

# NEPEPTIDICKÍ ANGIOTENZÍN II RECEPTOR ANTAGONISTI - POTENCIÁLNE LIEČIVÁ HYPERTENZIE

ANGELIKA LÁSIKOVÁ<sup>a</sup>, DANIEL VÉGH<sup>a</sup>  
a VENDELÍN ŠMAHOVSKÝ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Katedra organickej chémie, Chemickotechnologická fakulta STU, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovenská republika, <sup>b</sup>Výskumný ústav liečiv, Horná 36, Modra, Bratislava, Slovenská republika

Došlo dňa 18.II.1997

## Obsah

1. Úvod
2. Renín-angiotenzínový systém
3. AT<sub>1</sub> selektívni AII receptor-antagonisti
  - 3.1. Losartan
  - 3.2. Eprosartan
  - 3.3. AII receptor-antagonisti so 4,5-anelovaným imidazolom v časti A
  - 3.4. Imidazo[4,5-*b*]pyridínoví AII receptor-antagonisti
  - 3.5. AII antagonisti s anelovaným päťčlánkovým kruhom
  - 3.6. AII antagonisti so 6-člennými kruhmi
    - 3.6.1. Pyrido[2,3-*d*]pyridínoví AII antagonisti
    - 3.6.2. Triazolopyrimidínoví AII antagonisti
  - 3.7. Modifikácie na B časti Losartanu (zmeny pripojenia štruktúry BPT)
    - 3.7.1. Oxymetylénové spojenie medzi bifenylovou a heterocyklickou časťou
    - 3.7.2. Aminometylénové spojenie medzi BPT a heterocyklickou časťou
    - 3.7.3. Zámena fenylvého kruhu za heterocyklus v BPT časti
4. AT<sub>2</sub> selektívni AII receptor-antagonisti
5. Rovnovážni (AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub>) antagonisti
6. Záver

## 1. Úvod

V poslednej dekáde vývoj nových antihypertenzívnych

terapeutík je zameraný na špecifickú inhibíciu Renín-angiotenzínového systému na úrovni receptorov angiotenzínu II (cit. <sup>1</sup>). Tieto potenciálne liečivá majú viaceré výhody oproti dosiaľ používaným peptidickým AII receptor-antagonistom (ako napr. saralasin). Peptidickí antagonisti inhibujú akciu angiotenzínu II konkurenčným viazaním sa na receptor podobne ako nepeptidickí, ich nevýhodou je však krátka životnosť, slabá orálna biopoužiteľnosť a parciálna agonistická aktivita. Súčasní nepetidickí AII receptor-antagonisti sú vysoko účinné, orálne aktívne, potenciálne liečivá ľudskej hypertenzie s minimálnymi vedľajšími účinkami. Ich prototypom je Losartan (DUP 753 alebo MK-954; obchodný názov COZAAR®) predstaviteľ firmy DuPont.

Tento článok je prehľadom základných štruktúr a štruktúrálnu-aktívnych vzťahov potenciálnych antihypertenzív, ktoré patria v tejto skupine medzi najúčinnšie a sú v súčasnosti minimálne v II. fáze klinických testov.

## 2. Renín-angiotenzínový systém

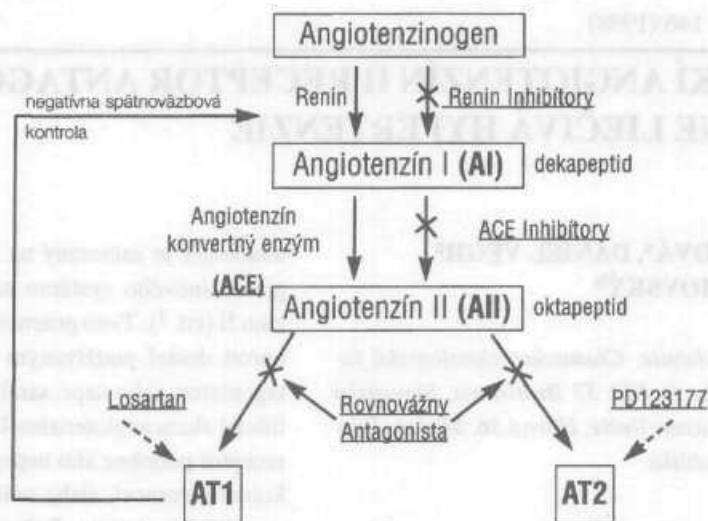
Renín-angiotenzínový systém (RAS) (obr. 1) je známy ako kľúčový element v regulácii krvného tlaku.

Prvým stupňom RAS je produkcia biologicky inaktívneho decapeptidu angiotenzínu (AI) štiepením angiotenzinogénu renínom. V druhom stupni je AI konvertovaný na oktapeptidický angiotenzín II (AII) (pozri obr. 1) angiotenzín - konvertujúcim enzýmom (ACE). Aktívny hormón AII má viaceré biochemických účinkov, okrem iného spôsobuje vazokonstrikciu (zúženie ciev) a je hlavným regulátorom krvného tlaku u cicavcov.

V súčasnosti sú známe dva majoritné podtypy AII receptora označované ako AT<sub>1</sub> a AT<sub>2</sub>.

RAS sa inhibuje na viacerých stupňoch:

1. Renínové inhibitory<sup>2</sup> - blokujú štiepenie angiotenzinogénu na AI
2. ACE inhibitory<sup>3</sup> - blokujú produkciu AII z AI (enalapril, kaptopril). Sú veľmi účinné pri liečbe ľudskej hypertenzie. Ich nevýhodou je, že ACE štiepi aj množstvo ďalších biologicky dôležitých peptidov a blokácia nie je špecifická.

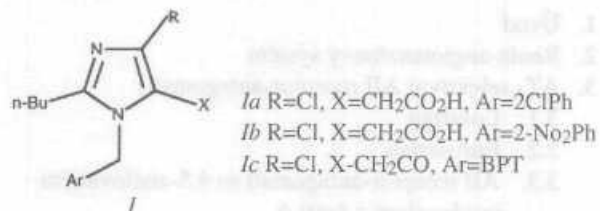


Vazokonstrikcia  
 Uvoľňovanie aldosterónu  
 Uvoľňovanie adrenal-katecholamínu  
 Reabsorpcia nadobličkového sodíka  
 Sekrécia vazopresínu, atd.

Možné úlohy v:  
 Nadobličkovej funkcii  
 Raste  
 Hojení rán

Obr. 1. Renín-angiotenzínový systém: Ciele účinku

3. AII receptor-antagonisti<sup>4</sup> - špecifická inhibícia terminálneho stupňa v RAS. Inhibícia nastáva na úrovni receptora AII.



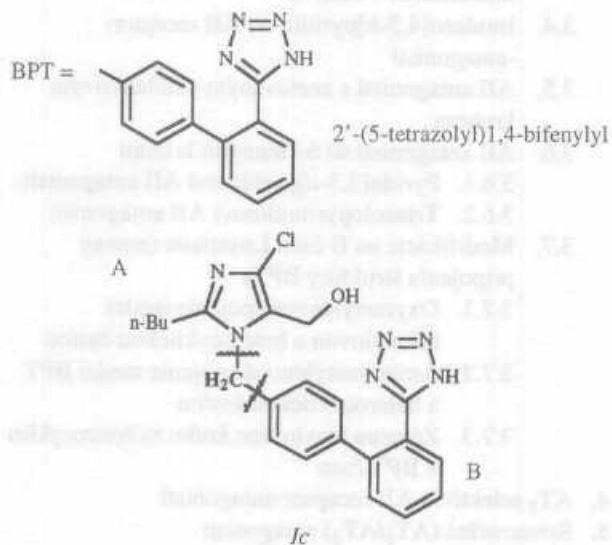
### 3. AT<sub>1</sub> selektívni AII receptor-antagonisti

#### 3.1.1. Losartan

Majoritne účinky AII na kardiovaskulárny, renálny a centrálny nervový systém sú blokovane selektívnymi antagonistami AT<sub>1</sub> receptora<sup>5</sup>.

Firma Takeda<sup>6</sup> v roku 1982 patentovala prvých nepeptidických angiotenzín II (AII) antagonistov typu (*Ia*, *b*), ktoré sa ukázali ako silní, selektívni a konkurenční AII receptor-antagonisti.

V priebehu niekoľkých rokov sa objavilo množstvo prác, v ktorých sa snažili vyvinúť nepeptidických AII antagonistov na báze rôznych N-heterocyklických systémov. Firma DuPont sa podarilo pripraviť v roku 1992 sériu zlúčenín, kde k imidazolu (časť A) pripojila 2'-(5-tetrazoly)-1,4-bifenylovú časť (BPT) (časť B), čo viedlo k vývoju Losartanu (*Ic*), (firemný názov - DUP753), lieková forma - Cozaar®<sup>7</sup>. Losartan sa stal prototypom novej skupiny účinných, orálne aktívnych, nepeptidických AII receptorových antagonistov<sup>8</sup>.



Všeobecne všetkých antagonistov, ktorí boli odvodom od Losartanu môžeme rozdeliť na časť A, ktorú predstavuje dusikátý heterocyklus a časť B, ktorú predstavuje 2'-(5-tetrazolyl)-1,4-bifenylyl. Tieto dve časti sú spojené vždy mostíkom a vo väčšine prípadov je to -CH<sub>2</sub>-mostík.

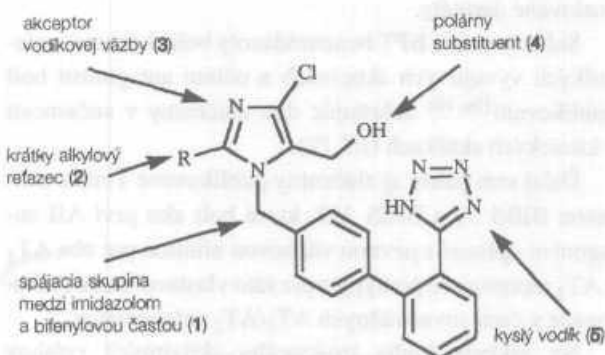
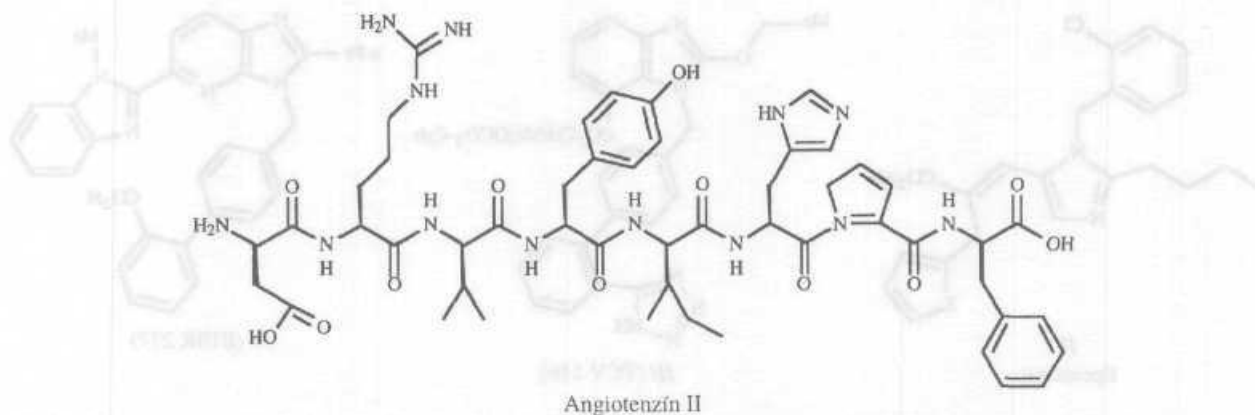


Schéma 1. Kritické štruktúrálnu-aktivitné vlastnosti Losartanu nevyhnutné pre väzbovú afinitu a antagonistické vlastnosti k AII receptoru

Prvá štúdia molekulových modelov fy DuPont v oblasti AII antagonistov vznikla z úvah ako zlepšiť účinnosť zlúčeniny *1a* produktu firmy Takeda. Použil sa Ferdinandjanov model AII konformácie ako vzor konformácie AII peptidu pri interakcii s AII - receptorom. Z peptidických štruktúrálnu-aktivitných vzťahov je známe, že C-koncový segment AII oktapeptidu je kritickou časťou pri interakcii s receptorom. Predpokladalo sa, že malá molekula (nepetidický antagonist) bude napodobňovať túto interakciu a práve preto sa bude podobať tejto časti AII peptidu. Imidazolová skupina zlúčeniny *1a* sa prekrývala s His<sup>6</sup> AU, lipofilická *n*-butylová skupina na imidazole v polohe 2 bola presne v prekryve s vedľajším reťazcom Ile<sup>5</sup> AII. Táto prekryvová hypotéza firmy DuPont navrhovala predĺženie zlúčeniny v polohe *para* ďalším fenylovým jadrom, čo by viedlo k prekryvu v oblasti Tyr<sup>4</sup> AII peptidu a mohla by sa zvýšiť účinnosť. Tento predpoklad bol správny a nakoniec viedol až k vývoju Losartanu *1c*.

Na základe publikovaných analógov Losartanu (*1c*) sa dajú vyvodit' určité štruktúrálnu-aktivitné vlastnosti týchto

látok, ktoré sú nevyhnutné pre väzbovú afinitu a antagonistické vlastnosti k AII receptoru.

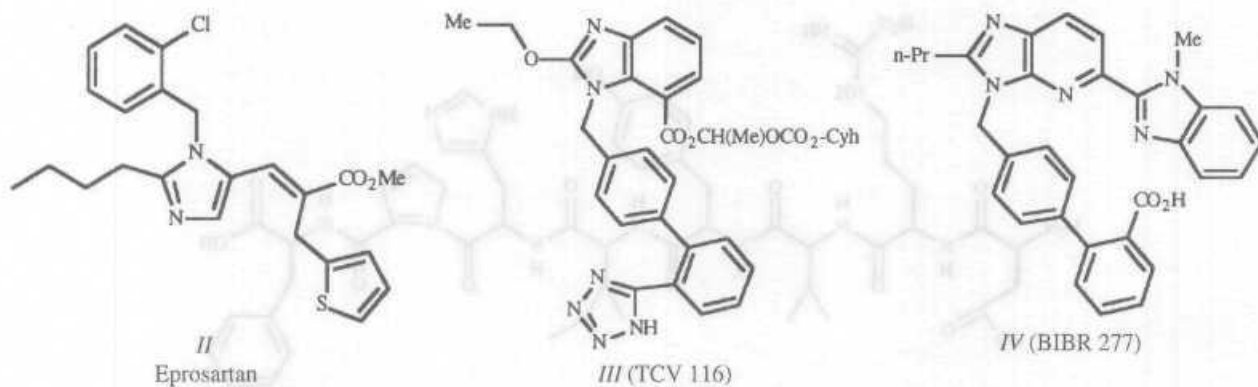
Je to päť kľúčových elementov (schéma 1):

1. 2'-(5-tetrazolyl)-1,4-bifenylová časť pripojená k imidazolovému heterocyklu cez dusík najčastejšie metylénovou skupinou, takéto zlúčeniny majú najlepšiu väzbovú afinitu a orálnu aktivitu,
2. krátky lipofilický alkylový reťazec v polohe 2 heterocyklu (3-5 atómov C do dĺžky),
3. bázičný dusík aktívny ako receptor vodíkovej väzby v polohe 3 heterocyklu,
4. polárny substituent v polohe 5 heterocyklu,
5. kyslý vodík v *orto* polohe na koncovom aromatickom kruhu, krotý je ionizovaný pri fyziologickom pH.

### 3.2. Eprosartan

Alternatívna hypotéza pre prekryv medzi AII peptidom a produktmi fy Takeda *1a*, *1b* bola navrhnutá fy Sk & F<sup>9</sup>. Tento model tiež zahŕňa rozsiahle vysvetlenie paralel medzi peptidom a antagonistom nepetidického charakteru, štruktúrálnu-aktivitné vzťahy, atď. Vychádzali tiež z Ferdinandjanovho modelu AII konformácie. Chlórbenzylový substituent v molekule (*1a*) umiestnili k priestorovému ekvivalentu Tyr<sup>4</sup> AII peptidu a butylová skupina v polohe 2 imidazolového jadra sa prekrývala s vedľajším reťazcom Ile<sup>5</sup> AII peptidu a 5-karboxymetylová skupina na imidazolovom jadre smerovala k C-koncovému segmentu AII. Na rozdiel od firmy DuPont nepredpokladali prekryv medzi His<sup>6</sup> AII peptidu a imidazolovým jadrom *1a*, *1b*.

Tento model navrhoval spresnenie štruktúry zlúčeniny k C-koncovému segmentu AII peptidu, ktoré by sa mohlo uskutočniť lepším vyplnením väzbového miesta pre vedľajší reťazec Phe<sup>8</sup> segmentu AII peptidu. Výsledkom tohto modelu je nová účinná látka Eprosartan (//, firemné ozna-



čenie - SK & F 108566), ktorá je 40 000 krát účinnejšia než *Ia*. Je klinicky skúšaným kandidátom firmy Smith Kline Beecham<sup>9</sup>.

Zo štúdií štruktúrálnu aktivitných vzťahov sa dajú vyvodit' určité zovšeobecnenia:

- zvýšenie väzbovej afinity sa pozorovalo predĺžením reťazca v polohe 5 imidazolu pripojením  $\alpha$ -benzylovej skupiny na 3-propenylesterový zvyšok,
- zvýšenie väzbovej afinity sa pozorovalo aj výmenou  $\alpha$ -benzylovej skupiny za  $\alpha$ -2-tienylmetylovú skupinu za vzniku //.

### 3.3. AII receptor-antagonisti so 4,5-anelovaným imidazolom v časti A

Pri vývoji Losartanu bol pripravený celý rad účinných AII receptor-antagonistov, kde na imidazolovom jadre v polohách C4 a C5 sa menila široká škála substituentov.

Osobitnú kapitolu tvoria takí AII antagonisti, ktorí majú v polohách 4,5 imidazolového jadra anelovaný aromatický alebo heteroaromatický kruh, z ktorých najdôležitejšie sú

substituované aryl (///, *IV*) a substituované pyridyl (*V*, *VI*) anelované deriváty.

Substituované BPT benzimidazoly boli skúmané v niekoľkých vývojových skupinách a účinní antagonisti boli publikovaní<sup>1 0a-10c</sup> zahrňujúc dve zlúčeniny v súčasnosti v klinických skúškach (///, *IV*).

Ďalej sem patria aj zlúčeniny publikované Tomae skupinou BIBS 39 a BIBS 222, ktoré boli ako prví AII antagonisti opísané s pevnou väzbovou afinitou pre oba AT<sub>1</sub> a AT<sub>2</sub> receptorové podtypy a pre túto vlastnosť budú diskutované v časti rovnovážnych AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub> antagonistov.

Na základe štúdia štruktúrálnu-aktivitných vzťahov môžeme definovať esenciálne štruktúrálnu prvky pre tento typ AII receptor-antagonistov (schéma 2).

1. Optimálna dĺžka reťazca v polohe 2 na imidazolovom jadre je 2-3 atómy (C, N, O, S). Rozvetvenie reťazca má za následok pokles účinnosti. Najvhodnejšou sa ukázala etoxy skupina.
2. Najvhodnejšou polohou pre karboxylovú skupinu je poloha 7.
3. Substituované aromatické jadro anelované na imidazol v polohách 4,5 k imidazolu.

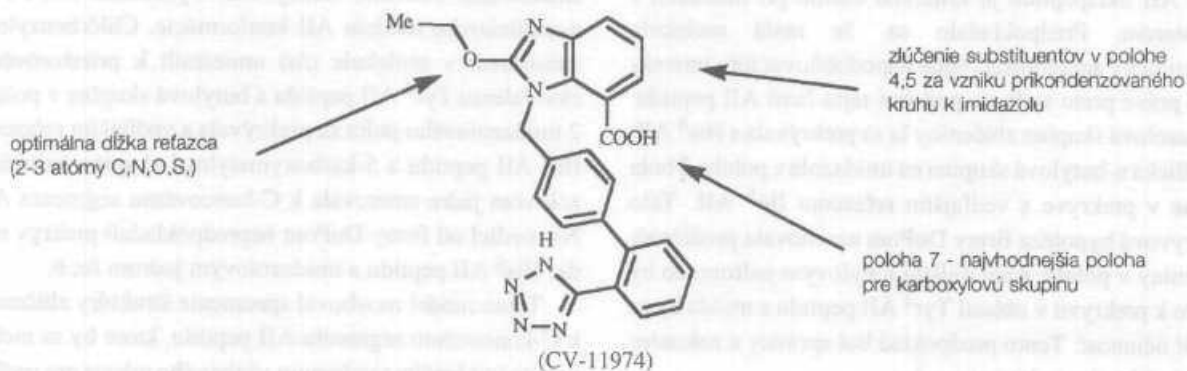
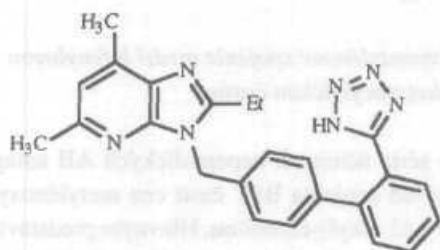


Schéma 2. Esenciálne štruktúrálnu prvky pre väzbovú afinitu a antagonistické vlastnosti k AII receptoru u AII receptor-antagonistov so 4,5-anelovaným imidazolom v časti A

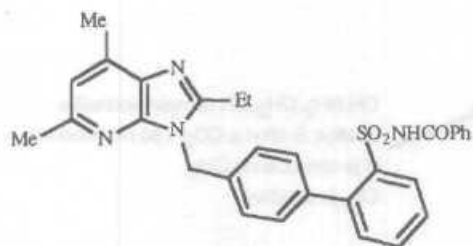
Interakcie týchto zlúčenín a AII receptora môžu byť charakterizované ako interakcie vodíkovej väzby zapríčinené N-v polohe 3 na imidazole, ako ionové interakcie spôsobené tetrazolovým kruhom a karboxylovou skupinou v polohe 7 a ako hydrofobické interakcie zapríčinené substituentom v polohe 2 na imidazole časť A a BPT časťou časť B.

### 3.4. Imidazo[4,5-*b*]pyridínoví AII receptor-antagonisti

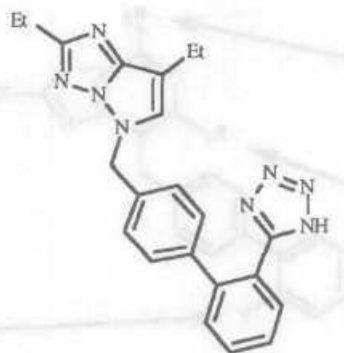
Po preskúmaní štruktúralno-aktivitných vzťahov imidazol obsahujúcich AII antagonistov<sup>8,10</sup> sa zistilo, že polárne skupiny schopné interakcie vodíkovej väzby v polohe 5 imidazolového jadra zvyšujú väzbovú afinitu derivátu. Pri kondenzovaní pyridinového jadra k imidazolovému kruhu v polohách 4,5, keď v polohe 5 imidazolového kruhu sa naviaže dusík pyridinového jadra, potom pyridinový dusík je schopný napodobit aktivitu vodíkovej väzby polárneho substituenta v polohe 5 imidazolového jadra<sup>10</sup>. Výsledkom tejto modifikácie sú účinní AII antagonisti. Je evidentné, že pyridinový N imidazopyridínu zvyšuje väzbovú afinitu, dôkazom čoho je aj zlúčenina *V* (L-158,809), ktorá je 20 krát viac účinná než štruktúralne podobné benzimidazolové analógy a má lepšiu väzbovú afinitu ako Losartan<sup>11</sup>.



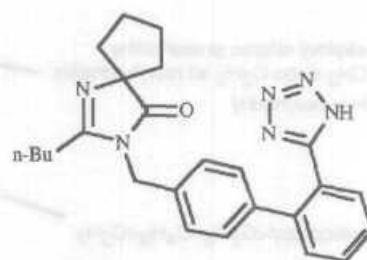
*V* (L-158,809)



*Va* (L-159,282, MK-996)



*VI* (YM 358)



*VII* (SR 47436)

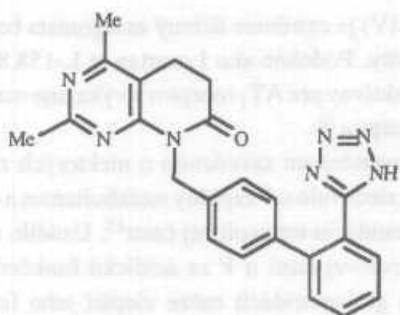
L-158,809 (*V*) je extrémne účinný antagonist bez agonistickej aktivity. Podobne ako Losartan aj L-158,809 (*V*) je vysoko selektívny pre AT<sub>1</sub> receptor a vykazuje malú afinitu pre AT<sub>2</sub> receptor<sup>12</sup>.

Po intravenóznom zavedení u niektorých zvieracích druhoch sa sledovalo u *V* rapídny metabolizmus a clearance cez glukuronidáciu tetrazolovej časti<sup>13</sup>. Usúdilo sa, že výmena tetrazolovej časti u *V* za acidickú funkčnú skupinu rezistentnú glukuronidácii môže zlepšiť jeho farmakologické vlastnosti. Uvažovalo sa o niekoľkých acidických funkčných skupinách zahrňujúcich acidické heterocykly. Na základe účinných izostérických vzťahov a s ohľadom na p*K*<sub>a</sub> sa vyseletovala acylsulfonamidická (SO<sub>2</sub>NHCOR) skupina ako účinná výmena za tetrazolovú časť. Táto výmena viedla k sérii účinných AII antagonistov<sup>14</sup> a niekoľko z nich vykazovalo lepšie farmakologické vlastnosti v porovnaní s ich tetrazolovými analógmi. Najvýznamnejším predstaviteľom tejto série je *Va* (MK 996 alebo L-159,282) - vysoko účinný AT<sub>1</sub> selektívny a orálne aktívny imidazo[4,5-*I*]pyridín bifenyľsulfoamid antagonist, ktorý bol v čase publikovania v II. fáze klinických testov pre liečbu hypertenzie.

### 3.5. AII antagonisti s anelovaným päťčlánkovým kruhom

Účinní AII antagonisti sa získali aj aneláciou päťčlánkových kruhov k imidazolovej časti, alebo pyrazolovej časti (variácia dvoch N heteroatómov v päťčlánkovom heterocykle), alebo pri kondenzovaní cez jeden uhlík ako spirozlúčeniny.

V tejto skupine AII antagonistov, sú dvaja klinickí kandidáti. Predstaviteľ japonskej firmy Yamanouchi's YM 358 (*VI*)<sup>15,16</sup> a predstaviteľ firmy Britol Myers Squibb and Sanofi/Sterling SR 474361 (Irbesartan, *VII*)<sup>17</sup>.



VIII

### 3.6. A II antagonisti so 6-člennými kruhmi

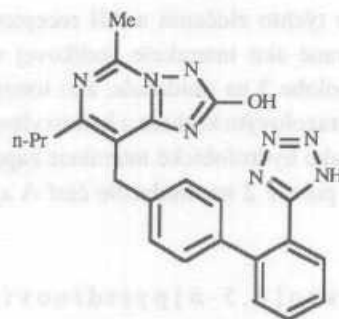
Účinní AII antagonisti boli tiež získaní výmenou imidazolovej skupiny Losartanu za 6-článkový heterocyklus alebo ako jeho anelované analógy.

#### 3.6.1. Pyrido[2,3-d]pyridínová AII antagonisti

Zlúčeniny s bifenylnetrazolovým farmakofórom a malými alkylovými skupinami v polohe 2- a 4-pyrido-pyrimidínového kruhu boli určené ako najúčinnější v  $AT_1$  väzbovosti. Zlúčenina VIII bola najúčinnější v receptorovej väzbovosti a vykazovala orálnu biopoužitelnosť. Z týchto dôvodov bola vybraná ako klinický kandidát firmy Wyth Ayerst (VIII, ANA-756, Tasosartan)<sup>18</sup>.

#### 3.6.2. Triazolopyrimidínová AII antagonisti

Veľká väčšina orálne aktívnych AII antagonistorov publikovaných od objavenia Losartanu zahŕňovala BPT časť pripojenú k 5-článkovému alebo 6-článkovému heterocyklu cez N-heteroatóm. S úmyslom vyvinúť nových orálnych AII antagonistorov syntetizovali sa aj C-alkylované BPT



IX (UP 269-6)

deriváty. Tieto štúdie viedli k vývoju látky IX (UP 269-6) - klinického kandidáta firmy UPSA<sup>19</sup> (schéma 3).

### 3.7. Modifikácie na B časti Losartanu (zmeny pripojenia štruktúry BPT)

Bol publikovaný celý rad nových AII antagonistorov, v ktorých je BPT časť (fragment B) spojená s heterocyklom (fragment A) cez oxymetylénový alebo aminometylénový mostík k N alebo C atómu na A fragmente. Títo antagonisti dosahovali vysokú väzbovú účinnosť napriek tomu, že ich nové spájacie elementy mohli mať za následok rozdielne orientácie BPT časti k rovni A fragmentu heterocyklu. Z tejto skupiny antagonistorov prešlo do klinických skúšok niekoľko typov X–XII.

#### 3.7.1. Oxymetylénové spojenie medzi bifenylovou a heterocyklickou časťou

Je to séria účinných nepeptidických AII antagonistorov odvodená od spojenia BPT časti cez metylénoxy mostík v polohe 4-(2-alkyl)-chinolínu. Hlavným predstaviteľom je zlúčenina X a je klinickým kandidátom fy ZENECA.

Hoci sa títo antagonisti líšia štruktúrne od dosiaľ uve-

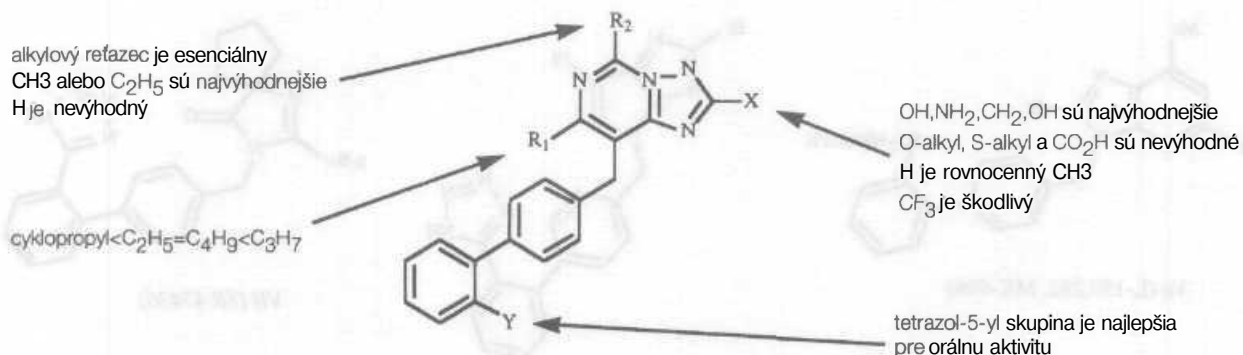
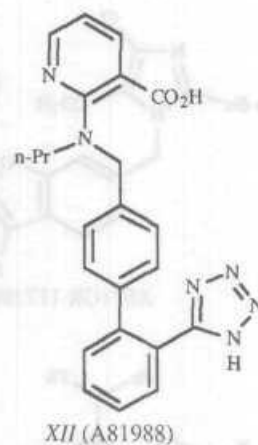
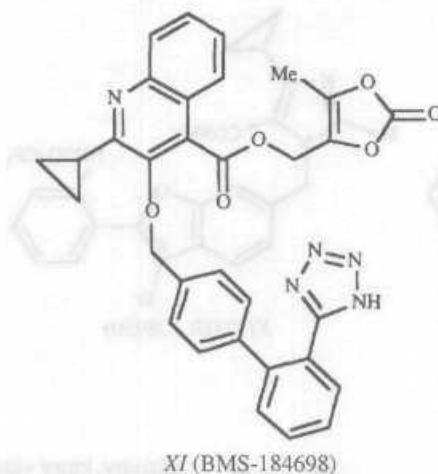
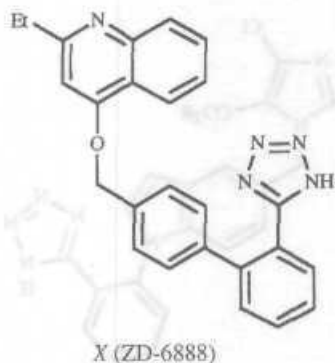


Schéma 3. Kritické štruktúralno-aktívne vzťahy pre triazolopyrimidínových AII antagonistorov





dených sérií v akceptorovi vodíkovej väzby (chinolín ver-  
sus imidazol) a v spájacom reťazci z bifenyltetrazolovej  
časti (metylénoxy ver-  
sus metylén). Napriek tomu prekry-  
vové skúšky nízkoenergetických konformácií každého  
štruktúrného typu vykazujú veľmi dobrú korešpondenciu  
tetrazolových skupín a N-1 a N-3 atómov chinolínového  
a imidazolového kruhu<sup>20,21</sup>.

### 3.7.2. Aminometylénové spojenie medzi BPT a heterocyklickou časťou

Unikátnosťou tejto série je prítomnosť alkylamino sku-  
piny spájajúcej heterocyklický kruh s BPT časťou<sup>22,23</sup>.  
Hlavným predstaviteľom je zlúčenina XII (A-81988) - kli-  
nický kandidát firmy Abbott.

N-propylový substituen hrá úlohu substituenta na imi-  
dazole v polohe 2 u Losartanu a karboxylová kyselina  
napodobňuje karboxylovú kyselinu v účinnom metabolite  
Losartanu EXP 3174, kde hydroxymetylénová skupina

v polohe 5 na imidazolovom jadre Losartanu je oxidovaná  
na karboxylovú kyselinu. Od ostatných antagonistov, ktorí  
majú dve acidické funkčné skupiny sa odlišuje vysokou  
orálnou biopoužiteľnosťou (schéma 4).

### 3.7.3. Záměna fenylového kruhu za heterocyklus v BPT časti

V skorších prácach, ktoré viedli k vývoju Losartanu,  
mnoho návrhov bolo preskúmaných, v ktorých fenylové  
kruhy boli spojené jedným atómom (-O-, -S-, -CO-)<sup>24</sup>,  
dvoma atómami<sup>25-27</sup> (-NHCO-, -CONH-, OCH<sub>2</sub>-) alebo  
tromi atómami<sup>24</sup> (-NHCONH-). Tieto zlúčeniny vykazo-  
vali účinnosť, ale ich orálna biopoužiteľnosť bola slabá.

V súčasnosti prvý fenylový kruh bol zamenený za hetero-  
cyklické jadrá (indoly, benzotiofény a benzofurány). Kore-  
špondujúce indoly a benzotiofény majú porovnateľnú akti-  
vitu (*in vitro*) s benzofuránovými, ale sú menej aktívne *in vivo*.

Klinickými kandidátmi v tejto skupine AII antago-

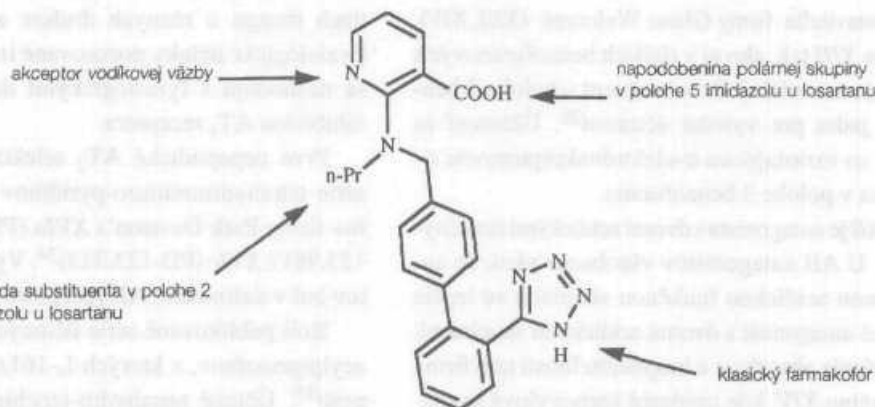
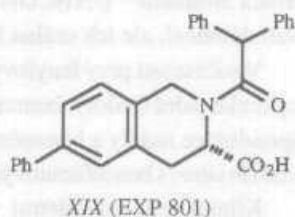
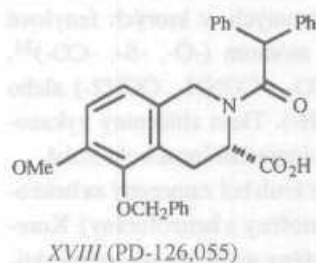
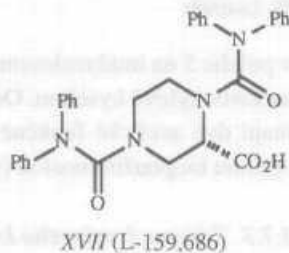
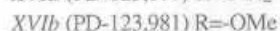
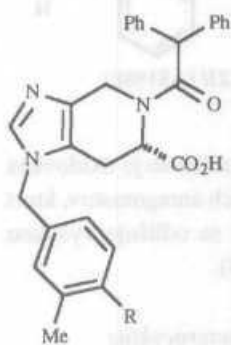
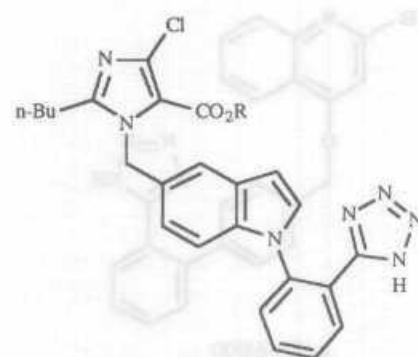
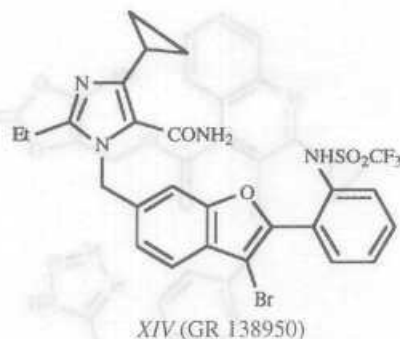
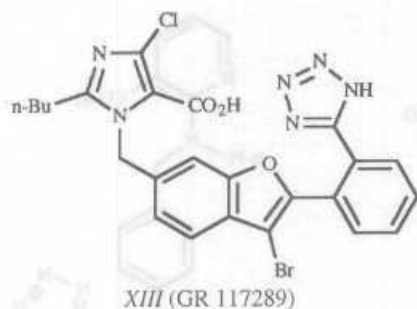


Schéma 4. Štruktúrálna-aktívne vzťahy pre AII receptor-antagonistov s aminometylénovým spojením medzi BPT a heterocyklickou časťou



nistov sú predstavitelia firmy Glaxo Welcome (XIII, XIV).

V zlúčenine XIII tak, ako aj v ďalších benzofuránových antagonistoch je esenciálny Br substituent v polohe 3 benzofuránového jadra pre vysokú účinnosť<sup>28</sup>. Účinnosť *in vitro* vzrastala so vzrastajúcou  $\sigma$ -elektrónakceptorovou silou substituenta v polohe 3 benzofuránu.

Zlúčenina XII je antagonistka s dvomi acidickými funkčnými skupinami. U AII antagonistov všeobecne platí, že antagonisti s jednou acidickou funkčnou skupinou sú lepšie absorbovaní než antagonisti s dvoma acidickými skupinami. V záujme zlepšenia absorpcie a biopoužitelnosti táto firma vyvinula zlúčeninu XIV, kde imidazol karboxylová kyselina bola vymenená za neutrálny imidazol-5-karboxamid<sup>29</sup>. Výmennou týchto dvoch skupín bol sledovaný mierny pokles

aktivity, ktorý však bol vyvážený výmenou butylovej skupiny za účinnejšiu etylovú na imidazolovom jadre v polohe 2.

K zlepšeniu absorpcie a biopoužitelnosti prispelo aj zavedenie triflamidickej skupiny do týchto zlúčenín. U benzofuránových sériách AII antagonistov, triflamidová časť zvyšuje orálnu aktivitu viac než tetrazol a karboxylová skupina<sup>28+29</sup>.

Ďalšou modifikáciou u tejto skupiny antagonistov bola výmena imidazolu za 5-metyl-7-hydroxymetyl imidazopyridínový derivát (XIV). Tým vznikol AII antagonist s výbornou biopoužitelnosťou a vysokou metabolickou stabilitou.

#### 4. AT<sub>2</sub> selektívni AII receptor-antagonisti

Všetky známe účinky AII u cicavcov sú blokováné AT<sub>1</sub> selektívnymi antagonistami, ako je Losartan a jemu podobní antagonisti. Hoci sú publikované funkčné aktivity sprostredkované AT<sub>2</sub> receptorom, farmakologická úloha pre AT<sub>2</sub> receptor nie je úplne objasnená. Hoci AT<sub>1</sub> receptory sú dominantné vo väčšine tkanív, AT<sub>2</sub> receptor je široko zastúpený v tukových tkanivách a v určitých častiach mozgu u rôznych druhov zahŕňujúc človeka<sup>30-33</sup>. Fyziologické účinky pozorované inhibíciou AT<sub>2</sub> receptora sa nezhodujú s fyziologickými účinkami pozorovanými inhibíciou AT<sub>1</sub> receptora.

Prvé nepeptidické AT<sub>2</sub> selektívne zlúčeniny boli zo série tetrahydroimidazo-pyridínov zahrňujúc predstaviteľov firmy Park Davison's XVIa (PD-123,177); XVIb (PD-123,981); XVIc (PD-123,313)<sup>34</sup>. Význam týchto antagonistov bol v definovaní AII receptorového podtypu.

Boli publikované série účinných AT<sub>2</sub> selektívnych diacylpiperazínov, z ktorých L-161,686 (XVII) bol najúčinnjší<sup>35</sup>. Účinné tetrahydro-izochinolíny s vysokou AT<sub>2</sub> selektivitou zahrňujúc XVIII (PD-126,055) a XIX (EXP 801) boli tiež publikované<sup>35+36</sup>.



Substituované chinazolíny boli vyvinuté ako AT<sub>1</sub> selektívni a ako duálni (AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub>) antagonisti a boli modifikované na účinných AT<sub>2</sub> selektívnych antagonistov ako XX (L-162,638)<sup>38</sup>.

Na základe série 4,5,6,7-tetrahydro[4,5-c]imidazopyridín-6-karboxylových kyselín (XVI) (cit. <sup>39</sup>) sa predpokladalo, že imidazolový kruh ako elektrón bohatá skupina sa zúčastňuje vodíkovej väzby pri väzbovosti na receptor a slúži ako nositeľ kľúčového farmakofóra (N-2 amidická skupina, C-3 karboxylová kyselina a N-5 benzylový substituent). Výbornú väzbovosť vykazujú aj niektoré 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylové kyseliny (XIX), čo indikovalo, že imidazol účinkoval len ako matrica a imidazol sa neviazal na receptor cez vodíkovú väzbu (schéma 5).

Substitúcia na benzyle zlepšovala väzbovosť u tetrahydroimidazopyridínovej sérii. U tetrahydro-izochinolinónovej sérii prítomnosť 4-metoxyskupiny na benzyle dáva rovnakú afinitu ako nesubstituovaná zlúčenina. Akákoľvek ďalšia substitúcia na benzyle znižuje účinnosť antagonistu. Toto je odlišnosť pozorovaná od tetrahydroimidazopyridínových sérií, v ktorých elektrón donorné substituenty boli výhodné ako *meta* tak v *para* polohe.

Všetky diskutované analógy obsahujú difenylacetylovú

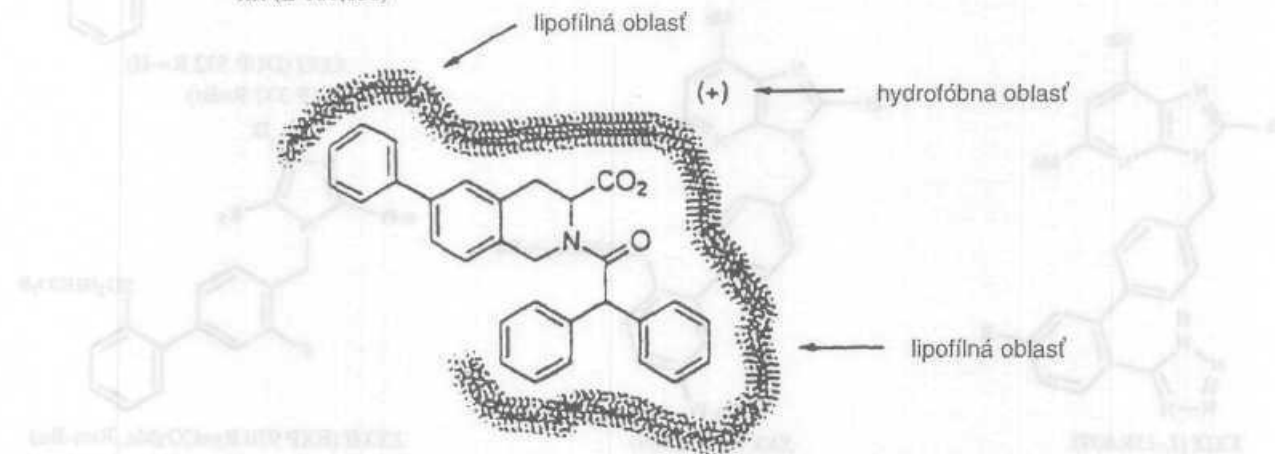
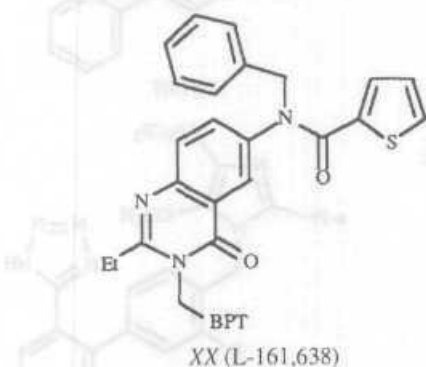


Schéma 5. Interakcia AT<sub>2</sub> selektívnych AII receptor-antagonistov s hypotetickým modelom AII receptora

časť naviazanú na dusík v polohe 2 resp. v polohe 5. Iné variácie znižovali účinnosť týchto látok.

C-3 resp. C-6 karboxylová kyselina nie je esenciálna pre väzbovosť na AT<sub>2</sub> receptor, ale je potrebná pre optimálnu väzbovosť.

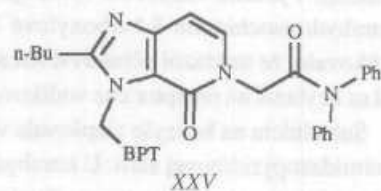
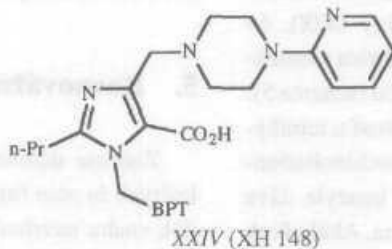
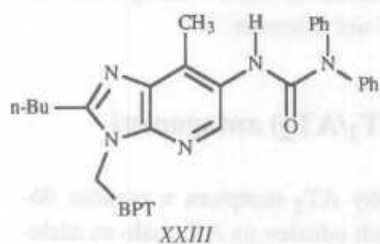
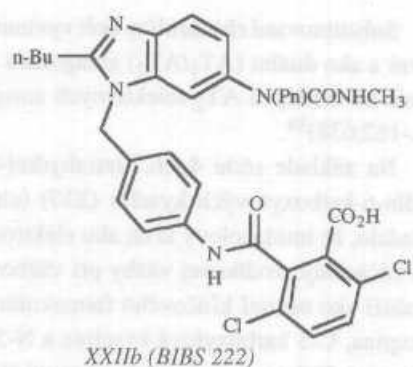
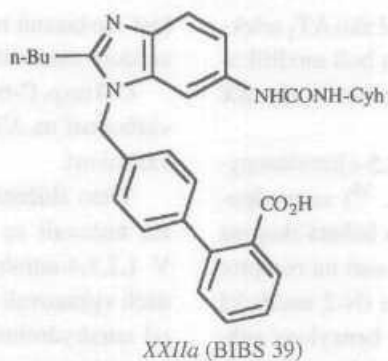
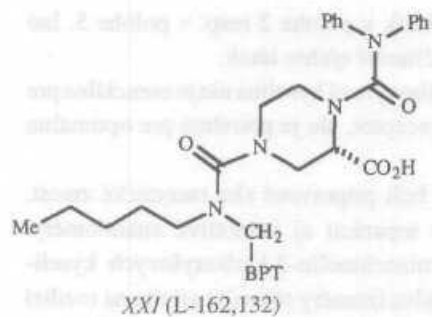
Tieto zlúčeniny boli pripravené ako racemické zmesi, ale testovali sa po separácii aj jednotlivé enantioméry. V 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylových kyselinách vykazovali obidva izoméry rovnakú afinitu na rozdiel od tetrahydroimidazopyridínovej sérii, v ktorej *R*-izomér bol trikrát menej účinný než *S*-izomér.

## 5. Rovnovážni (AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub>) antagonisti

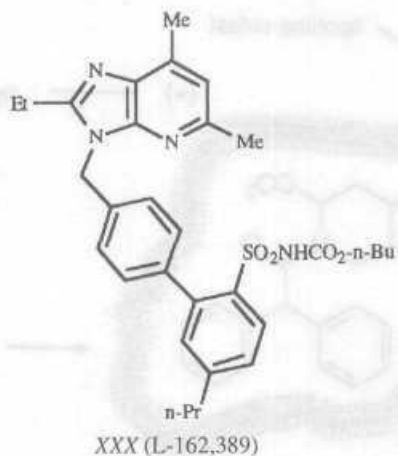
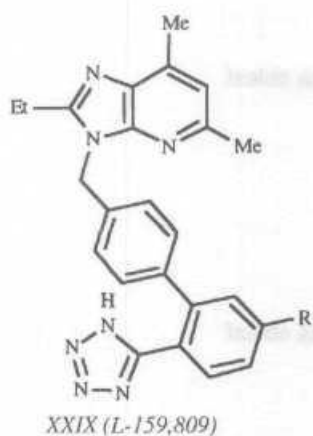
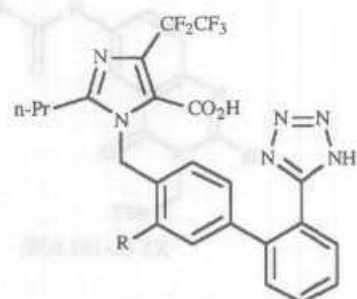
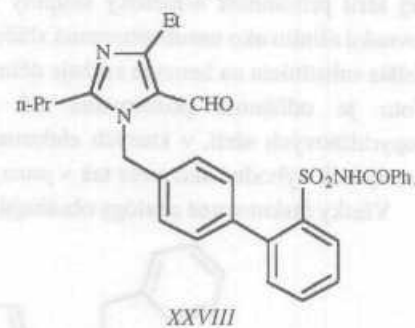
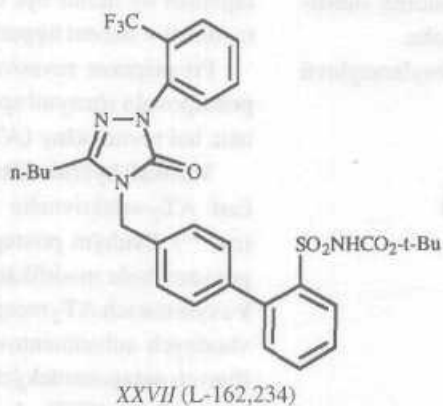
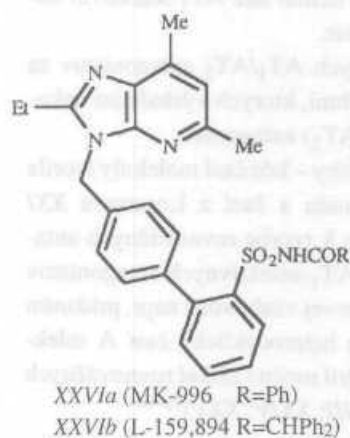
Zistenie účinnej úlohy AT<sub>2</sub> receptora v prenose dôležitých *in vivo* funkčných odoziev na AII, malo za následok snahu navrhnúť antagonistov, ktorí sú vysoko účinní v blokácii oboch AT<sub>1</sub> a AT<sub>2</sub> receptorov (tzv. „rovnovážnych antagonistov“). Predpokladalo sa, že rovnovážni antagonisti by mohli byť viac účinní než AT<sub>1</sub> selektívni antagonisti v liečení hypertenzie.

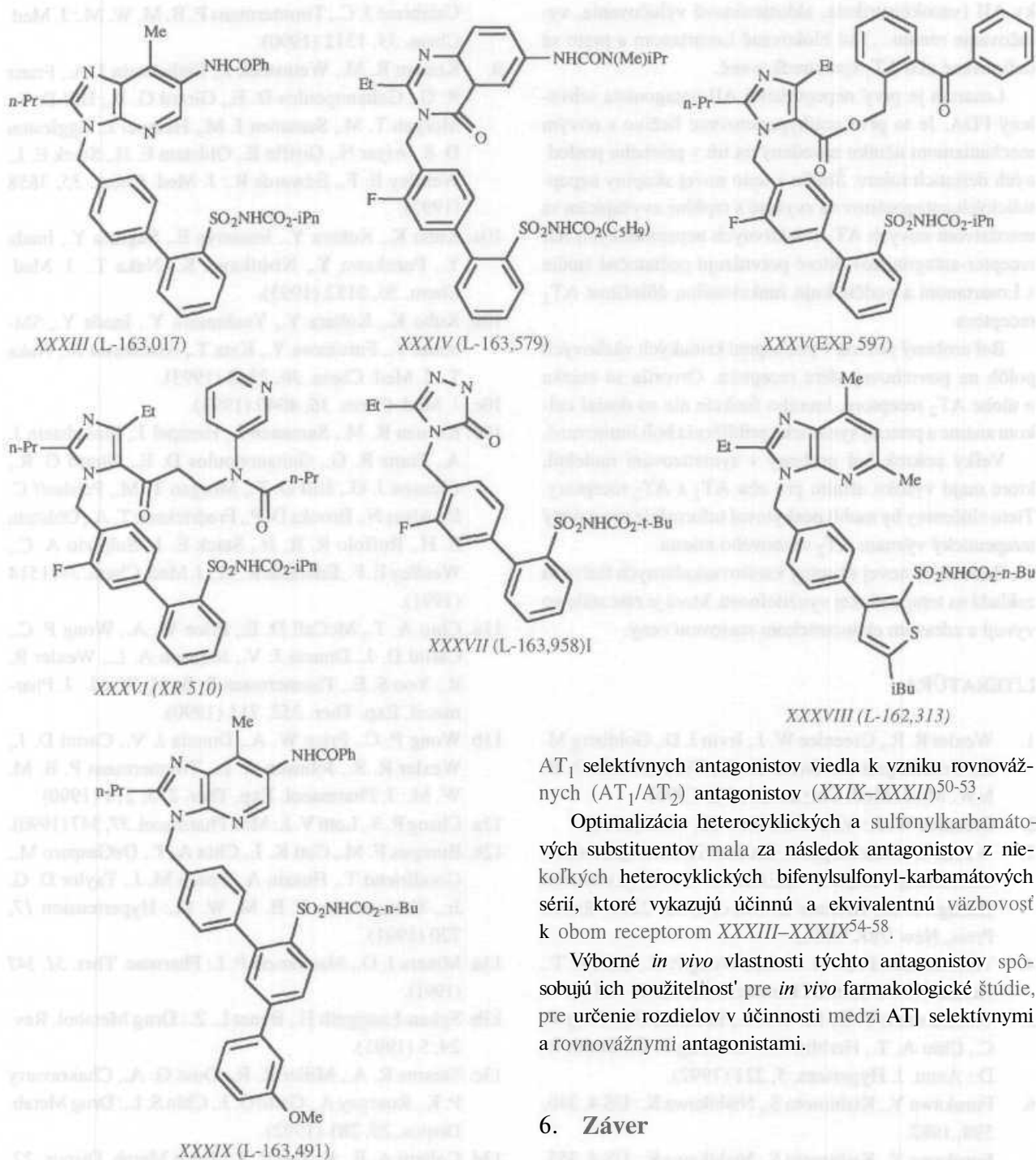
Pri príprave rovnovážnych AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub> antagonistov sa pristupovalo rôznymi spôsobmi, ktorých výsledkom nakoniec bol rovnovážny (AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub>) antagonist.

Vznikli hybridné štruktúry - kde časť molekuly tvorila časť AT<sub>2</sub>-selektívneho ligandu a časť z Losartanu XXI (cit. <sup>40</sup>). Druhým prístupom k tvorbe rovnovážnych antagonistov bola modifikácia AT<sub>1</sub>-selektívnych antagonistov k zvýšeniu ich AT<sub>2</sub> receptorovej väzbovosti napr. pridaním vhodných substituentov na heterocyklickú časť A selektívnych antagonistických sérií možno získať rovnovážnych antagonistov (XXIIa, b; XXIII; XXIV; XXV)<sup>41-44</sup>.



BPT = [2'-tetrazol-5-yl-biphenyl-4-yl], Cyh = cyklohexyl





Ďalšou modifikáciou AT<sub>1</sub> selektívnych AII receptor-antagonistov, ktorá viedla k rovnovážnym antagonistom bola výmena tetrazolu Losartanu za sulfonamidické a sulfonylkarbamátové skupiny (XXVIa, b; XXVII; XXVIII)<sup>45-49</sup>.

Zavedenie substituenta do určitých polôh na BPT časti

AT<sub>1</sub> selektívnych antagonistov viedla k vzniku rovnovážnych (AT<sub>1</sub>/AT<sub>2</sub>) antagonistov (XXIX–XXXII)<sup>50-53</sup>.

Optimalizácia heterocyklických a sulfonylkarbamátových substituentov mala za následok antagonistov z niekoľkých heterocyklických bifenylylsulfonylkarbamátových sérií, ktoré vykazujú účinnú a ekvivalentnú väzbovosť k oboj receptorom XXXIII–XXXIX<sup>54-58</sup>.

Výborné *in vivo* vlastnosti týchto antagonistov spôsobujú ich použiteľnosť pre *in vivo* farmakologické štúdie, pre určenie rozdielov v účinnosti medzi AT<sub>1</sub> selektívnymi a rovnovážnymi antagonistami.

## 6. Záver

Nepeptidickí AII receptor-antagonisti znovu oživilí fyziologické a patofyziologické úlohy AII. Bolo objavené prekvapujúce množstvo nových informácií o štruktúre receptorových podtypov, o unikátnej lokalizácii týchto receptorov, o vnútroduhových rozdieloch v štruktúre a funkcií týchto receptorov. V skutočnosti všetky dobre známe účin-

ky AII (vazokonstrikcia, aldosterónové vylučovanie, vylučovanie renínu...) sú blokované Losartanom a preto sú definované ako AT<sub>1</sub> sprostredkované.

Losartan je prvý nepeptidický AII antagonist schválený FDA. Je to prvé antihypertenzívne liečivo s novým mechanizmom účinku zavedený na trh v priebehu posledných desiatich rokov. Štúdie z tejto novej skupiny nepeptidických antagonistov sa zvyšujú s rapidne zvyšujúcim sa množstvom nových AT<sub>1</sub> selektívnych nepeptidických AII receptor-antagonistov, ktoré potvrdzujú počiatočné štúdie s Losartanom a podčiarkujú funkcionálnu dôležitosť AT<sub>1</sub> receptora.

Bol urobený pokrok v pochopení kritických väzbových polôh na povrchovej sfére receptora. Otvorila sa otázka o úlohe AT<sub>2</sub> receptora, ktorého funkcie nie sú dosiaľ celkom známe a preto aj syntetické priblíženia boli limitované.

Veľký pokrok bol urobený v syntetizovaní molekúl, ktoré majú vysokú afinitu pre oba AT<sub>1</sub> a AT<sub>2</sub> receptory. Tieto zlúčeniny by mohli poskytovať informácie pre možný terapeutický význam AT<sub>2</sub> väzbového miesta.

Budúcnosť novej skupiny kardiovaskulárnych liečiv sa zakladá na terapeutickej využiteľnosti, ktorá je ešte stále vo vývoji a zdravom ekonomickom stanovení ceny.

## LITERATÚRA

1. Wexler R. R., Greenlee W. J., Irvin J. D., Goldberg M. R., Prendergast K., Smith R. D., Timmermans P. B. M. W. M.: *J. Med. Chem.* 39, 625 (1996).
2. Greenlee W. J.: *Med. Res. Rev.* 10, 1703 (1990).
3. Waeter B., Nussberger J., Brunner H. R.: *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension* (Laragh J. H., Brenner B. M., ed.), str. 2209. Raven Press, New York 1990.
4. Timmermans P. B. M. W. M., Wong P. C., Chiu A. T., Herblin W. F.: *Trends Pharmacol. Sci.* 12, 55 (1991).
5. Timmermans P. B. M. W. M., Benfield P., Wong P. C., Chiu A. T., Herblin W. F., Wong P. C., Smith R. D.: *Annu. J. Hypertens.* 5, 221 (1992).
6. Furukawa Y., Kishimoto S., Nishikawa K.: *US* 4, 340, 598, 1982.  
Furukawa Y., Kishimoto S., Nishikawa K.: *US* 4, 355, 040, 1982.
7. Duncia J. V., Carini D. I., Chiu A. T., Johnson A. L., Price W. A., Wong P. C., Wexler R. R., Timmermans P. B. M. W. M.: *Med. Res. Rev.* 12, 149 (1992).
8. Duncia J. V., Chiu A. T., Cerini D. J., Gregory G. B., Johnson J. L., Price W. A., Wells G. J., Wong P. C., Calabrese J. C., Timmermans P. B. M. W. M.: *J. Med. Chem.* 33, 1312 (1990).
9. Keenan R. M., Weinstock J., Finkelstein J. A., Franz R. G., Gaitanopoulos D. E., Girard G. R., Hill D. T., Morgan T. M., Samanen J. M., Hempel J., Eggleston D. S., Aiyar N., Griffin E., Ohlstein E. H., Stack E. J., Weidley E. F., Edwards R.: *J. Med. Chem.* 35, 3858 (1992).
- 10a. Kubo K., Kohara Y., Imamiya E., Sugiura Y., Inada Y., Furukawa Y., Nishikawa K., Naka T.: *J. Med. Chem.* 36, 2182 (1993).
- 10b. Kubo K., Kohara Y., Yoshimura Y., Inada Y., Shibouta Y., Furukawa Y., Kata T., Nishikawa K., Naka T.: *J. Med. Chem.* 36, 2343 (1993).
- 10c. *J. Med. Chem.* 36, 4040 (1993).
- 10d. Keenan R. M., Samanen J., Hempel J., Finkelstein J. A., Franz R. G., Gaitanopoulos D. E., Girard G. R., Gleason J. G., Hill D. T., Morgan T. M., Peishoff C. E., Aiyar N., Brooks D. P., Fredrickson T. A., Ohlstein E. H., Ruffolo R. R. Jr., Stack E. J., Sulpizio A. C., Weidley E. F., Edwards R. M.: *J. Med. Chem.* 34, 1514 (1991).
- 11a. Chiu A. T., McCall D. E., Price W. A., Wong P. C., Carini D. J., Duncia J. V., Johnson A. L., Wexler R. R., Yoo S. E., Timmermans P. B. M. W. M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 252, 711 (1990).
- 11b. Wong P. C., Price W. A., Duncia J. V., Carini D. J., Wexler R. R., Johnson A. L., Timmermans P. B. M. W. M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 255, 211 (1990).
- 12a. Chang R. S., Lotti V. J.: *Mol. Pharmacol.* 37, 347 (1990).
- 12b. Bumpus F. M., Catt K. J., Chiu A. T., DeGasparo M., Goodfriend T., Husain A., Peach M. J., Taylor D. G. Jr., Timmermans P. B. M. W. M.: *Hypertension* 17, 720 (1991).
- 13a. Miners J. O., Mackenzie P. I.: *Pharmac. Ther.* 57, 347 (1991).
- 13b. Sphan-Langguth H., Benet L. Z.: *Drug Metabol. Rev.* 24, 5 (1991).
- 13c. Stearns R. A., Miller R. R., Doss G. A., Chakravarty P. K., Rosegay A., Gatto G. J., Chiu S. L.: *Drug Metab. Dispos.* 20, 281 (1992).
- 13d. Colletti A. E., Krieter P. A.: *Drug Metab. Dispos.* 22, 183 (1994).
- 14a. Naylor E. M., Chakravarty P. K., Costello C. A., Chang R. S., Chen T.-B., Faust K. A., Lotti V. J., Kivlighn S. D., Zingaro G. J., Siegl P. K. S., Wong P. C., Carini D. J., Wexler R. R., Patchet A. A., Greenlee W. J.: *BioMed. Chem. Lett.* 4, 69 (1994).

- 14b. Chakravarty P. K., Strelitz R. A., Chen T.-B., Chang R. S. L., Lotti V. J., Zingar G. J., Schorni T. W., Kivlighn S. D., Siegl P. K. S., Patchett A. A., Greenlee W. J.: *BioMed. Chem. Lett.* 4, 75 (1994).
- 14c. Chang L. L., Ashton W. T., Flaragan K. L., Naylor E. M., Chakravarty P. K., Patchett A. A., Greenlee W. I., Bendesky R. J., Chen T.-B., Fausi K. A., King P. J., Schaffer L. W., Zingaro G. J., Chang R. S. L., Lotti V. J., Kivlighn S. D., Siegl P. K. S.: *BioMed. Chem. Lett.* 4, 115(1994).
15. Fujimori A., Shibasaki M., Tokioka T., Kusayama T., Takanaski M., Inagaki O.: *Jpn. J. Pharmacol.* 61, 262 (1993).
16. Shibasaki M., Fujimori A., Jatsu T., Matsuda Y., Inagaki O., Okazaki T., Yanagisawa I., Takenaka T.: *Jpn. J. Pharmacol.* 61, 212 (1993).
17. Bernhart C. A., Perreaut P. M., Ferrari B. P., Muneaux Y. A., Asseus J.-L. A., Clement J., Haudricourt F., Muneaux C. F., Taillades J. E., Vignal M. A., Gougat J., Guiraudou P. R., Lacour C. A., Roccon A., Cazaubon C. F., Breliere J.-C., LeFur G., Nisato D.: *J. Med. Chem.* 36, 3371 (1993).
18. Ellingboe J. W., Antane N., Nguyen T. T., Collini M. D., Antane S., Bender R., Hartupee D., White V., McCallum J., Park H. C., Russ A., Osler M. B., Wojdan A., Dinish J., Ho M. D., Bagly J. F.: *J. Med. Chem.* 37, 542(1994).
19. Nicolai E., Curé G., Goyard L., Kirchner M., Teulon J.-M., Virsigny A., Cazes M., Caussade F., Virone-Oddos A., Cloarec A.: *J. Med. Chem.* 37, 2371(1994).
20. Allott C. P., Bradnury R. H., Dennis M., Fisher E., Luke R. W. A., Major J. S., Oldam A. A., Pearce R. J., Reid A. C., Roberts D. A., Rudge D. A., Russel S. T.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 899 (1993).
21. Bradbury R. H., Allott C. P., Dennis M., Girawood J. A., Kenny P. V. Major J. S., Oldham A. A., Ratcliffe A. H., Rivett J. E., Roberts D. A.: *J. Med. Chem.* 36, 1245 (1993).
22. De B., Winn M., Zydowsky T. M., Kerkman D. J., Debernardis J. F., Lee J., Buckenr S., Warner R., Brune M., Hancock A., Opgenorth T., Marsh K.: *J. Med. Chem.* 35, 3714 (1992).
23. Binn M., De B., Zydowsky T. M., Altenbach R. J., Basha F. Z., Boyd S. A., Brune M. E., Buckenr S. A., Crowell D., Drisin I., Hancock A., Jae H., Kester J. A., Lee J. Y., Mantei R. A., Marsh K. C., Novosad E. I., Oheim K. W., Rosenberg S. H., Shiosaki K., Sorenseh B. K., Sullivan G. M., Tasker A. S., Geldern T. W., Warner R. B., Opgenorth T. J., Kerkman D. J., Debernardis J. F.: *J. Med. Chem.* 36, 2676 (1993).
24. Carrini D. J., Duncia J. V., Johnson A. L., Chiu A. T., Price W. A., Wong P. C., Timmermans P. B. M. W. M.: *J. Med. Chem.* 33, 1330 (1990).
25. Duncia J. V., Chiu A. T., Carrini D. J., Gregory G. B., Johnson A. L., Price W. A., Wells G. J., Wong P. C., Calabrese J. C., Timmermans P. B. M. W. M.: *J. Med. Chem.* 33, 1312(1990).
26. Dhanoa D. S., Bagley S. W., Chang R. S. L., Lotti V. J., Chen. T., Kivlighn S. D., Zingaro G. J., Siegl P. K. S., Patchett A. A., Greenlee W. J.: *J. Med. Chem.* 36, 4239(1993).
27. Ashton W. T., Cantone Ch. L., Chang L. L., Hutchins S. M., Strelitz R. A., Mac Coss M., Chang R. S. L., Lotti V. J., Faust K. A., Chen. T., Bunting P., Schorn T. W., Kivlighn S. D., Siegl P. K. S.: *J. Med. Chem.* 36, 591 (1993).
28. Middlemiss D., Drew G. M., Ross B. C., Robertson M. J., Scopes D. I. C., Dowle M. D., Akers J., Cardwell K., Clark K. L., Coote S., Eldred C. D., Hamblett J., Hilditch A., Hirst G. C., Jack T., Montana J., Panchal T. A., Parton J. M. S., Shah P., Stuart G., Travers A.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1, 711 (1991).
29. Judd D. B., Bowle M. D., Middlemiss D., Scopes D. I. C., Ross B. C., Jack T. I., Pass M., Tranquillini E., Hobson J. E., Panchal T. A., Stuart P. G., Paton J. M. S., Hubbart T., Hilditch A., Drew G. M., Robertson M. J., Clark K. L., Travers A., Hunt A. A. E., Polley J., Eddershaw P. J., Bagliss M. K., Mandee G. R., Donnelly M. D., Walker D. G., Richards S. A.: *J. Med. Chem.* 37, 3108 (1994).
30. Timmermans P. B. M. W. M., Benfield P., Chiu A. T., Herblin W. F., Wong P. C., Smith R. D.: *Am. J. Hypertens* 1994, 221.
31. Dudley D. T., Hamby J. M.: *Curr. Opin. Ther. Pat.* 3, 581 (1993).
32. Steinberg M. I., Wiest S. A., Palkowitz A. D.: *Cardiovasc. Drug. Rev.* 11, 312 (1993).
33. Timmermans P. B. M. W. M., Wong P. C., Chiu A. T., Herblin W. F., Benfield P., Carini D. J., Lee R. J., Wexler R. R., Saye J. A. M., Smith R. D.: *Pharmacol. Rev.* 45, 205(1993).
34. Blankley C. J., Hodges J. C., Klutchko S. R., Himmelsbach R. J., Chuchlowski A., Conolly C. J., Neergaard S. J., VanNieuwenhze M. S., Sebastian A., Quin J. III., Essenburg A. D., Cohen D. M.: *J. Med. Chem.* 34, 3248 (1991).



35. Ries U. J., Mihm G., Hasselbach K. M., Wittneben H., Entzeroth M., Van Meel J. C. A., Wiene W., Hauerl N. H.: *J. Med. Chem.* **36**, 4040 (1993).
36. Klutchko S., Hamby J. M., Hodges J. C.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 57(1994).
37. Allen E. E., deLaszlo S. E., Huang S. X., Quagliato C. S., Greenlee W. J., Chang R. S., Chen T. B., Faust K. A., Lotti V. J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 1293 (1993).
38. Glika T. W., DeLaszlo S. E., Tram J., Chang R. S., Chen T. B., Lotti V. J., Greenlee W. J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 1479(1994).
39. VanAtten M. K., Ensinger C. L., Chiu A. T., McCall D. E., Nguen T. T., Wexler R. R., Timmermans P. B. M. W. M.: *J. Med. Chem.* **36**, 3985 (1993).
40. Wu M. T., Ikeler T. I., Greenlee W. J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v tlači.
41. Zhang J., Entzeroth M., Wiene W., Van Meel J. C. A.: *Eur. J. Pharmacol.* **218**, 35 (1992).
42. Mantlo M. B., Kim D., Ondeyka D., Chang R. S. L., Kivlighn S. D., Siegl P. K. S., Greenlee W. J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 17 (1994).
43. Olson R. E., Liu I., Laika G. K., Van Atten M. K., Wexler R., Chiu A. T., Nguyen T. T., McCall D. E., Wong P., Timmermans P. B. M. W. M.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 2229(1994).
44. Mederski W. W. K. R., Dorsch D., Bokel H. H., Beier N., Lues I., Schnellling P.: *J. Med. Chem.* **37**, 1632 (1994).
45. Chang L. L., Ashton W. T., Flanagan K. L., Naylor E. M., Chkravarty P. K., Patchett A. A., Greenlee W. J., Chen T. B., Faust K. A., Scheffer L. W., Schorn T. W., Zingaro G. J., Chang R. S. L., Lotti V. J., Kivlighn S. D., Siegl P. K. S.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 115 (1994).
46. Ashton W. T., Chang L. L., Flanagan K. L., Hutchins S. M., Naylor E. M., Chkravarty P. K., Patchett A. A., Greenlee W. J., Chen T. B., Faust K. A., Chang R. S. L., Lotti V. J., Zingaro G. J., Schorn T. W., Siegl P. K. S., Kivlighn S. D.: *J. Med. Chem.* **37**, 2808 (1994).
47. Chkravarty P. K., Strelitz R. A., Chen T. B., Chang R. S. L., Lotti V. J., Zingaro G. J., Schorn T. W., Kivlighn S. D., Siegl P. K. S., Patchett A. A., Greenlee W. J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 75 (1994).
48. Naylor E. M., Chkravarty P. K., Costello C. A., Chang R. S., Chen T. B., Faust K. A., Lotti V. J., Kivlighn S. D., Zingaro G. J., Siegl P. K. S., Wong P. C., Carini D. I., Wexler R. R., Patchett A. A., Greenlee W. J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 69 (1994).
49. Wiemer G., Scholkens B. A., Busse R., Wagner A., Heitsch H., Linz W.: *Pharm. Pharmacol. Lett.* **3**, 17 (1993).
50. Mantlo N. B., Kim D., Ondeyka D., Chang R. S. L., Kivlighn S. D., Siegl P. K. S., Greenlee W. J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 17 (1994).
51. Prendergast K., Adams K., Greenlee W. J., Nachbar R., Patchett A.: *J. Comput. - Aided. Mol. Des.* **8**, 491 (1994).
52. Rivero R. A., Kevin N. I., Greenlee W. J., Kivlighn S. D., Siegl P. K. S., Lotti V. J., Zingaro G. I., Chang R. S. L., Chen T. B.: v tlači.
53. Quan M. L., Olson R. E., Carini D. J., Ellis C. D., Hillyer G. L., Laika G. K., Liu J., Van Atten M. K., Chiu A. T., Wong P. C., Wexler R. R., Timmermans P. B. M. W. M.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 2011 (1994).
54. Chang R. S. L., Lotti V. J., Chen T. B., O'Malley S. A., Bendesky R. J., Kling P. J., Kivlighn S. D., Siegl P. K. S., Ondeyka D., Mantlo N. B., Greenlee W. J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v tlači.
55. Santella G. B. III., Duncia J. V., Ensinger C. L., Van Atten M. K., Carini D. J., Wexler R. R., Chiu A. T., Wong P. C., Timmermans P. B. M. W. M.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 2235 (1994).
56. Fong P. C., Duncia J. V., Santella G. B. III., Smith R. D., Wexler R. R., Timmermans P. B. M. W. M., Chiu A. T.: *Eur. J. Pharmacol.* **260**, 261 (1994).
57. Quan M. L., Chiu A. T., Ellis C. D., Wong P. C., Wexler R. R., Timmermans P. B. M. W. M.: *J. Med. Chem.* **38**, 2938(1995).
58. Glinka T. W., deLaszlo S. E., Siegl P. K. S., Chang R. S., Kivlighn S. D., Schorn T. W., Faust K. A., Chen T. B., Zingaro G. J., Lotti V. J., Greenlee W. J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **4**, 2337 (1994).

**A. Lásiková<sup>a</sup>, D. Végh<sup>a</sup>, and V. Šmahovský<sup>b</sup>**  
 (<sup>a</sup>*Faculty of Chemical Technology, Slovak Technical University, Bratislava*, <sup>b</sup>*Research Institute of Drugs, Modra, Slovak Republic*): **Non-peptide Angiotensin II Receptor Antagonists - Potential Drugs against Hypertension**

The review concerns the most effective structures of non-peptide Angiotensin II receptor antagonists as potential drugs for hypertension treatment. The structures are subdivided into three groups according to binding affinity to the receptor. The basic structure - activity relationships of these structures are discussed.