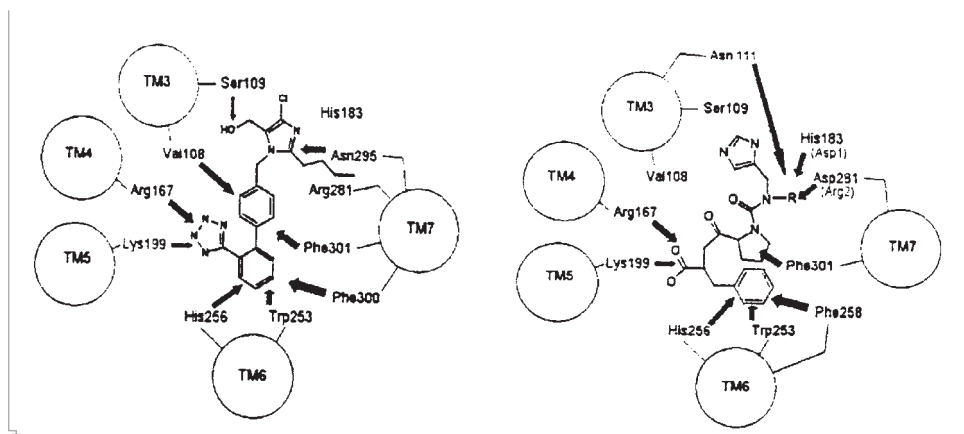
در پایان باید ذکر نمود اگرچه نحوه اتصال آنتاگونیست‌های پپتیدی و غیرپپتیدی به گیرنده متفاوت است. اما می‌توان گفت که گروه اسیدی انواع غیرپپتیدی مشابه فنول اسید آمینه تیروزین و یا کربوکسیلات آسپارتیک اسید است که پیوند یونی یا هیدروژنی با گیرنده می‌دهند، حلقه ایمیدازول انواع غیرپپتیدی نیز مشابه حلقه ایمیدازول اسید آمینه هیستیدین و زنجیره هیدروکربنی نیز مشابه زنجیره هیدروکربنی ایزولوسین می‌باشد (شکل ۱۶) (۱۸، ۱۹).

در حال حاضر سعی برای ساخت ترکیب‌های با قدرت بیشتر و اثر مناسب ادامه دارد تا بتوان ترکیب‌هایی با ویژگی‌های مورد نظر سنتز نمود.



شکل ۱۵ - این ترکیب در موقعیت ۵، هم پیوند هیدروژنی موقعیت ۶ حلقه بنزایمیدازول را می‌تواند بدهد و هم مشابه کربوکسیل موقعیت ۷ باشد (۱۸).

به علاوه در این گروه ترکیب‌های غیرپپتیدی با افزایش سطح ملکول (MSA) قدرت ترکیب افزایش می‌یابد (۱۷).



شکل ۱۶ - شکل شماتیک نحوه اتصال آنتاگونیست غیرپپتیدی (لوزارتان) و ملکول Ang II به گیرنده AT<sub>1</sub> (۱۹).

منابع

1. Williams D. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2002: 546-550.
2. Burnier M. Brunner H. R. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet. 2000; 355: 9204.
3. Hong J. Differential Structural Requirements for Specific Binding of Nonpeptide and Peptide Antagonists to the At, Angiotensin Receptor. J Biol Chem. 1994; 269: 16533-16536.
4. Rosenstro U. New Selective AT2 Receptor Ligands Encompassing a C-Turn Mimetic Replacing the Amino Acid Residues 4-5 of Angiotensin II Act as Agonists. J Med Chem. 2005; 48: 4009-4024.
5. Schambye HT. Differentiation between binding sites for angiotensin II and nonpeptide antagonists on the angiotensin II type 1 receptors. Proc Natl Acad Sci. 1994; 91: 7046-7050.
6. Rosenstro U. Synthesis and AT2 receptor binding properties of angiotensin II analogues. J Peptide Res. 2004; 64: 194-201.
7. Matsoukas JM. The Design and Synthesis of a Potent Angiotensin II Cyclic Analogue Confirms the Ring Cluster Receptor Conformation of the Hormone Angiotensin II, Bioorg. Med Chem. 2000; 8: 1-10.
8. Bovy P. Structure Activity Relationships for the Carboxy-Terminus Truncated Analogues of Angiotensin II, a New Class of Angiotensin II Antagonists. J Med Chem. 1990; 33: 1477-1482.
9. home.pacific.net.au
10. Carini D. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists: The Discovery of a Series of N(Biphenylmethyl) imidazoles as Potent, Orally Active Antihypertensives. J Med Chem. 1991; 34: 2525-2547.
11. Kohara Y. Synthesis and Angiotensin II Receptor Antagonistic Activities of Benzimidazole Derivatives Bearing Acidic Heterocycles as Novel Tetrazole Bioisosteres. J Med Chem. 1996; 39: 5228-5235.
12. Bourdonnec B. Synthesis and Pharmacological Evaluation of New Pyrazolidine-3,5-diones as AT1 Angiotensin II Receptor Antagonists. J Med Chem. 2000; 43: 2685-2697.
13. Cauvin C. Pyrazolidine-3,5-di-one angiotensin-II receptor antagonists. Acta Cryst. 2001; 57: 1330-1332.
14. Tellew JE. Discovery of 40-[[Imidazol-1-yl)methyl] biphenyl-2-sulfonamides as Dual Endothelin/Angiotensin II Receptor Antagonists, Bioorg. Med Chem Lett. 2003; 13: 1093-1096.
15. Yoo S. The Conformation and Activity Relationship of Benzofuran Type of Angiotensin II Receptor Antagonists, Bioorg. Med Chem. 2000; 8: 2311-2316.
16. Carini D. EP0253310A2.
17. Bali A. Design, synthesis, and evaluation of novel substituted benzimidazole compounds as angiotensin II receptor antagonists Bioorg. Med Chem Lett. 2005; 15: 3962-3965.
18. Akhavan MM. Synthesis and antagonistic activity of four new 2-alkyl-N-biphenyl fused imidazoles on angiotensin II receptors, Il Farmaco, 2003; 58: 1193-1199.
19. Datar A. A 3D-QSAR of Angiotensin II (AT1) Receptor Antagonists Based on Receptor Surface Analysis. J Chem Inf Comput Sci. 2004; 44(1): 210-220.

