



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ & ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ



WORKSHOP ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ



3^ο εργαστήριο

Φασματοσκοπία NMR στη Διαμορφωτική Ανάλυση

- Φασματοσκοπία NMR
- Εύρεση περιοριστικών αποστάσεων
- Χρήση περιοριστικών αποστάσεων

Ελαχιστοποίηση Ενέργειας (Energy Minimization)

- Αλγόριθμοι Απότομης Κατάδυσης (steepest descent)
- Συζυγούς Βαθμίδας (conjugate gradient)
- Powell
- Newton-Raphson

Διαμορφωτική Ανάλυση (Conformational Search)

- Αλγόριθμοι Προσομοίωσης (Simulation Algorithms)
- Μοριακή Δυναμική (Molecular Dynamics)
- Αλγόριθμοι Συστηματικής Αναζήτησης
- Εξονυχιστική αναζήτηση (Grid Scan)
- Αλγόριθμοι Στοχαστικής Αναζήτησης
- Τυχαία Δειγματοληψία (Random Sampling)
- Υπερπήδηση φραγμού Boltzmann (Boltzmann Jump)
- Monte Carlo

Ομαδοποίηση ενεργειακά ελαχιστοποιημένων δομών.

2Δ φασματοσκοπία ΠΜΣ (ROESY)
Πειραματικά δεδομένα για τις ενδομοριακές αποστάσεις (Distance Geometry)

Διαμορφώσεις χαμηλής ενέργειας που ικανοποιούν τα πειραματικά ROE.

Υπερθέσεις με γνωστές διαμορφώσεις βιοδραστικών μορίων

Πιθανότερη βιοδραστική διαμόρφωση.



A) Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού NMR - Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

Φαινόμενο κατά το οποίο οι πυρήνες ατόμων με αυτοστροφομή (σπιν) υπό την επίδραση ισχυρού στατικού μαγνητικού πεδίου, όταν ακτινοβολούνται διεγείρονται και κατά την αποδιέγερσή τους δίνουν σήμα.



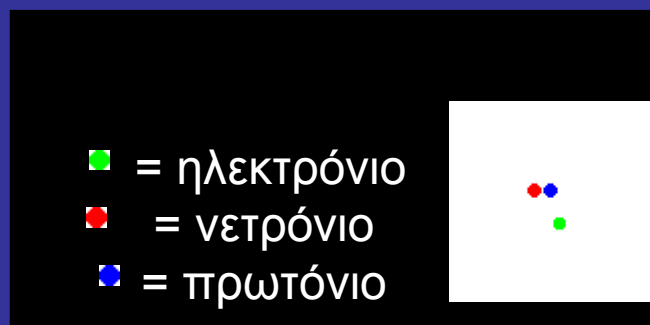
Τι είναι Spin

Θεμελιώδης ιδιότητα όπως το ηλεκτρικό φορτίο ή η μάζα. Είναι πολλαπλάσια του $1/2$ και μπορεί να είναι είτε $+$ ή $-$.

Πυρήνες με Spin

Τα πυρηνικά σωματίδια όπως και τα ηλεκτρόνια, κινούνται σε τροχιακά. Όταν ο αριθμός των πρωτονίων ή νετρονίων είναι ίσος με 2, 8, 20, 28, 50, 82, και 126, τα τροχιακά είναι συμπληρωμένα. Επειδή έχουν spin, όπως και τα ηλεκτρόνια, όταν γεμίζουν τα τροχιακά αυτά συζευγνύονται. Σχεδόν όλα τα στοιχεία του περιοδικού πίνακα έχουν ένα ισότοπο με μη μηδενικό πυρηνικό spin. Η φασματοσκοπία NMR μπορεί να εφαρμοστεί σε ισότοπα των οποίων η φυσική του αφθονία είναι αρκετά μεγάλη για να είναι ανιχνεύσιμη.

Στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό, μόνο τα ασύζευκτα πυρηνικά spins παίζουν ρόλο.



Πυρηνικός – Μαγνητικός – Συντονισμός

- **Πυρηνικός:** Ανίχνευση πυρήνων με σπιν.
- **Μαγνητικός:** Λήψη φασμάτων εντός μαγνητικού πεδίου.
- **Συντονισμός:** Οι πυρήνες διεγείρονται με την εκπομπή υψίσυχνων παλμών προς το δείγμα και κατά την αποδιέγερση λαμβάνεται το σήμα.



Πυρήνας	Ασύζευκτα πρωτόνια	Ασύζευκτα νετρόνια	Net Spin	(MHz/T)
^1H	1	0	$1/2$	42.58
^2H	1	1	1	6.54
^{31}P	1	0	$1/2$	17.25
^{23}Na	1	2	$3/2$	11.27
^{14}N	1	1	1	3.08
^{13}C	0	1	$1/2$	10.71
^{19}F	1	0	$1/2$	40.08

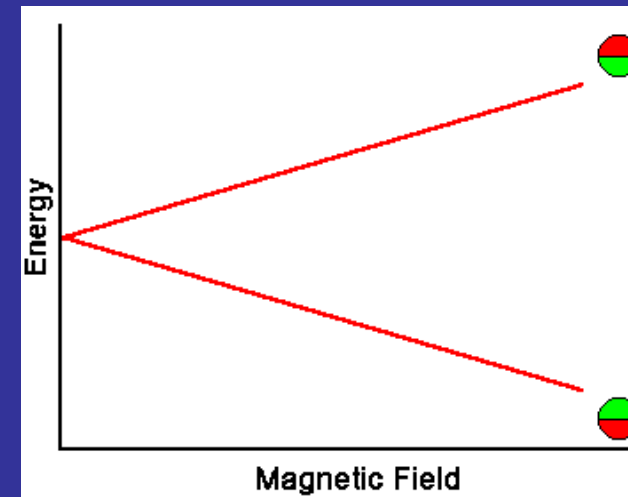
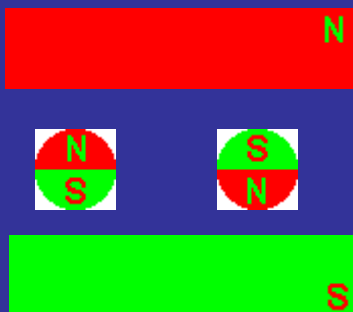
Επίπεδα ενέργειας

Το σπιν ενός πρωτονίου το κάνει να συμπεριφέρεται ως μικρός μαγνήτης (δίπολο).

Τοποθετείται σε εξωτερικό ισχυρό μαγνητικό πεδίο. Το δίπολο προσανατολίζεται σε σχέση με το εξωτερικό πεδίο.

Παράλληλα = χαμηλής ενέργειας διεύθυνση (N-S-N-S)

Αντιπαράλληλα = υψηλής ενέργειας διεύθυνση (N-N-S-S).





Ιδιότητες του Spin

Εντός μαγνητικού πεδίου έντασης B , ένα σωματίδιο με spin μπορεί να απορροφήσει φωτόνιο σε συγκεκριμένη συχνότητα ν . Η συχνότητα εξαρτάται από το γυρομαγνητικό λόγο, γ του σωματιδίου.

$$\nu = \gamma B$$

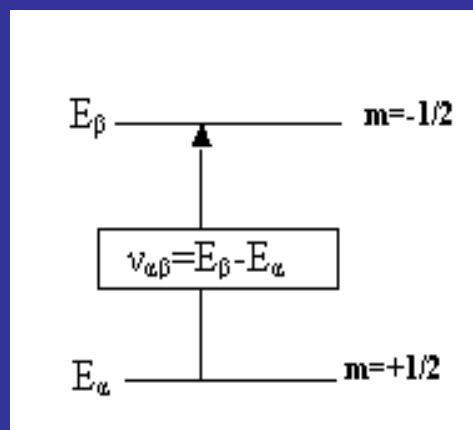
Για το υδρογόνο, $\gamma = 42.58 \text{ MHz / T}$.

Μεταβάσεις

Το σωματίδιο (πρωτόνιο) μπορεί να μεταβεί από τη στάθμη της χαμηλότερης ενέργειας σε αυτή της υψηλότερης με την απορρόφηση φωτονίου. Η ενέργεια του φωτονίου πρέπει να ταιριάζει ακριβώς στην ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων. Η ενέργεια E , ενός φωτονίου σχετίζεται με τη συχνότητα, ν , και την σταθερά του Planck ($h = 6.626 \times 10^{-34} \text{ J s}$).

$$E = h \nu$$

Στο NMR (MRI), το μέγεθος ν καλείται και συχνότητα συντονισμού ή συχνότητα Larmor.





Μαθηματικά πίσω από την φασματοσκοπία NMR

Εκθετικές συναρτήσεις

Τριγωνομετρικές συναρτήσεις

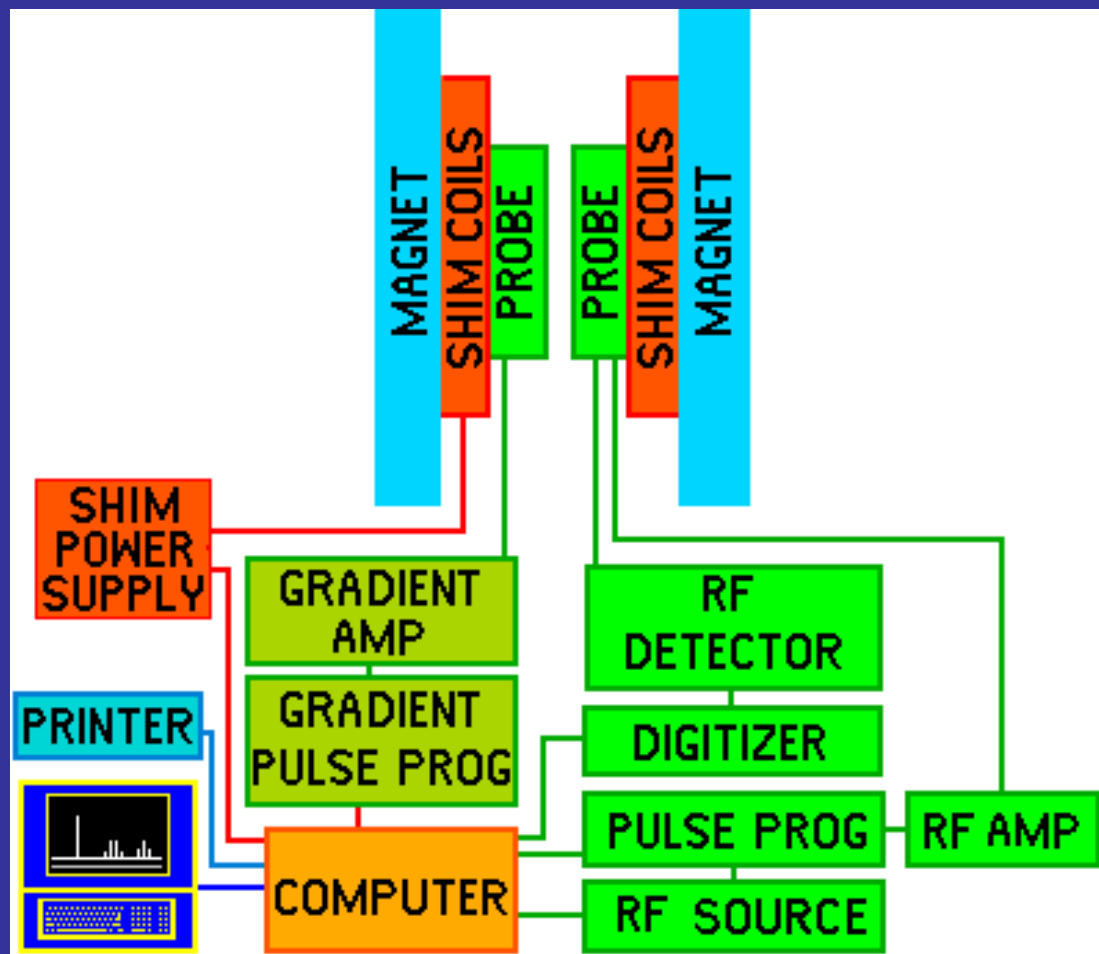
Παράγωγοι και Ολοκληρώματα

Τελεστές

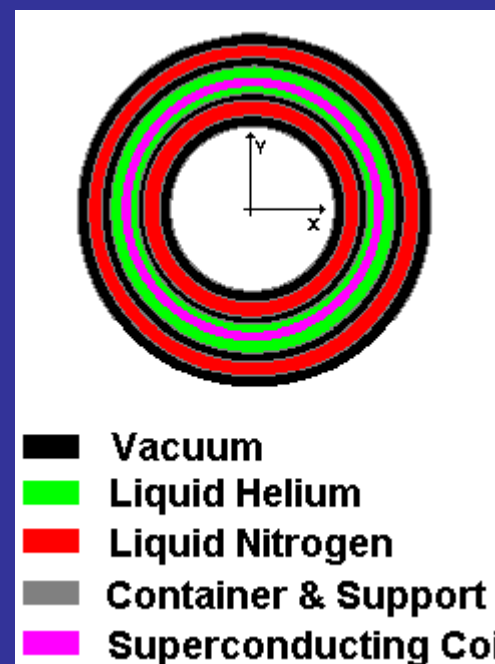
Μήτρες

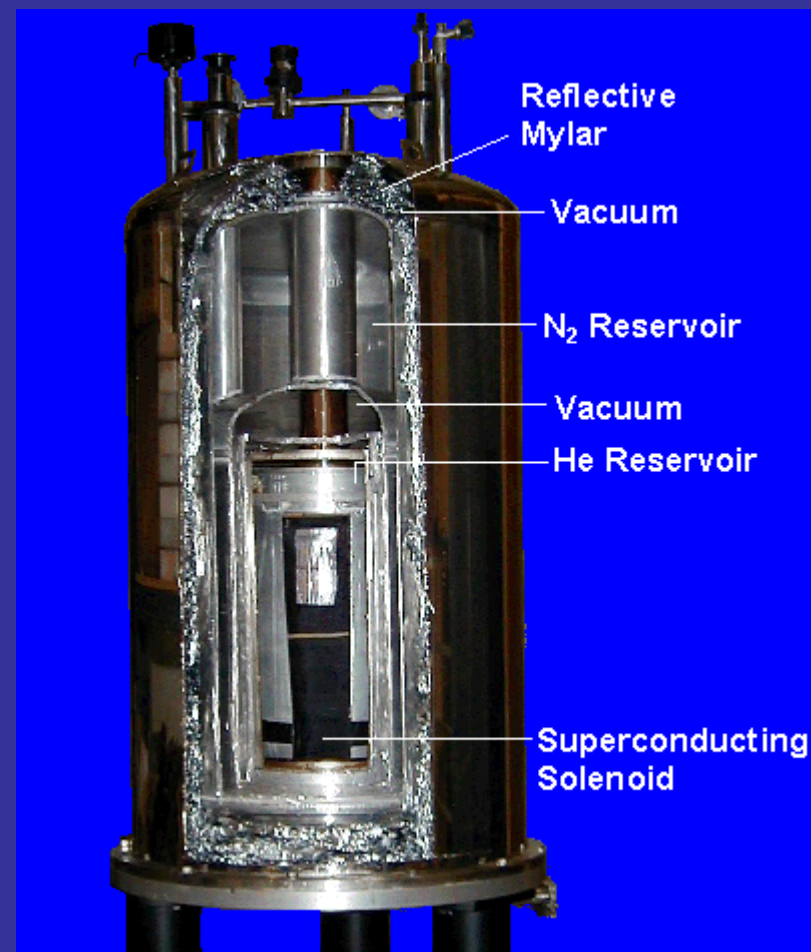
Μιγαδικοί αριθμοί

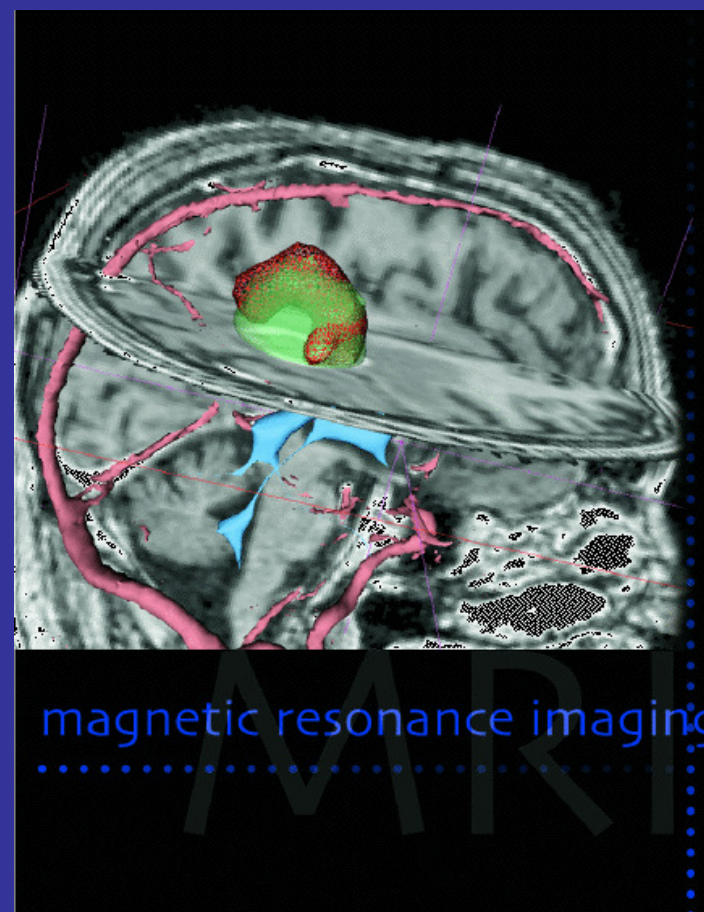
Μετασχηματισμοί Fourier (φάσμα συνάρτησης χρόνου
- φάσμα συνάρτησης συχνότητας).



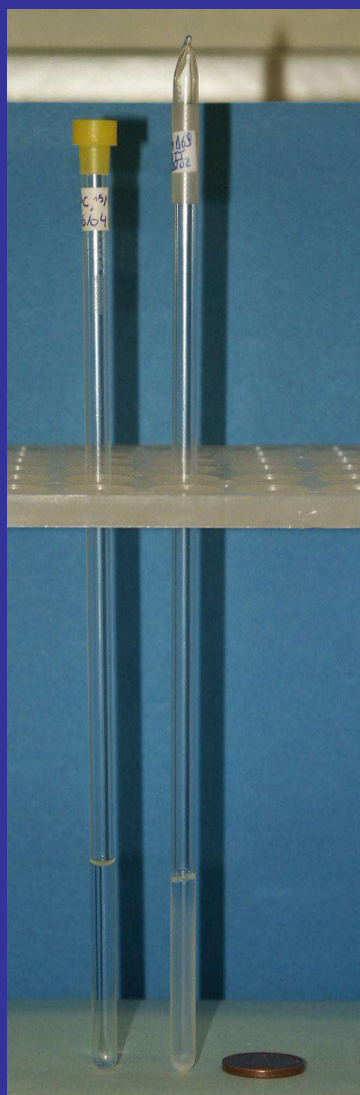
Ισχυρό Μαγνητικό Πεδίο













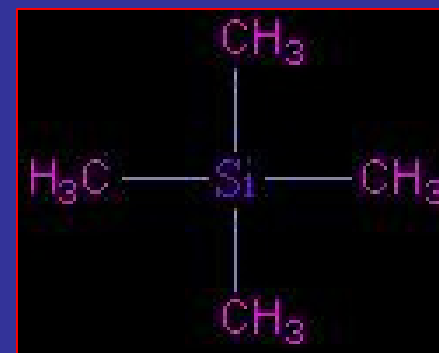
Βασικές παράμετροι

- Χημική μετατόπιση δ (Chemical shift)
- Σταθερά σύζευξης J (J coupling)

Χημική μετατόπιση δ

Η συχνότητα στην οποία συντονίζεται κάθε πυρήνας και μετράται αναφορικά με τη συχνότητα συντονισμού μιας ένωσης προτύπου. Εκφράζεται σε μονάδες δ ppm (parts per million) σε σχέση με την κορυφή απορρόφησης των πρωτονίων του TMS ($\delta=0$).

Χημική μετατόπιση $\delta = \nu_i / \nu_0$ (ν_i : συχνότητα συντονισμού του πυρήνα, ν_0 : συχνότητα του οργάνου)



Παράδειγμα

Συγκεκριμένο πρωτόνιο οργανικού μορίου συντονίζεται σε συχνότητα 120 Hz σε φασματογράφο 60 MHz. Ποια είναι η χημική του μετατόπιση;

Λύση

$$\nu_i = 120 \text{ Hz}, \nu_0 = 60 \cdot 10^6 \text{ Hz}, \quad \delta = 120/60 \cdot 10^6 = 2 \text{ ppm}$$

Το ίδιο πρωτόνιο σε φασματογράφο 100 MHz συντονίζεται σε συχνότητα 200 Hz. Η χημική μετατόπιση θα είναι $\delta = 200/100 \cdot 10^6 = 2 \text{ ppm}$

Η χημική μετατόπιση είναι ανεξάρτητη του οργάνου που χρησιμοποιείται.

Χημική Μετατόπιση

Όλοι οι ενεργοί πυρήνες ενός δείγματος δε συντονίζονται στην ίδια συχνότητα.

Η ένταση του μαγνητικού πεδίου φτάνει διαφοροποιημένη σε κάθε πυρήνα.

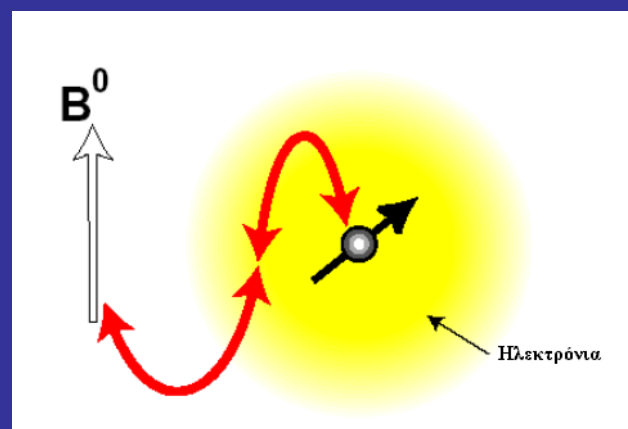
Τα ηλεκτρόνια σθένους κάποιων ατόμων περιστρέφονται με τη φορά του εφαρμοζόμενου πεδίου. Στους πυρήνες των ατόμων που διευθετούνται αντίθετα στο εφαρμοζόμενο πεδίο η περιστροφή τους προκαλεί ένα μικρότερης έντασης μαγνητικό πεδίο.

Το μαγνητικό πεδίο που «αισθάνεται» ο κάθε πυρήνας (the effective field) είναι τελικώς μικρότερο από το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο.

Η ένταση του μικρότερου πεδίου $\mathbf{B}_1 = \sigma \mathbf{B}_0$ (σ : σταθερά θωράκισης/προάσπισης).

Η ένταση που δέχεται ένας ενεργός πυρήνας: $\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 - \mathbf{B}_1$

$$\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 (1 - \sigma)$$



Παράγοντες που επηρεάζουν τη χημική μετατόπιση.

- Διαμαγνητική θωράκιση

Συντονισμός σε $B = B_0 + B_1$

~ ηλεκτρονιακή πυκνότητα

- Μαγνητική ανισοτροπία

~ Χημικών δεσμών

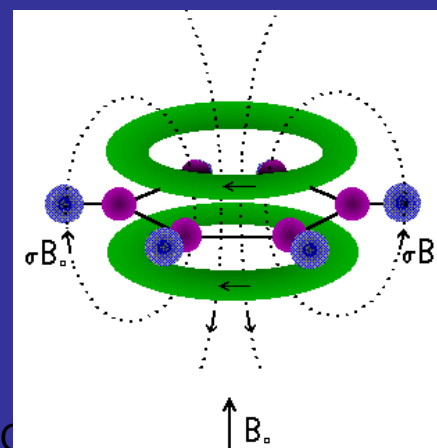
Επαγωγικά ρεύματα προς ορισμένες διευθύνσεις.

Διαμαγνητικό ρεύμα - θωράκιση

Παραμαγνητικό ρεύμα - αποθωράκιση



Ένωση	δ (ppm)
$(CH_3)_4-Si$	0,0
CH_3-J	2,16
CH_3-Br	2,65
CH_3-Cl	3,10
CH_3-F	4,26



Ασθενέστερο πεδίο
Μεγάλες τιμές ppm
Αποθωράκιση

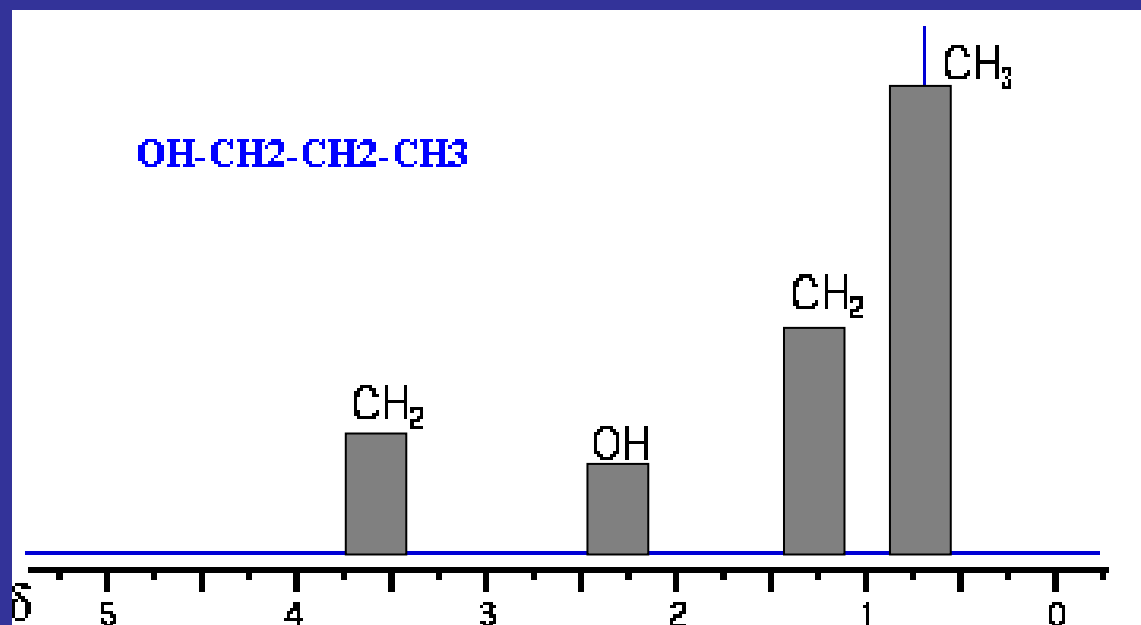


Υψηλότερο πεδίο
Μικρές τιμές ppm
Θωράκιση



Κλίμακα φάσματος NMR

δ (ppm)



Σταθερά σύζευξης J

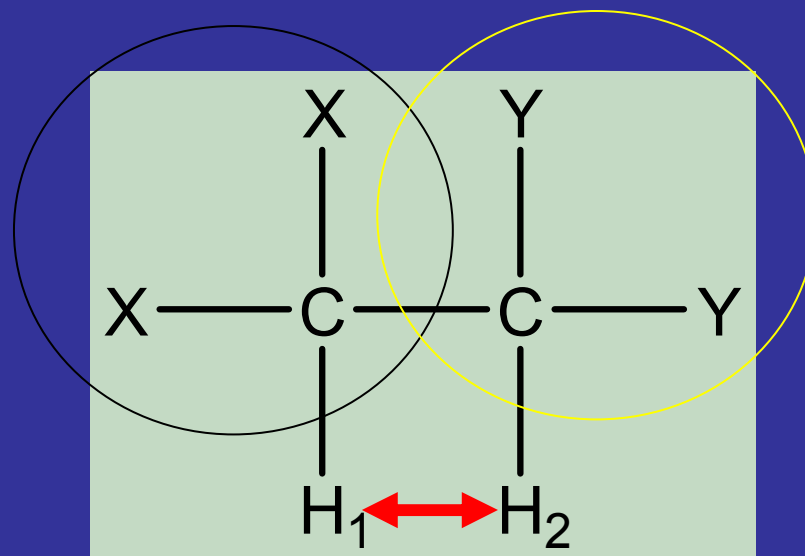
Σύζευξη των σπιν των πρωτονίων, στην οποία οφείλεται η πολλαπλότητα των κορυφών.

Χαρακτηρίζεται από τη σταθερά σύζευξης J, η οποία ορίζεται ως η **απόσταση μεταξύ των υποκορυφών που συνιστούν μια πολλαπλή κορυφή** και μετράται σε μονάδες συχνότητας Hz.

Πολλαπλή κορυφή = διαφορετικοί συντονισμοί του ίδιου πρωτονίου λόγω ύπαρξης των γειτονικών.

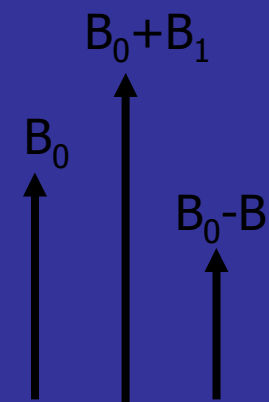
π.χ. για το ^1H

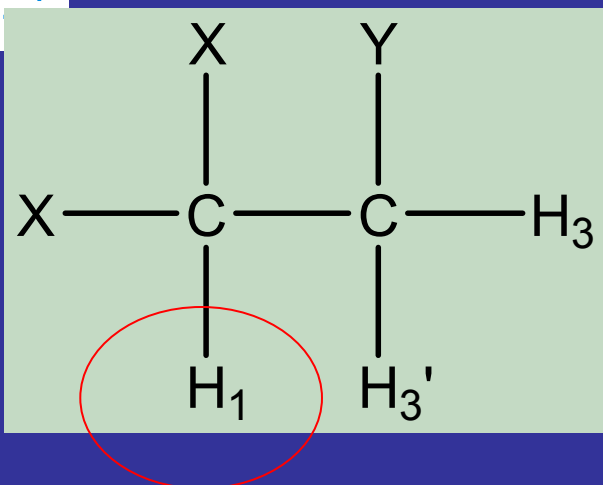
Υπολογίζεται το πλήθος των υδρογόνων που συνδέονται στους γειτονικούς άνθρακες



$$\delta H_1 \neq \delta H_2$$

2 πιθανοί προσανατολισμοί





Δυνατοί προσανατολισμοί

Και τα δύο παράλληλα στο B_0

H_3 παράλληλα - H_3' αντιπαράλληλα στο B_0

H_3 αντιπαράλληλα - H_3' παράλληλα στο B_0

Και τα δύο αντιπαράλληλα στο B_0

Κανόνες σύζευξης

- Αν πυρήνας με σπιν $\frac{1}{2}$ συζευγνύεται με n ισοδύναμους γειτονικούς πυρήνες, η κορυφή συντονισμού του σχάζεται σε $n+1$ υποκορυφές.
- Οι εντάσεις των κορυφών προσδιορίζονται στατιστικά και είναι ανάλογες με τους συντελεστές της διωνυμικής εξίσωσης (Τρίγωνο Pascal).

		1		1				
		1	2	1				
		1	3	3	1			
		1	4	6	4	1		
		1	5	10	10	5	1	
		1	6	15	20	15	6	1

Αίδουμη σύζευξη (geminal) 2J

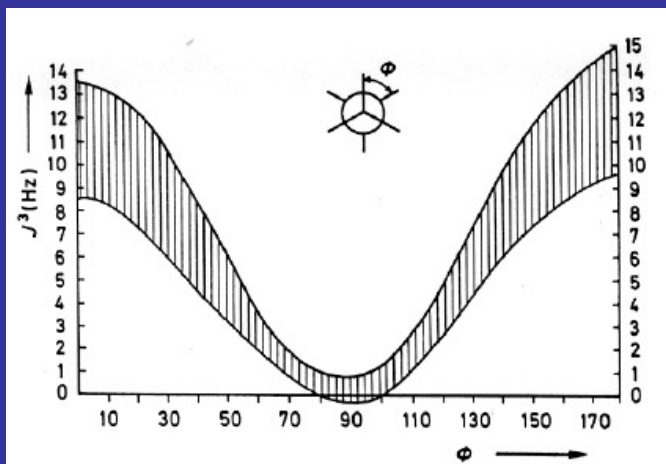
εξαρτάται από την τιμή της γωνίας H-C-H.

Αυτό κυμαίνεται μεταξύ 0-20 Hz για γωνίες μεταξύ 105-125°.

CH ₃ -H	J=-12,4
CH ₃ -Φ	J=-14,5
CH ₃ -C≡N	J=16,2
CH ₂ (C≡N) ₂	J=-20,3

Γειτονική σύζευξη (vicinal=vic) 3J

η σταθερά σύζευξης μεταξύ δύο γειτονικών ατόμων υδρογόνου H' και H εξαρτάται από τη διεδρη γωνία φ, η οποία σχηματίζεται από τα επίπεδα H'C'C και C'C H

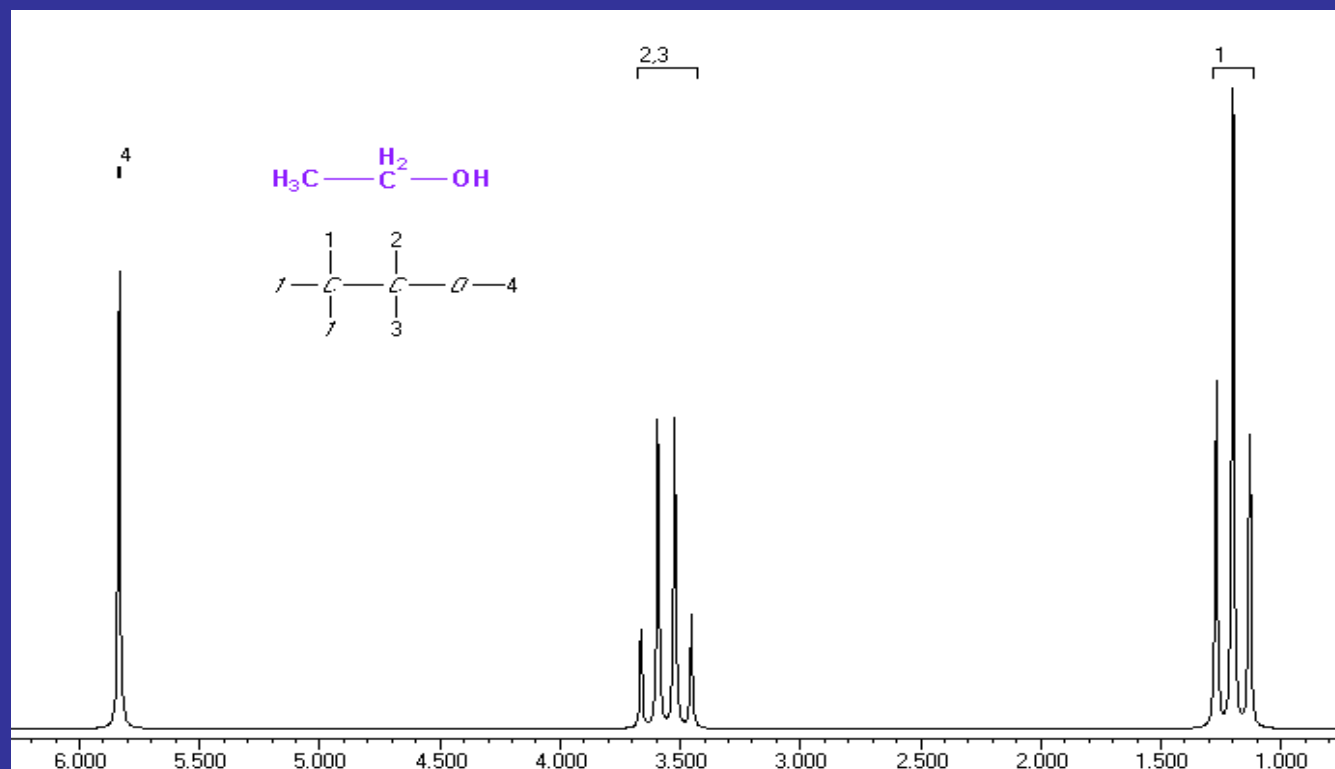


Εξίσωση Karplus – Bristov

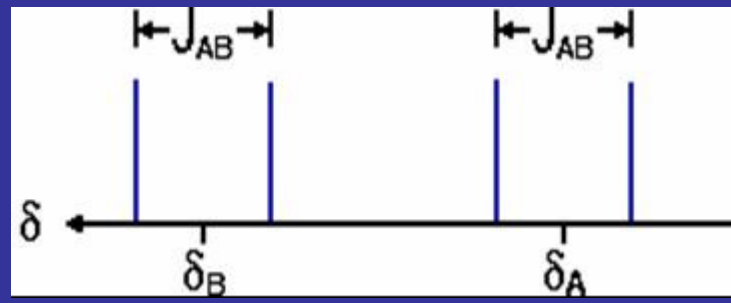
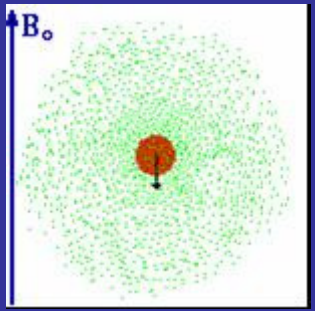
$$J_{HH'} = 8,5 - \sigma \nu^2 \phi - 0,28 \quad 0 < \phi < 90$$

$$J_{HH'} = 9,5 - \sigma \nu^2 \phi - 0,28 \quad 90 < \phi < 180$$

Σταθ. Σύζευξης ----- Διεδρη ----- Διαμόρφωση



B) Προσομοίωση φασμάτων NMR



Δυσκολίες στα φάσματα NMR

-Κορυφές που δεν ακολουθούν τους κανόνες πρώτης τάξης.

Δύσκολη πρόβλεψη πολλαπλότητας

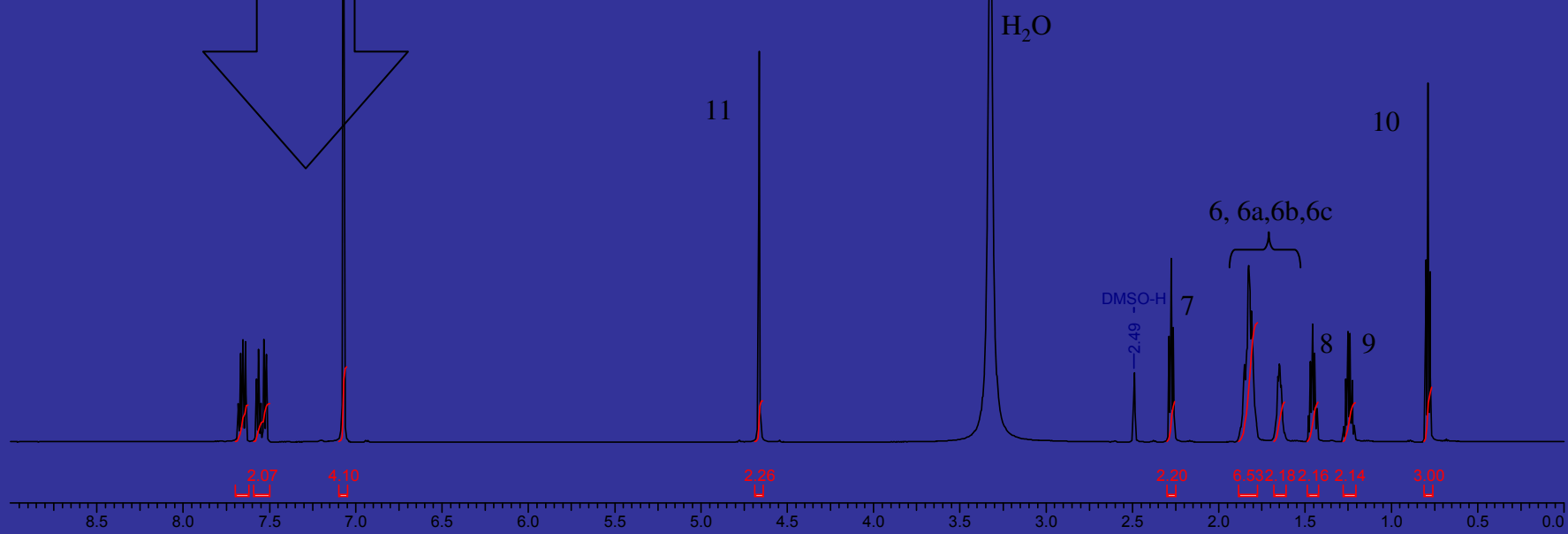
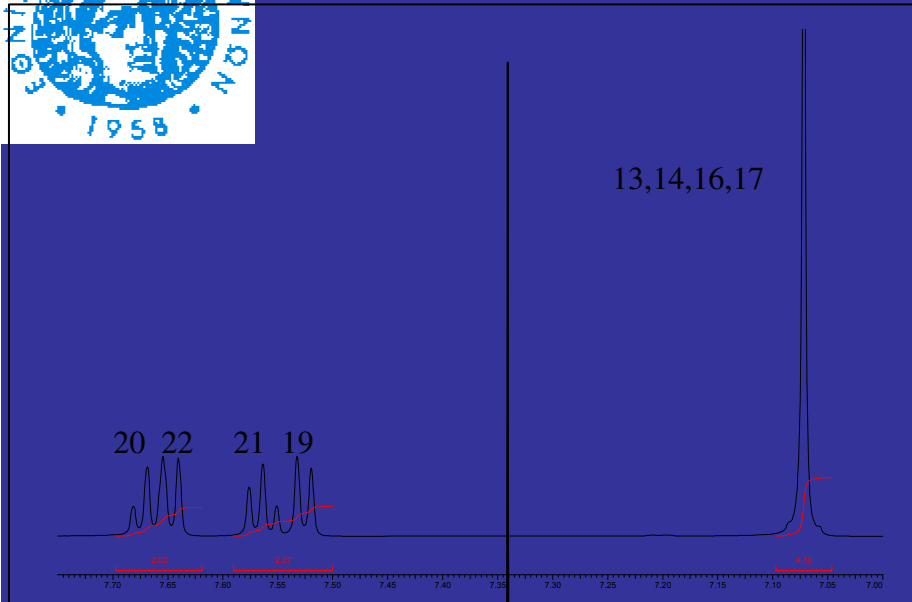
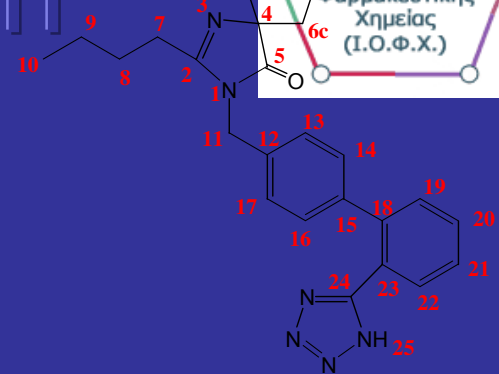
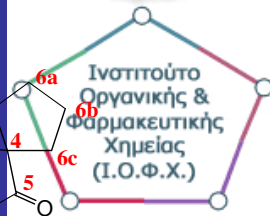
Δύσκολη αποτίμηση μορίου

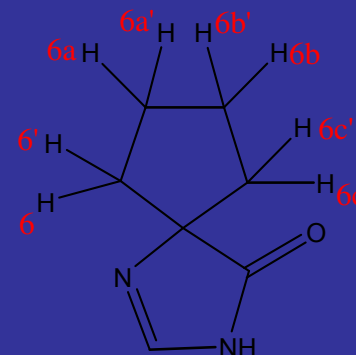
--Επικαλυπτόμενες κορυφές

Δυσκολία υπολογισμού της σταθεράς σύζευξης

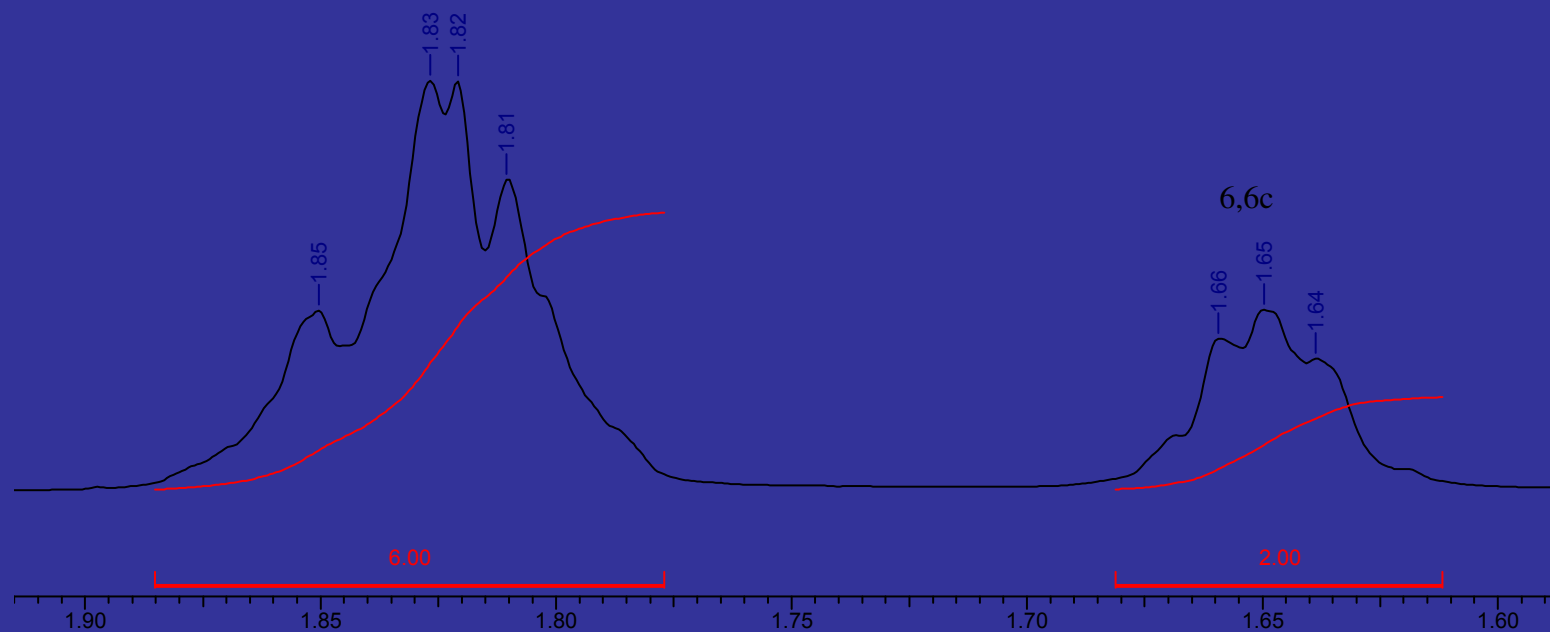


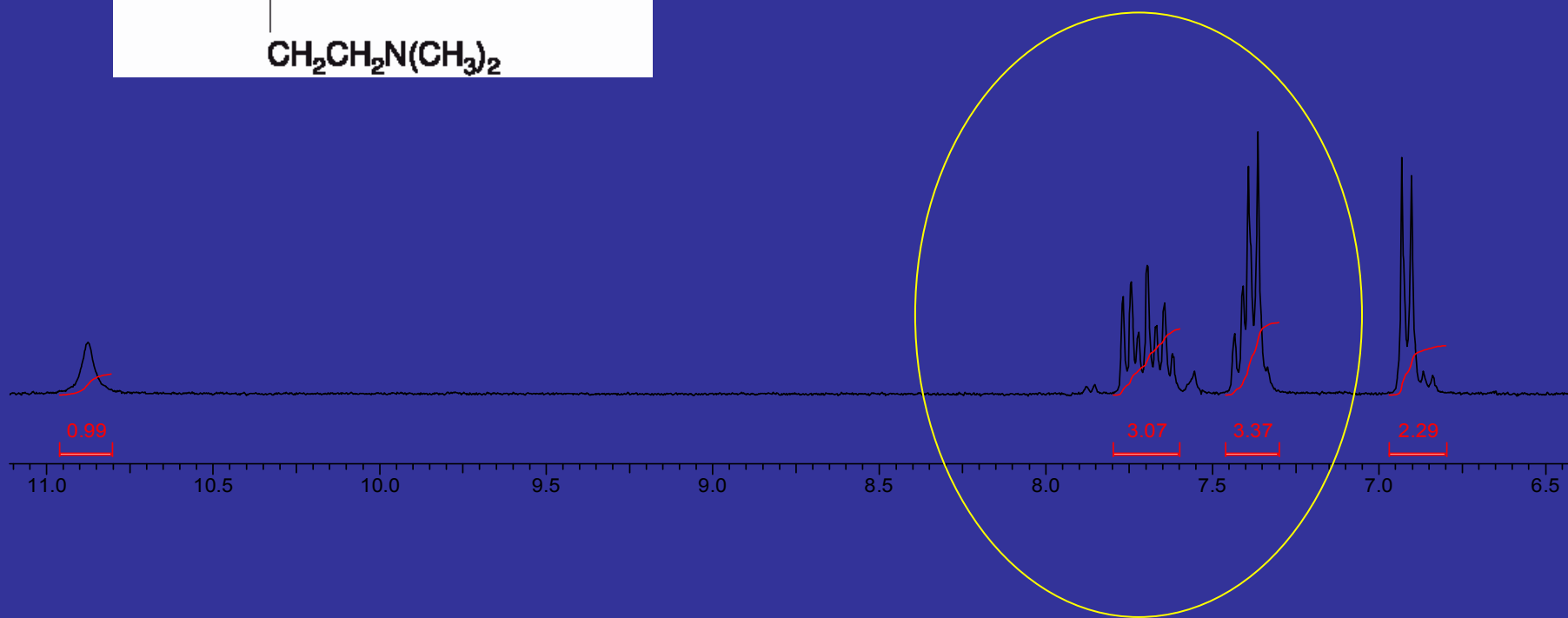
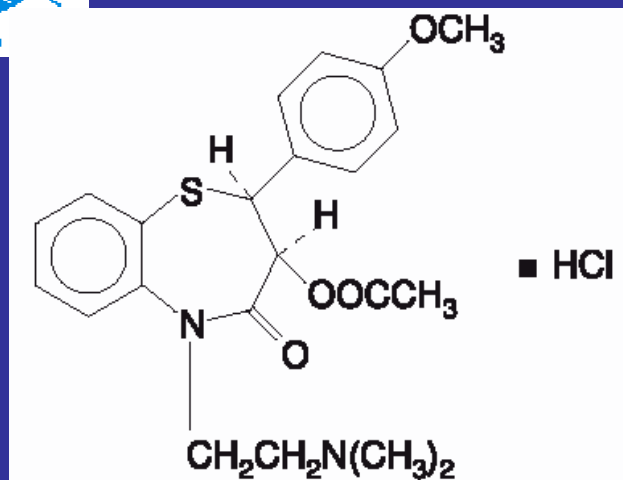
irbesartan





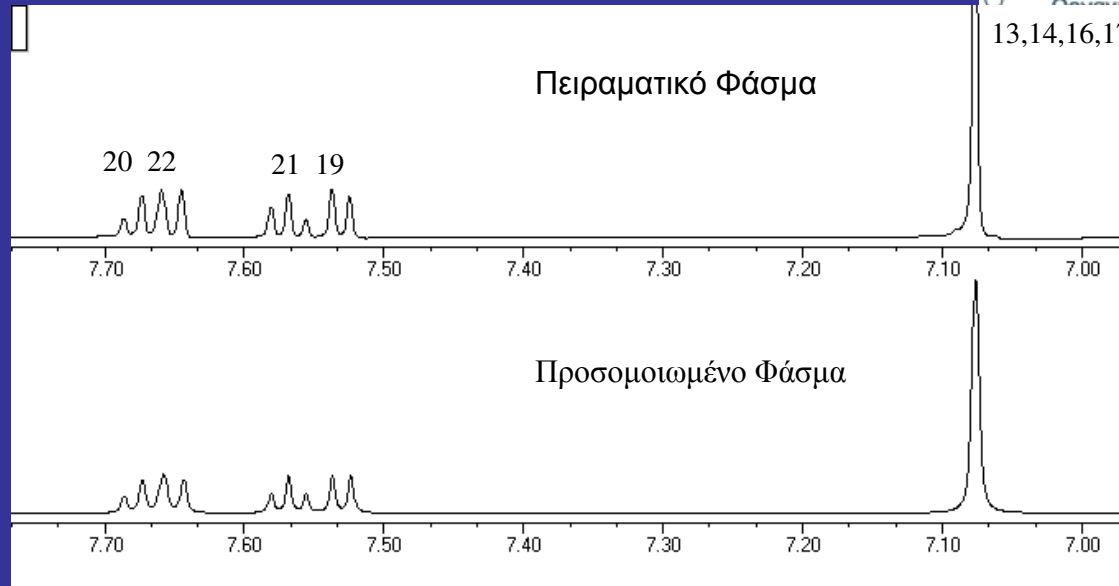
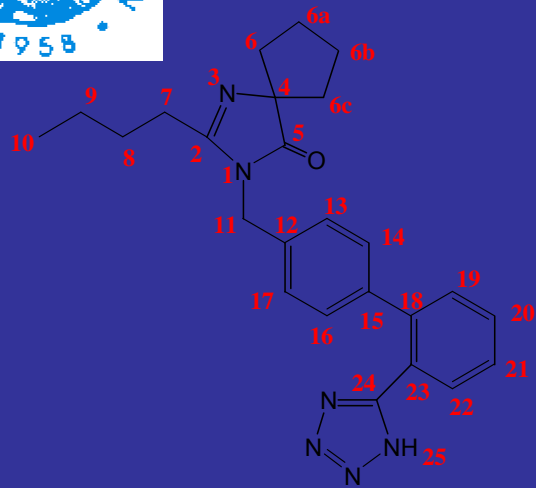
6',6a,6a',6b,6b',6c'





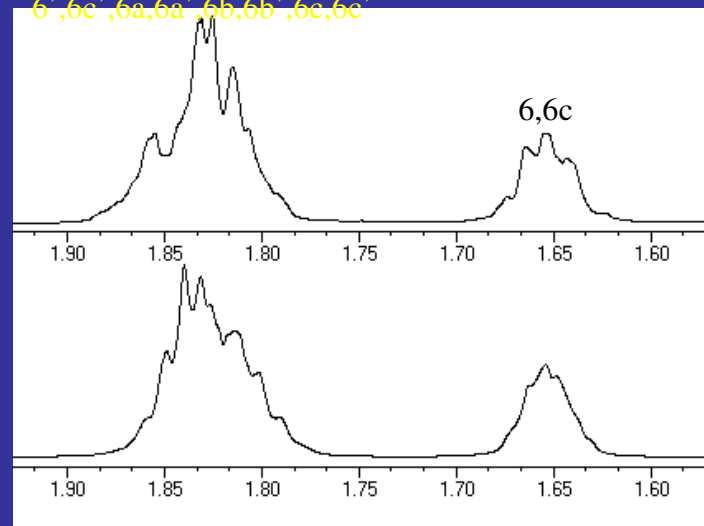
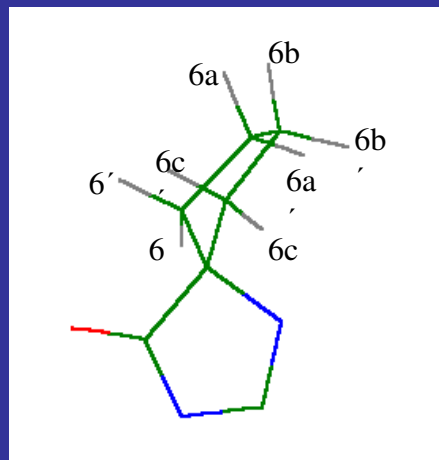


Αρωματική περιοχή φάσματος

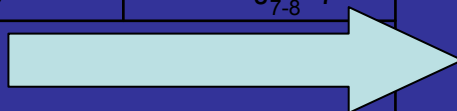


Κυκλοπεντανικός δακτύλιος

6',6c',6a,6a',6b,6b',6c,6c'



Ατομο	Χημική μετατόπιση δ(ppm)	Σταθερά σύζευξης J (Hz)
10	0,79	$J_{9-10}=7$
9	1,25	• $J_{8-9}=7$
8	1,46	• $J_{7-8}=7$
6,6a,6b,6c		
7	2,28	-
11	4,67	$J_{11-13/17}=0,5$
13,14,16,17	7,08	$J_{\text{ορθο}}=J_{\text{μετα}}=1$ $J_{\text{παρα}}=1$
19	7,53	$J_{19-14/16}=-0,3$
21	7,57	• $J_{21-20}=8,49$
22	7,65	$J_{22-19}=0,12$ $J_{22-21}=7,96$
20	7,67	$J_{20-22}=1,28$ $J_{20-21}=8,49$ $J_{20-19}=8$



Ατομο	Χημική μετατόπιση δ(ppm)	Σταθερά σύζευξης J (Hz)
6,6c	1,65	$J_{6-6'}=0,06$, $J_{6-6a}=9,65$, $J_{6-6a'}=2,19$, $J_{6-6b'}=5,55$ $J_{6-6b}=5,55$, $J_{6-6c'}=3,20$, $J_{6-6c}=0,30$
6'	1,80	• $J_{6'-6a}=6,91$, $J_{6'-6a'}=7,43$, $J_{6'-6b'}=9,65$ • $J_{6'-6b}=5,55$, $J_{6'-6c'}=5,55$, $J_{6'-6c}=3,20$
6c'	1,80	• $J_{6c'-6c}=0,06$
6a	1,83	$J_{6a-6a'}=11,35$, $J_{6a-6b'}=2,19$, $J_{6a-6b}=9,65$ $J_{6a-6c'}=5,55$, $J_{6a-6c}=5,55$
6a'	1,84	$J_{6a'-6b'}=6,91$, $J_{6a'-6b}=2,19$ $J_{6a'-6c'}=9,65$, $J_{6a'-6c}=5,55$
6b	1,85	$J_{6b'-6b}=11,35$, $J_{6b'-6c'}=7,43$, $J_{6b'-6c}=9,65$
6b'	1,84	$J_{6b-6c'}=6,91$, $J_{6b-6c}=2,19$

Ελαχιστοποίηση Ενέργειας (Energy Minimization)

- Αλγόριθμοι Απότομης Κατάδυσης (steepest descent)
 - Συζυγούς Βαθμίδας (conjugate gradient)
- Powell
Newton-Raphson

Διαμορφωτική Ανάλυση (Conformational Search)

- Αλγόριθμοι Προσομοίωσης (Simulation Algorithms)
- Μοριακή Δυναμική (Molecular Dynamics)
- Αλγόριθμοι Συστηματικής Αναζήτησης
- Εξονυχιστική αναζήτηση (Grid Scan)
- Αλγόριθμοι Στοχαστικής Αναζήτησης
- Τυχαία Δειγματοληψία (Random Sampling)
Υπερπήδηση φραγμού Boltzmann (Boltzmann Jump)
Monte Carlo

Ομαδοποίηση ενεργειακά ελαχιστοποιημένων δομών.

2Δ φασματοσκοπία ΠΜΣ (ROESY)
Πειραματικά δεδομένα για τις ενδομοριακές αποστάσεις (Distance Geometry)

Διαμορφώσεις χαμηλής ενέργειας που ικανοποιούν τα πειραματικά ROE.

Υπερθέσεις με γνωστές διαμορφώσεις βιοδραστικών μορίων

Πιθανότερη βιοδραστική διαμόρφωση.

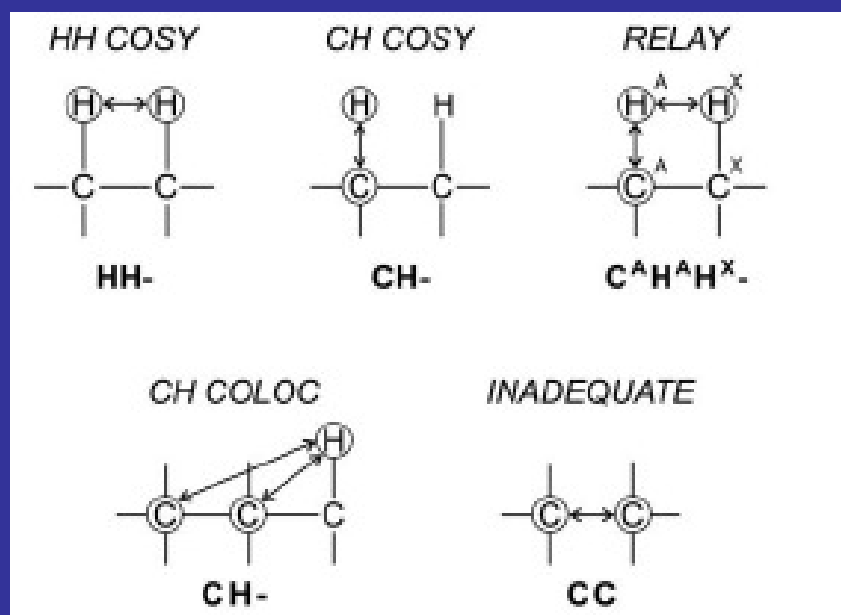


Φάσματα NMR



- 1D (^1H , ^{13}C , ..)
- 2D (ομοπυρηνικά, ετεροπυρηνικά)

Φάσματα 2 διαστάσεων

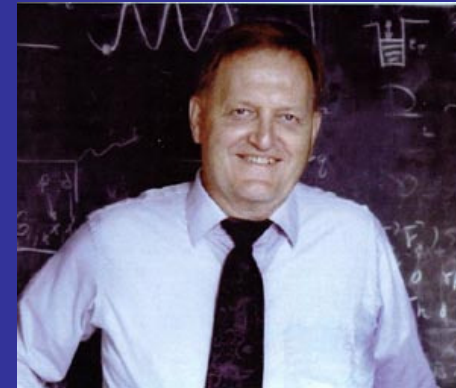
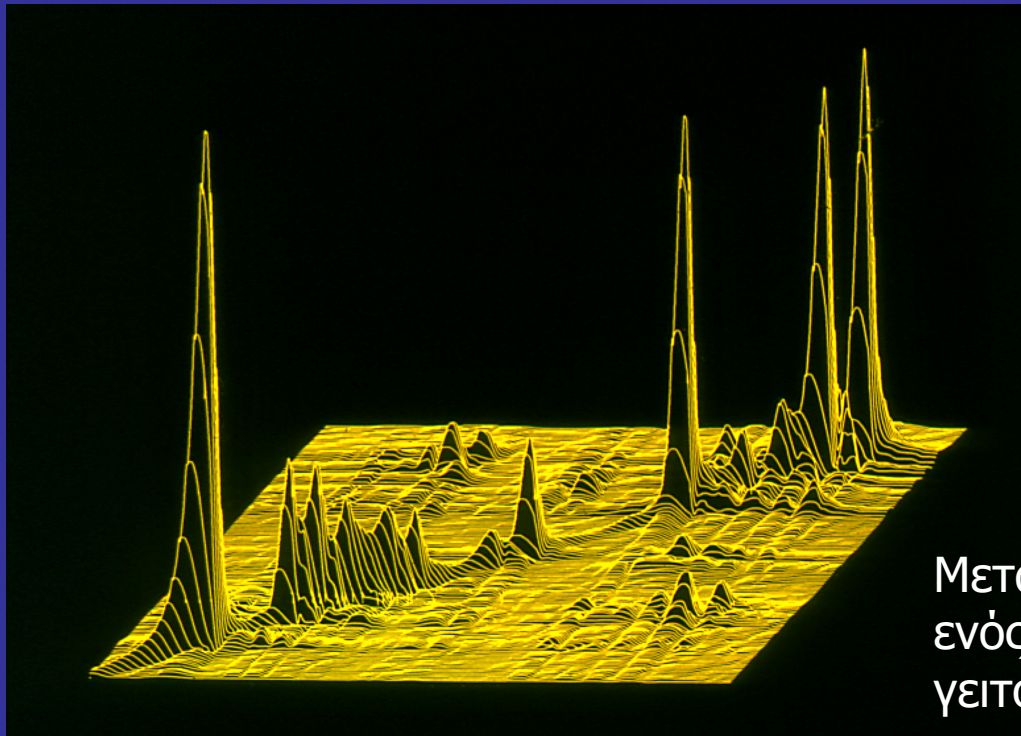


Διαδικασία..

- Ταυτοποίηση του φάσματος ^1H NMR (και κατά συνέπεια της δομής ενός μορίου) με χρήση δισδιάστατων COSY, NOESY.
- Εύρεση ενδομοριακών περιοριστικών αποστάσεων από το δισδιάστατο φάσμα NMR NOESY.
- Εφαρμογή τους στη Διαμορφωτική Ανάλυση



Ποια είναι η συνεισφορά του NMR στη Διαμορφωτική Ανάλυση;



Μεταβολή στην ένταση απορρόφησης ενός πρωτονίου όταν ακτινοβολείται γειτονικό ή πλησίον ευρισκόμενο πρωτόνιο.



Υπολογισμός ενδομοριακών αποστάσεων από το NOESY φάσμα

$$\text{NOE}(n_{A(X)}) \propto \frac{1}{r^6} f(\tau_c)$$

όπου:

r απόσταση μεταξύ των πυρήνων A και X.

τ_c χρόνος συσχετισμού περιστροφής του μορίου (correlation time).

α) Ο μέσος όγκος κανονικοποιείται ως προς τον αριθμό των πρωτονίων που πιθανότατα συμμετέχουν στο NOE σήμα.

β) Επιλέγεται ο όγκος αναφοράς ο οποίος αντιστοιχεί σε δεδομένη απόσταση αναφοράς. Η επιλογή βασίζεται στη διαχωριστικότητα και στην παρουσία χαμηλού επιπέδου θορύβου ώστε το NOE ίχνος να είναι ευκρινές. Με αυτόν τον τρόπο δεν επιδέχεται αμφιβολία ότι ο όγκος που μετρήθηκε αφορούσε σαφώς σήμα και δεν περιελάμβανε θόρυβο. Συνήθως επιλέγεται το NOE σήμα μεταξύ δύο διαδοχικών αρωματικών πρωτονίων, των οποίων η απόσταση αναφοράς είναι 2,46Å.

γ) Υπολογίζεται η απόσταση (R) για τα υπόλοιπα σήματα NOE βάση της σχέσης :

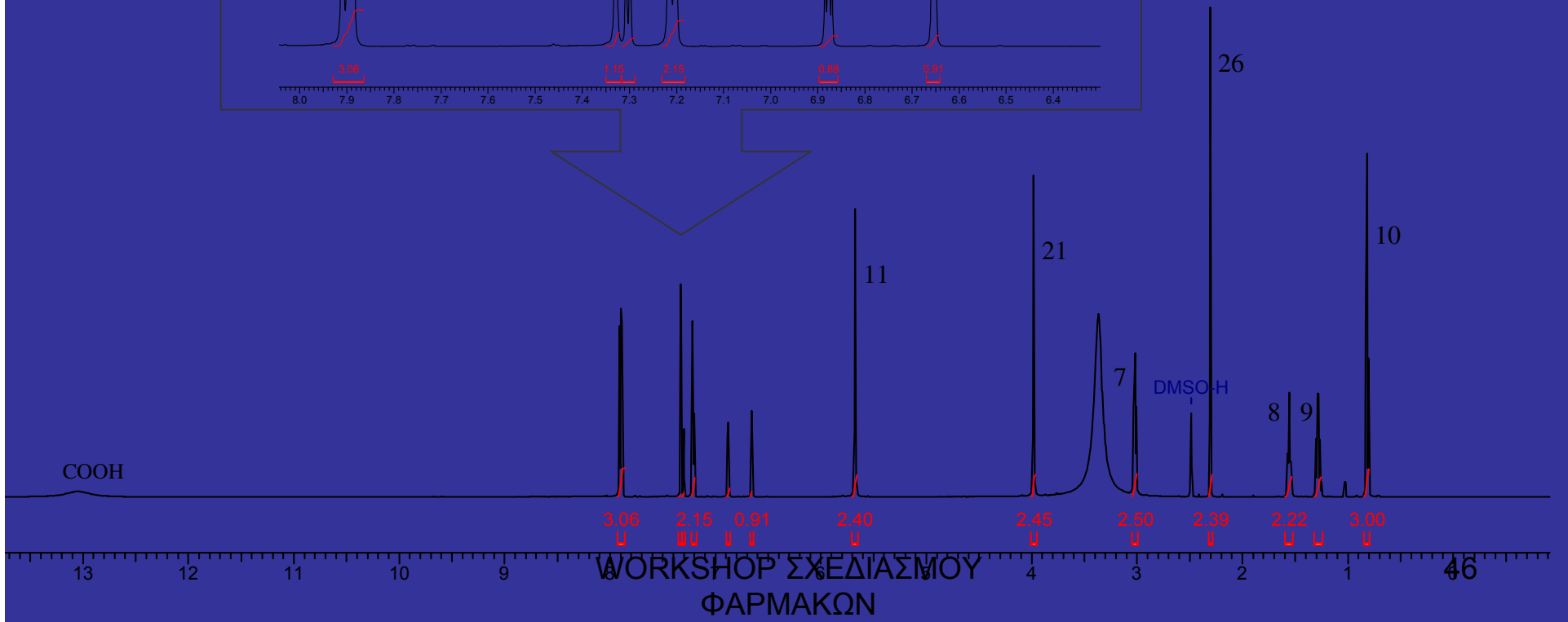
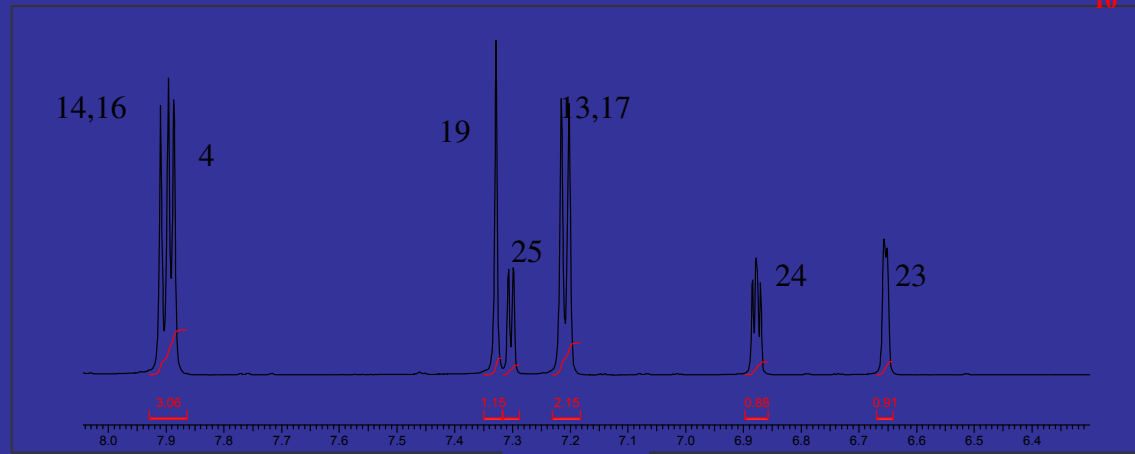
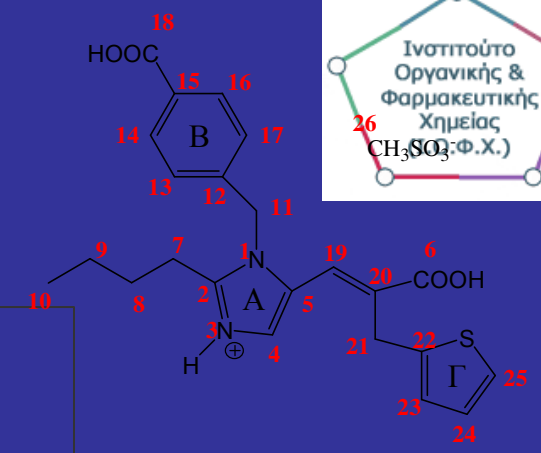
$$R = R_{REF} \sqrt[6]{\frac{V_{REF}}{V}}$$



Ένα ολοκληρωμένο παράδειγμα...

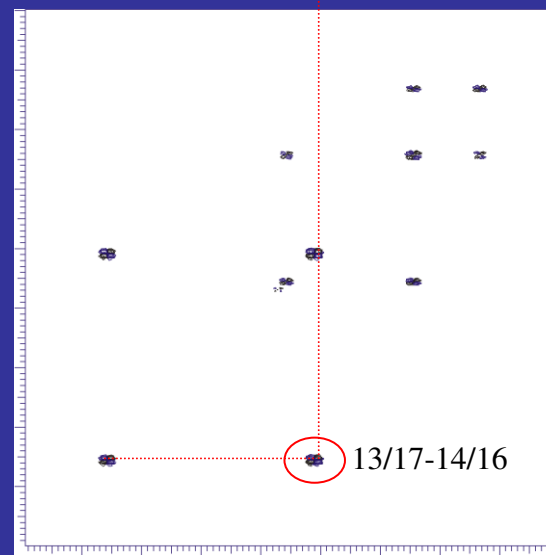
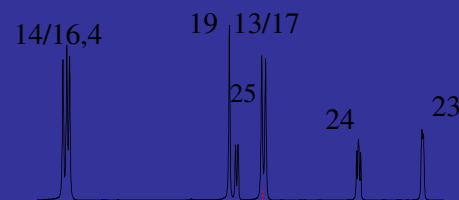
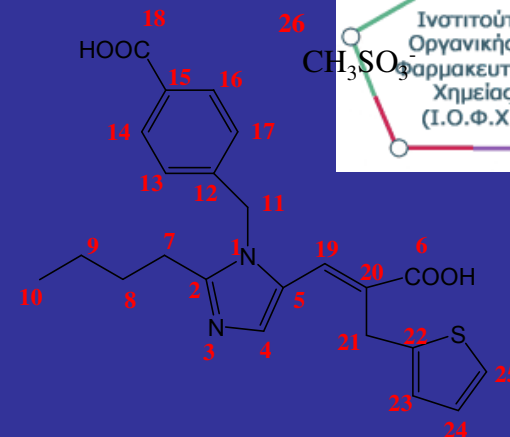
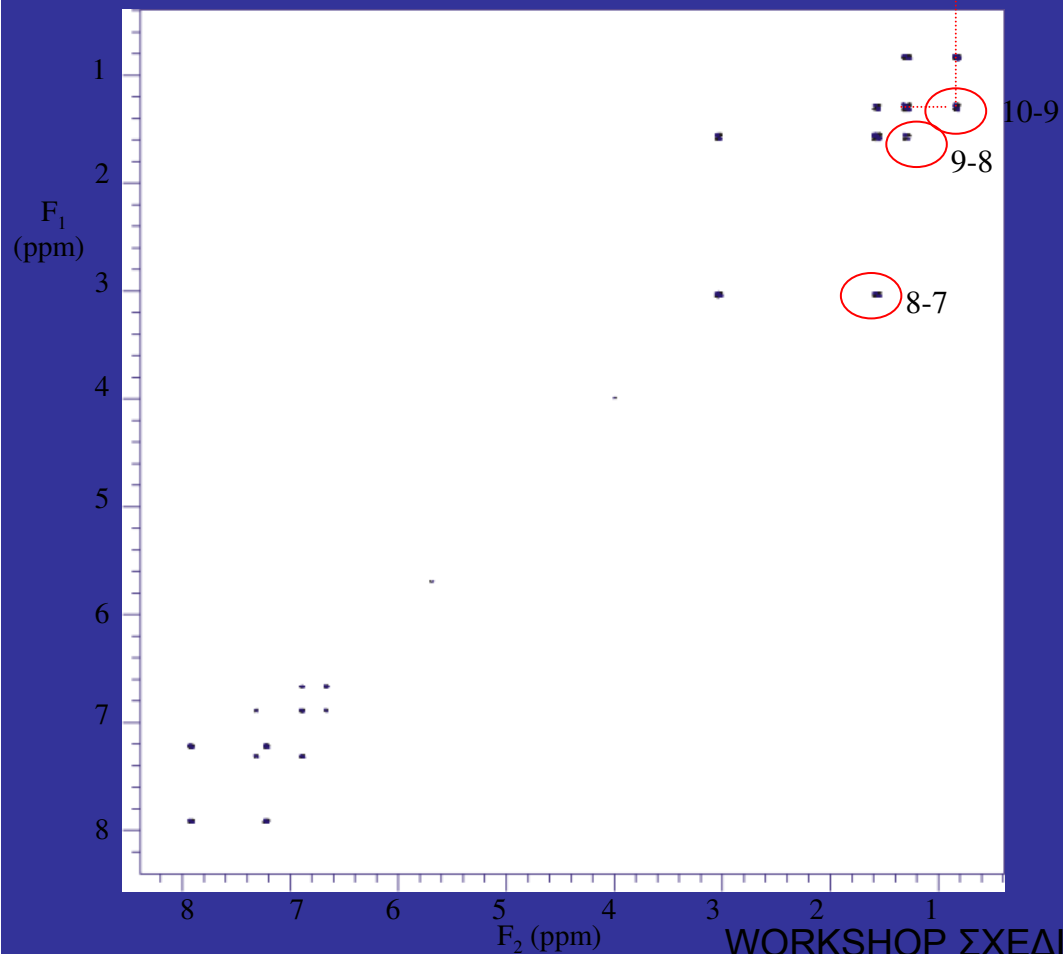
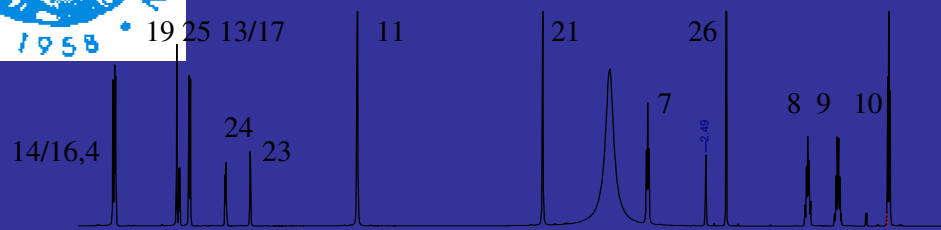


eprosartan



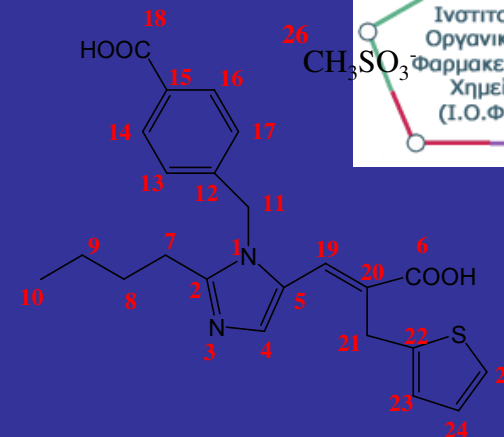


dqf cosy

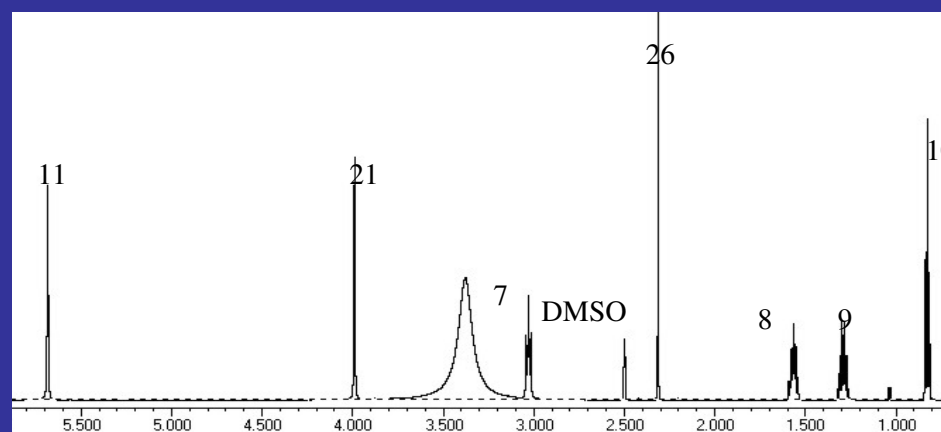


WORKSHOP ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ⁸
ΦΑΡΜΑΚΩΝ

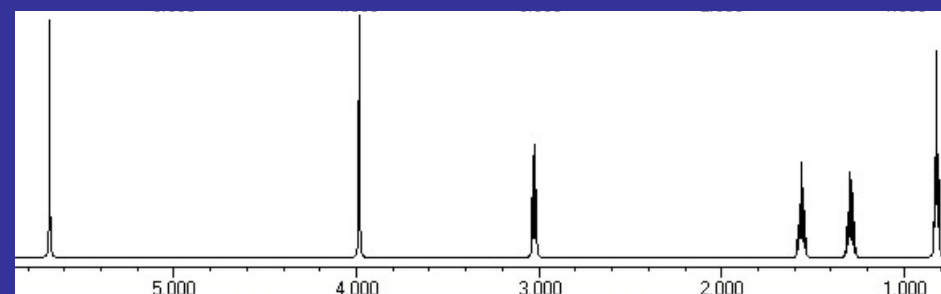
Αλειφατική περιοχή φάσματος

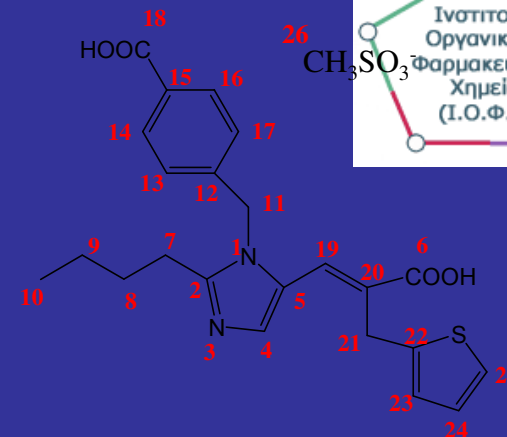


Πειραματικό Φάσμα



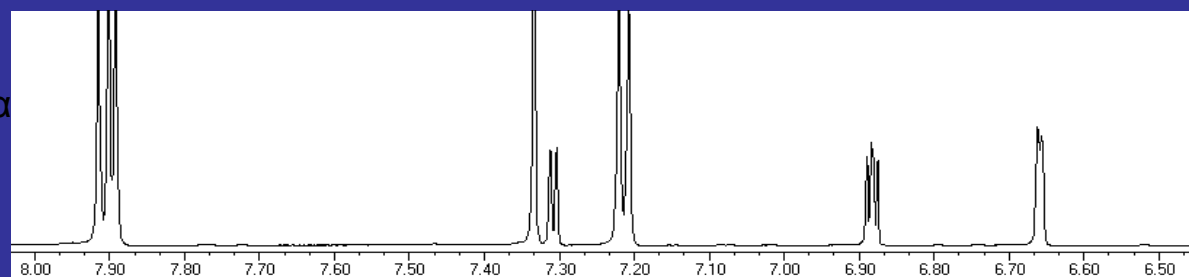
Προσομοιωμένο Φάσμα
gNMR – Cherwell
Scientific



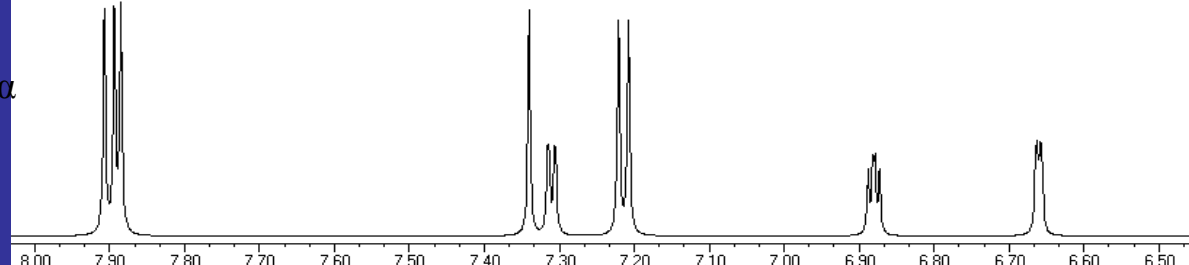


Αρωματική περιοχή φάσματος

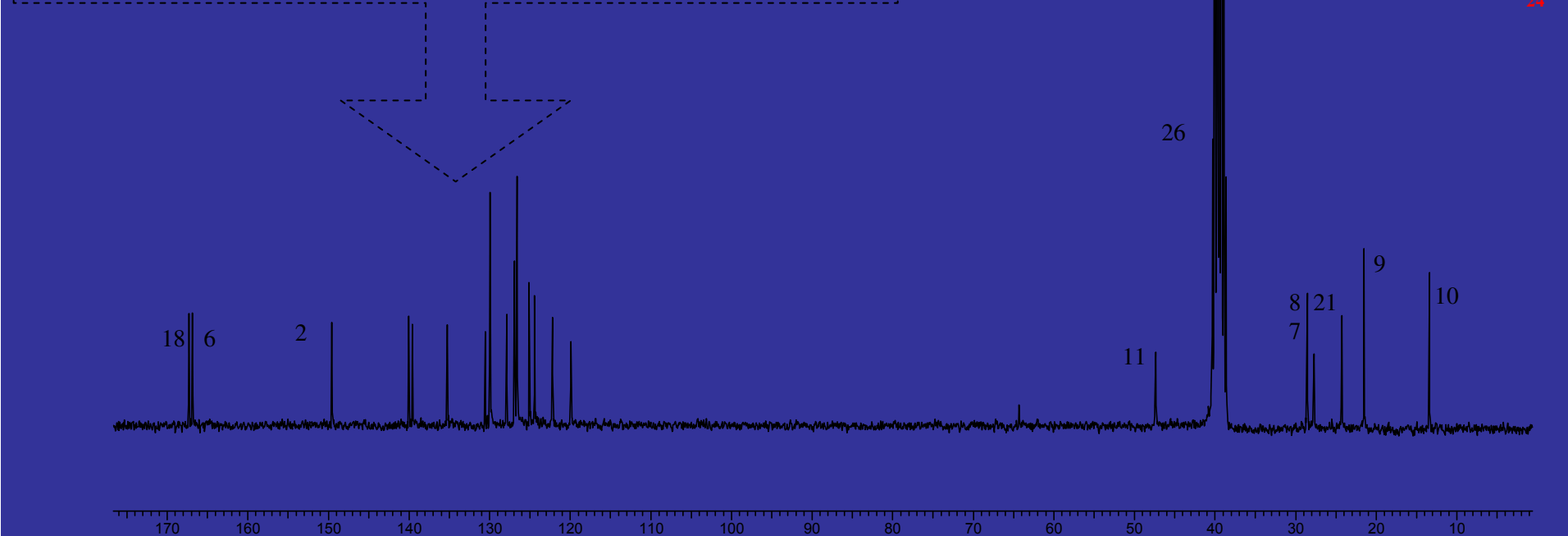
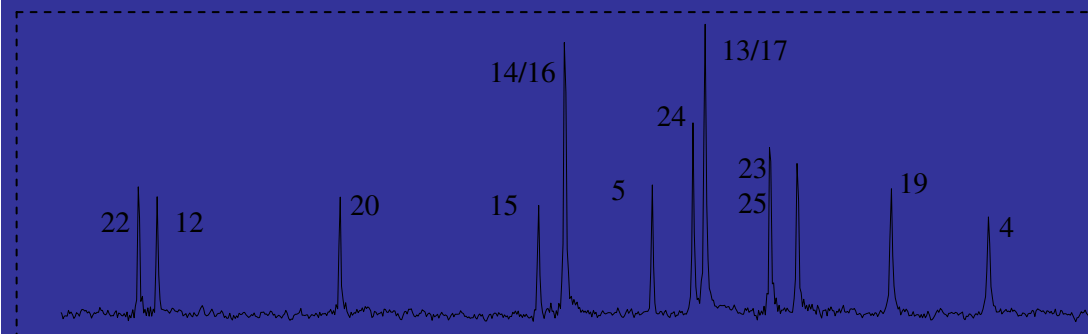
Πειραματικό Φάσμα

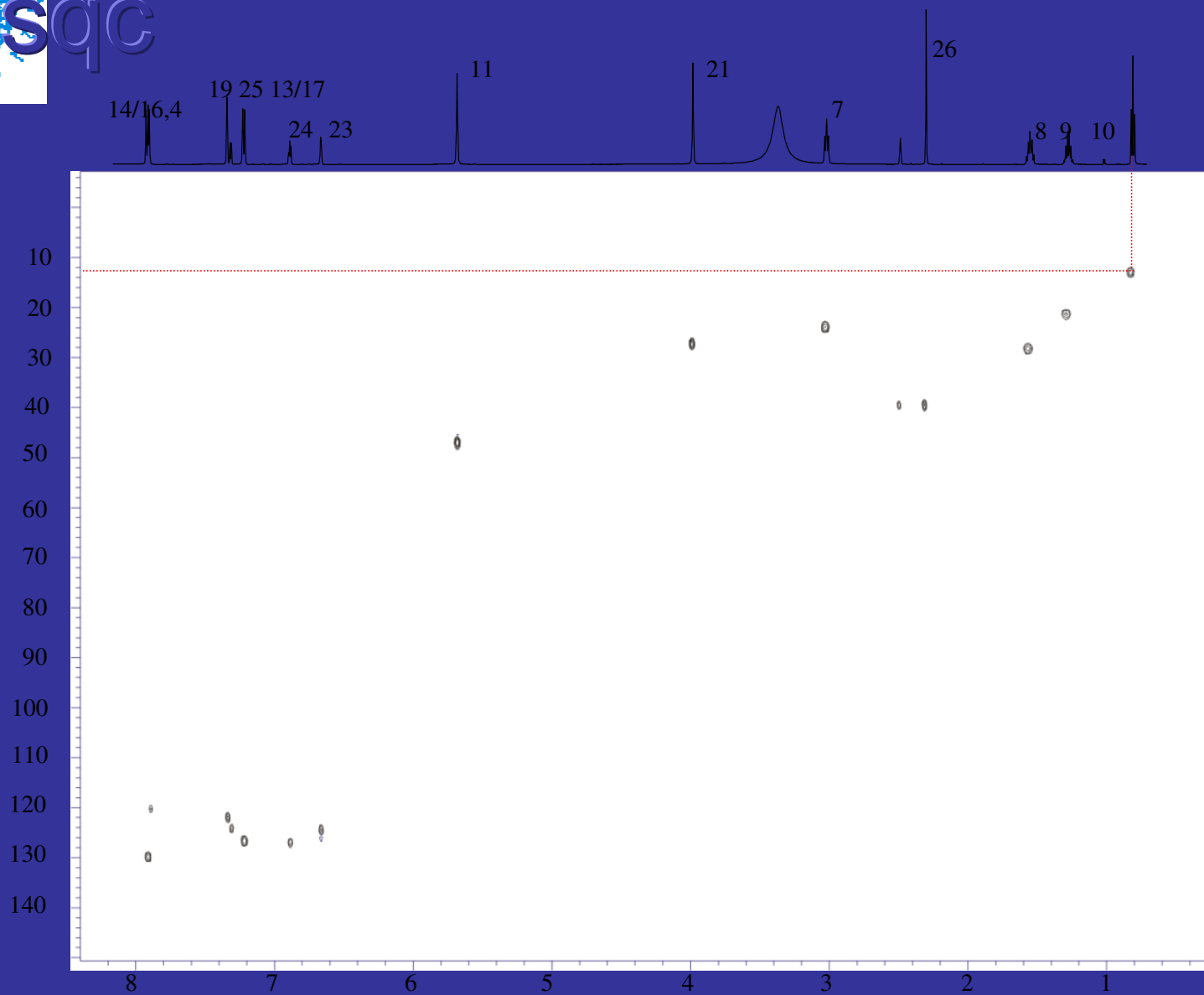


Προσομοιωμένο Φάσμα



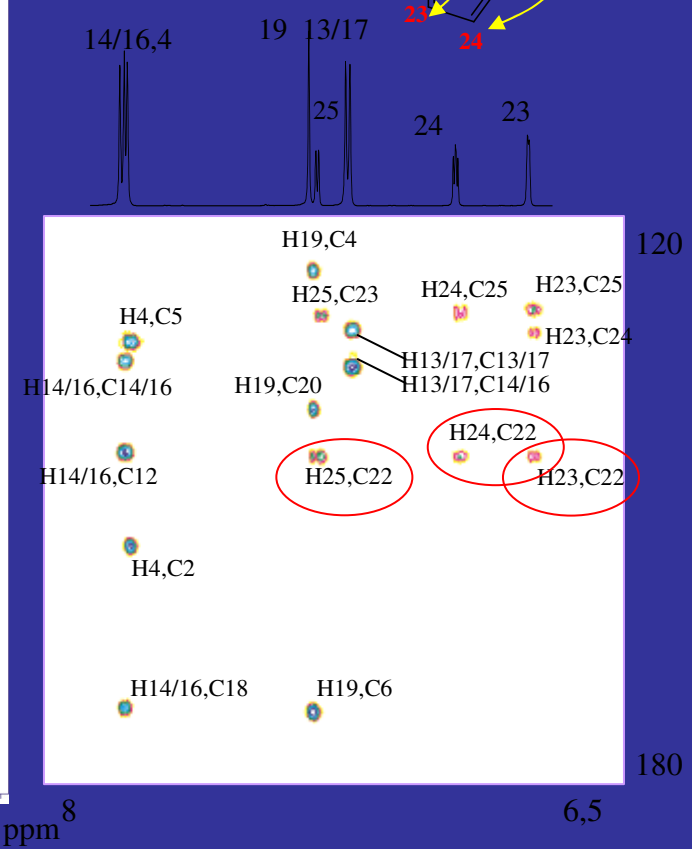
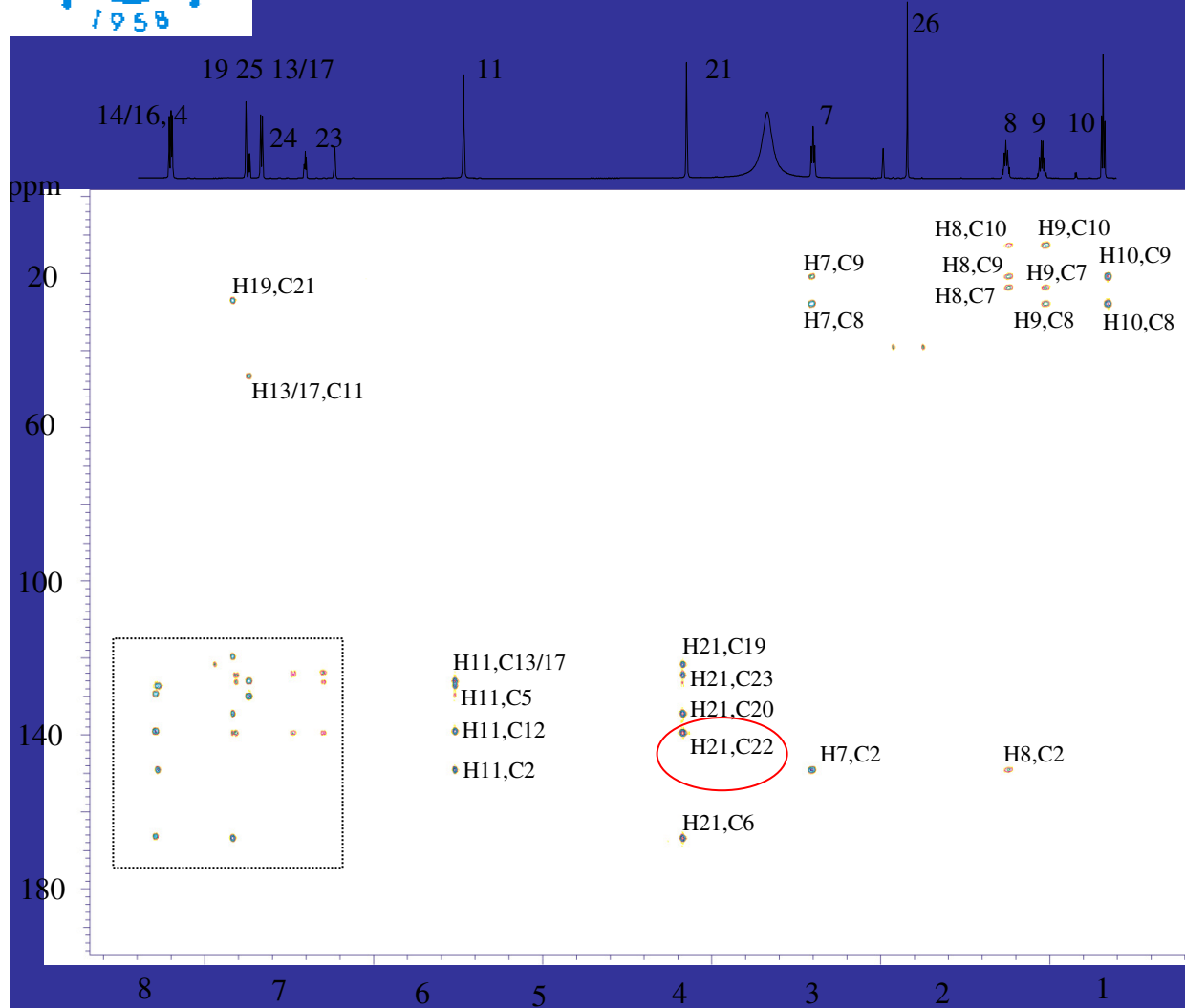
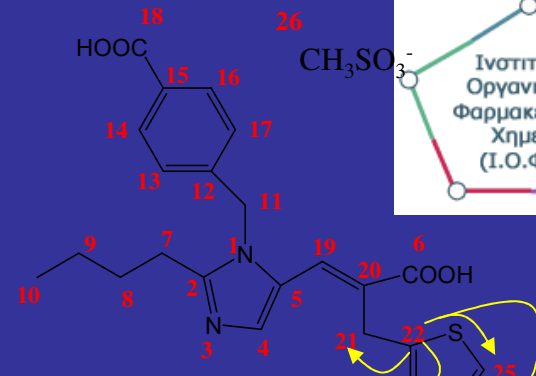
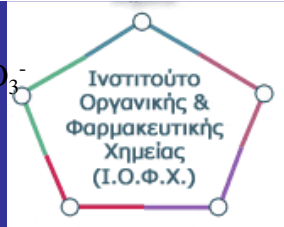
^{13}C

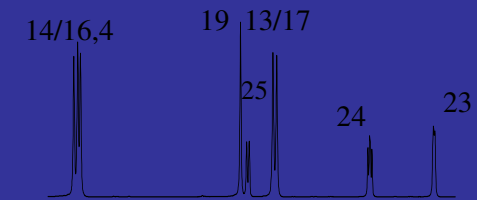
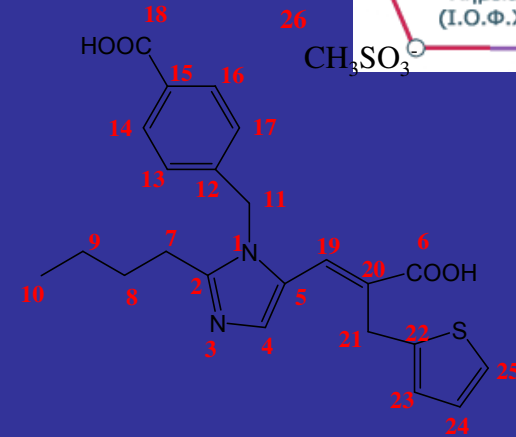
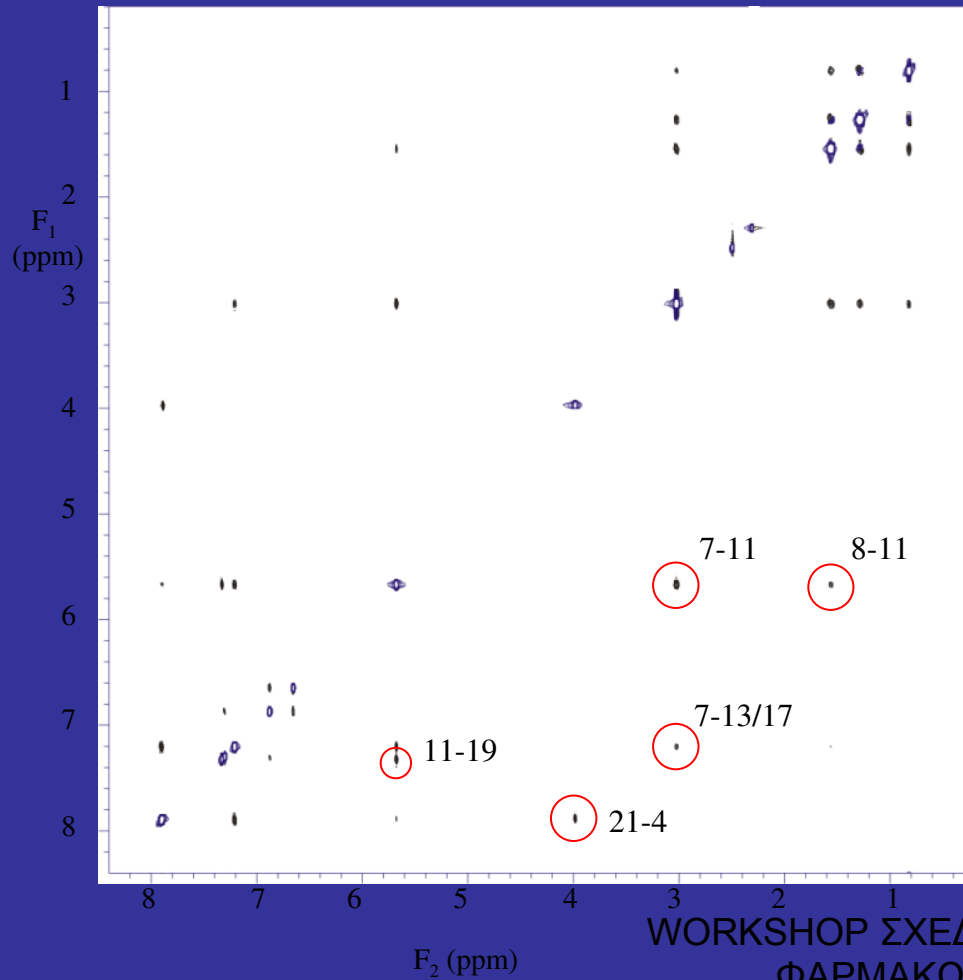
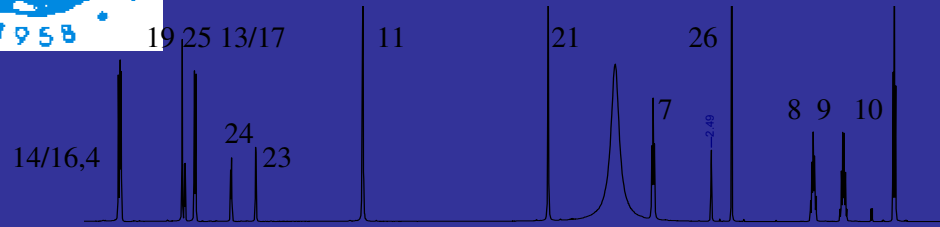




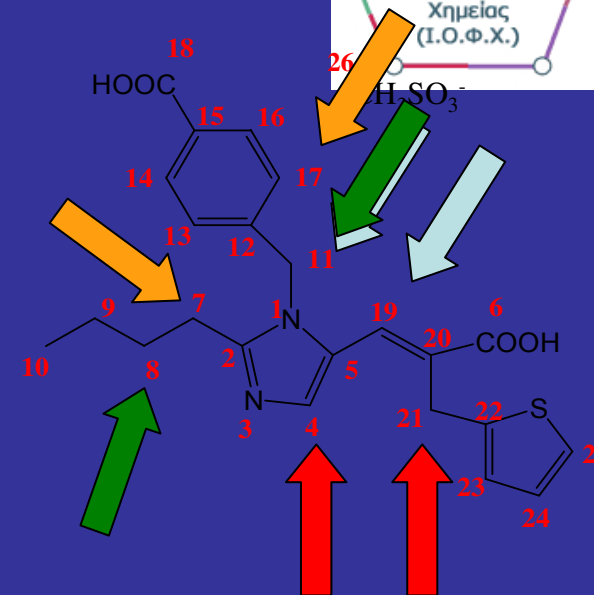


hmbc





Άτομα		Απόσταση	Αξιολόγηση
8	11	3,9 Å	Καθορίζει την προσέγγιση της βουτυλομάδας με το μεθυλένιο 11
7	11	2,8 Å	
21	4	2,7 Å	Καθορίζει την τιμή της διεδρής γωνία τ_4 μεταξύ μεθυλενίου 19 και του ιμιδαζολίου
11	19	2,6 Å	Καθορίζει την προσέγγιση του μεθυλενίου 11 με το μεθυλένιο 19
7	13/17	3,5 Å	Καθορίζει την προσέγγιση του μεθυλενίου 7 της βουτυλομάδας με το φαινυλικό δακτύλιο





Υπολογιστική Χημεία - ΠΜΣ



• Τυχαία δειγματοληψία

• Άλμα Boltzmann



2000 δομές ενεργειακά ελαχιστοποιημένες



Κατηγοριοποίηση των ενεργειακά χαμηλότερων δομών

ROE



Δομές με τη χαμηλότερη ενέργεια που ικανοποιούν τις περιοριστικές αποστάσεις

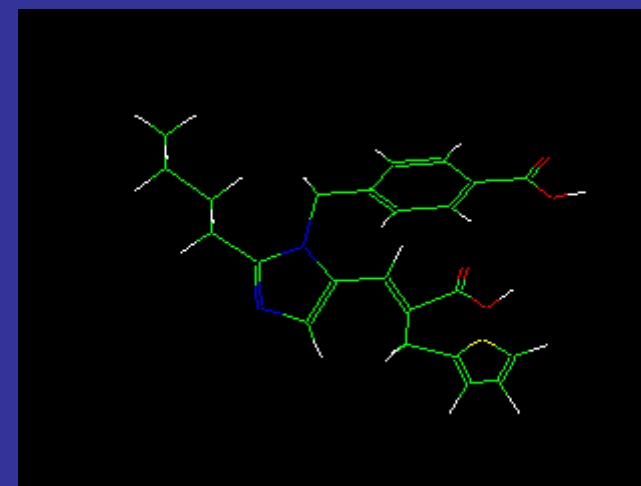
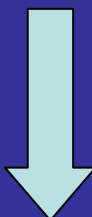


Τελικές δομές



με χρήση των ROE Περιορισμών.

Υπέρθωση με losartan



Πιθανή βιοδραστική διαμόρφωση

Αποτελέσματα Τυχαίας δειγματοληψίας



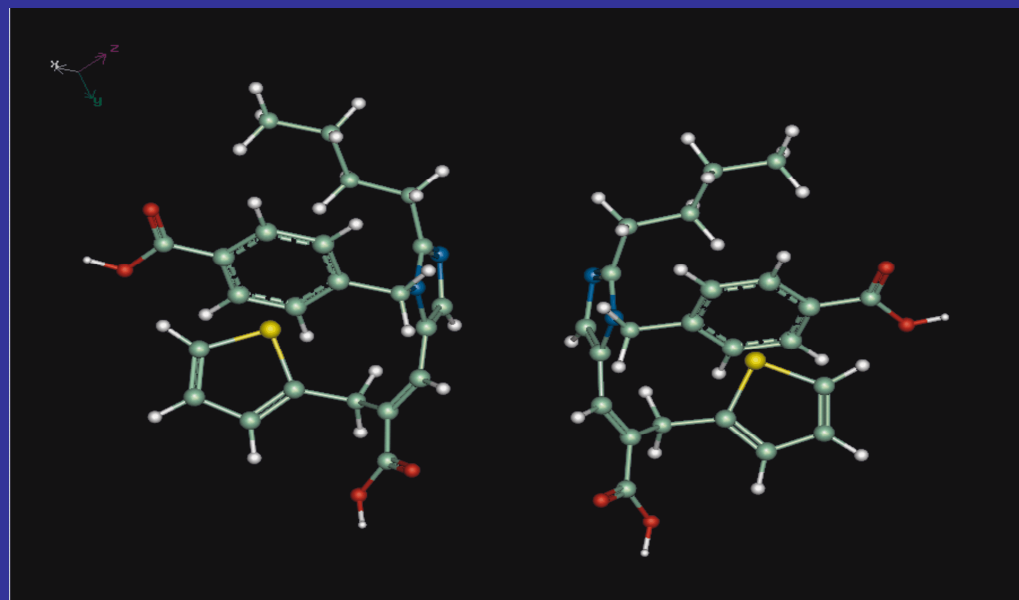
1^η Κατηγορία

2^η Κατηγορία

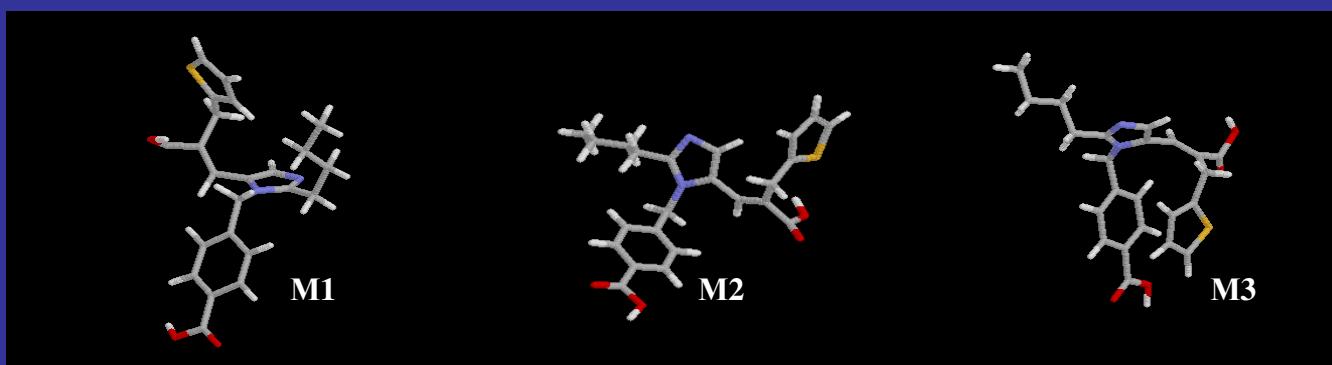
3^η Κατηγορία

4^η Κατηγορία

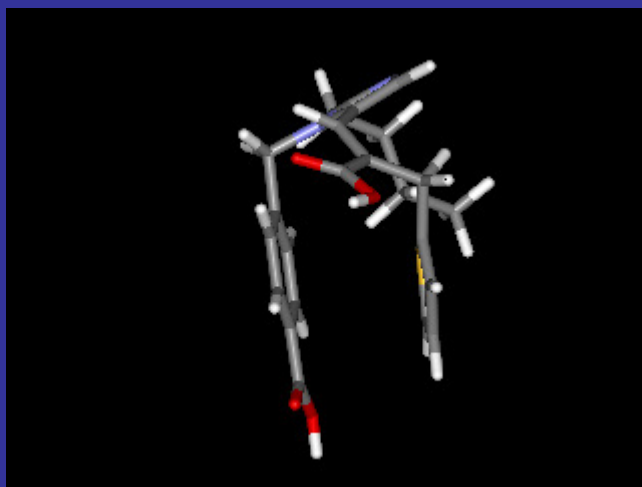
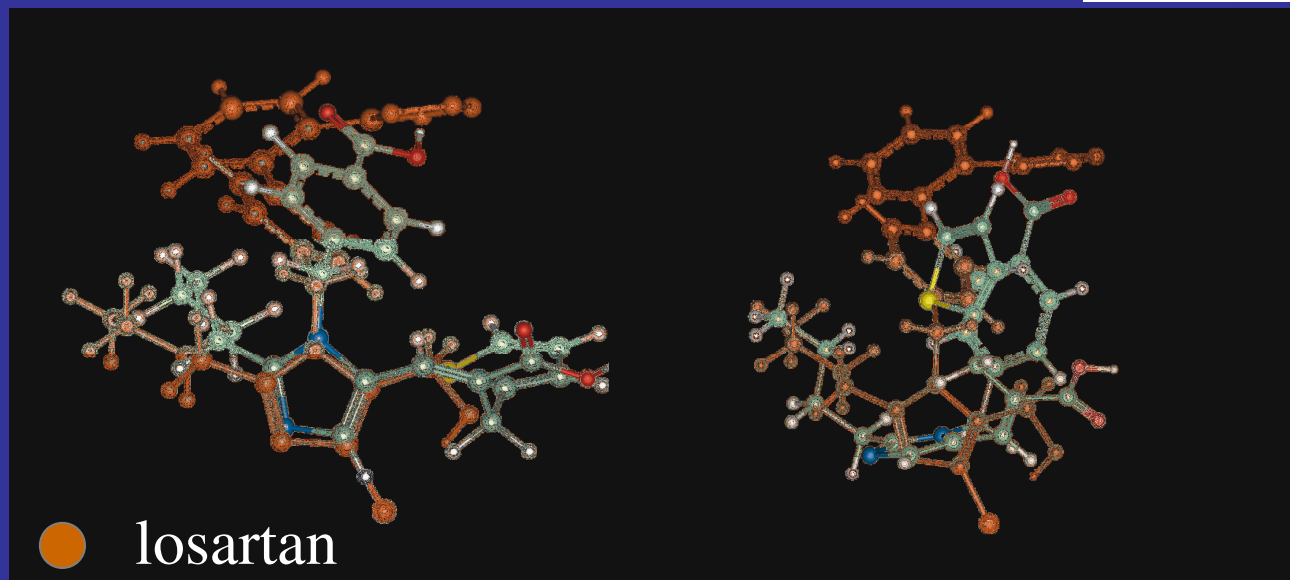
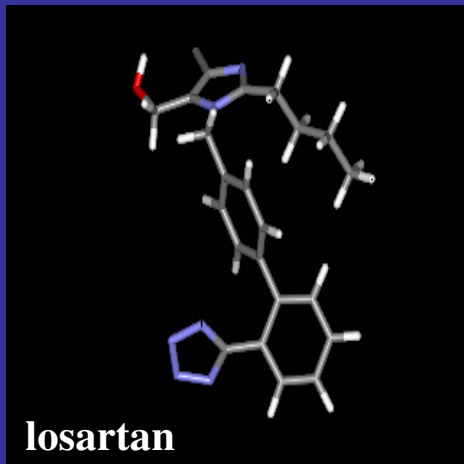
Διαμορφωτικά εναντιομερή



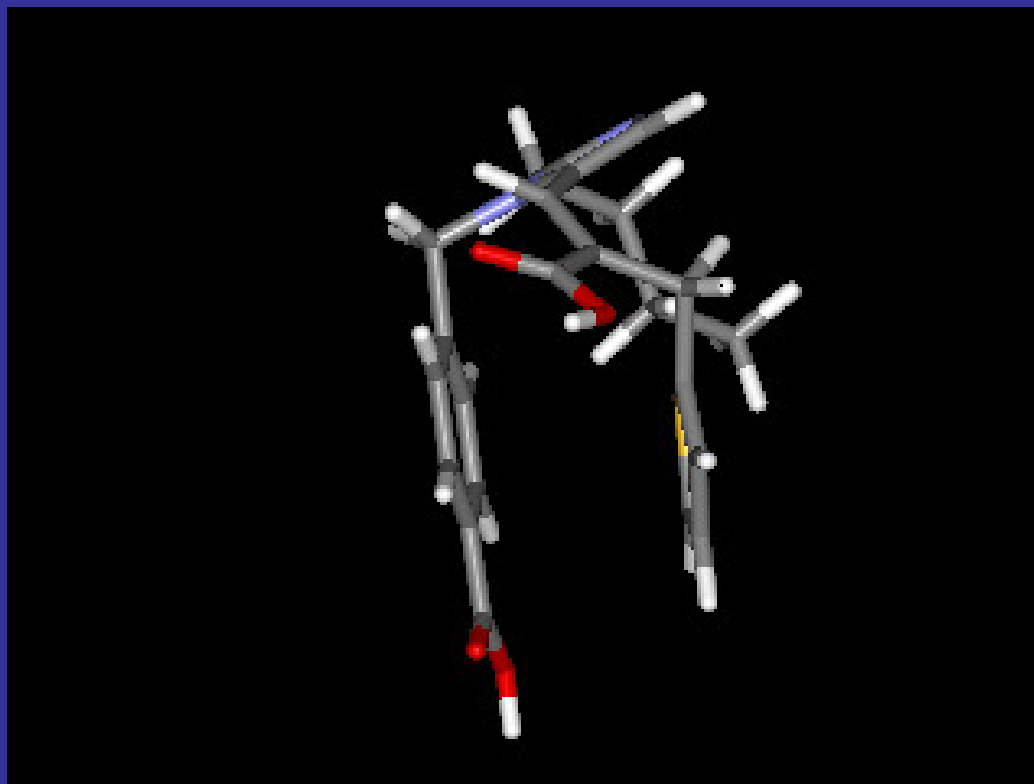
Μοριακή Δυναμική



Υπέρθωση με το losartan



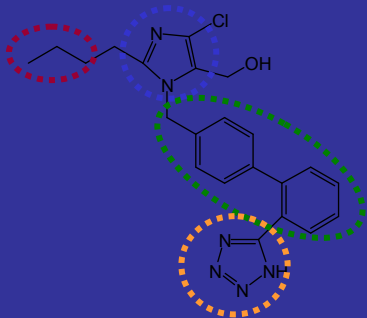
Πιθανή Βιοδραστική Διαμόρφωση



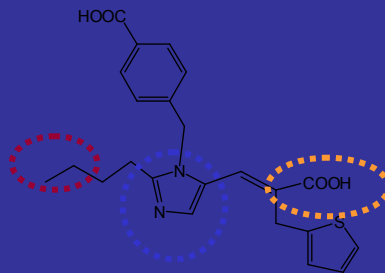
Structure Elucidation and Conformational Properties of Eprosartan a non peptide Angiotensin II AT₁ antagonist. Panagiotis Zoumpoulakis, Simona Golic Grdadolnik, John Matsoukas and Thomas Mavromoustakos. *J. Pharm. Biom. Analysis*, In press 2002



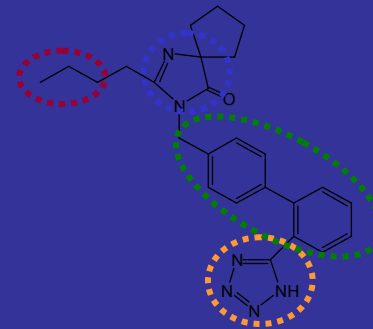
AT₁ Ανταγωνιστές



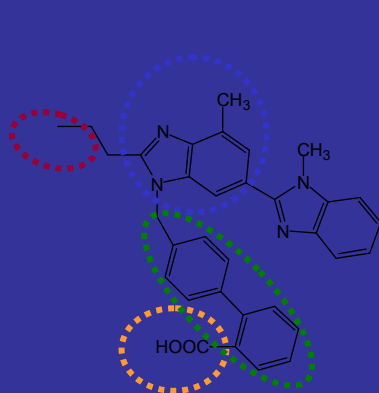
Losartan



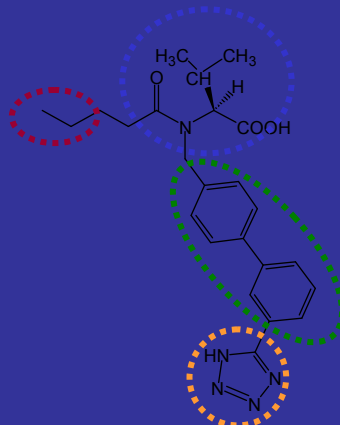
Eprosartan



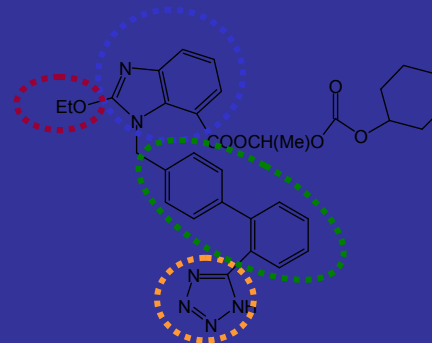
Irbesartan



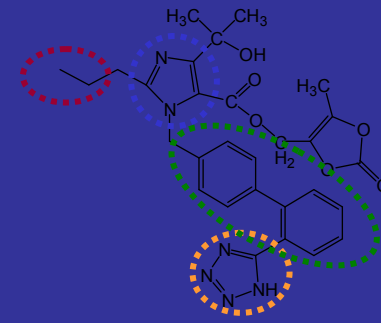
Telmisartan



Valsartan



Candesartan cilexetil



Olmesartan medoxomil