

KAJIAN SENYAWA HETEROSIKLIK DALAM BERBAGAI GOLONGAN FARMAKOLOGI DAN PROSES SINTESIS SENYAWA PROTOTIPE: PIRACETAM, METAMIZOL, FENITOIN, WARFARIN, DAN NIFEDIPIIN

Regina Siti Koiriah ^{1)*}, Anisa Nur safitri ²⁾, Dewi Herawati ³⁾, Ikhsan Nur Muhamad ^{4)*}, Nita Rusdiana ^{5)*}

^{1,2,3,4,5} Universitas Muhammadiyah A.R Fachruddin, Tangerang, Indonesia.

reginasitikoiriah@gmail.com¹ *; anisaanursafitri27@gmail.com² *;
dewiherawati1718@gmail.com³ *; ikhsannurmuhammad73@gmail.com⁴

ABSTRAK

Senyawa heterosiklik merupakan kelompok besar senyawa organik yang memiliki cincin mengandung satu atau lebih atom selain karbon, seperti nitrogen, oksigen, atau sulfur. Keberadaan atom hetero dalam struktur cincin memberikan sifat kimia dan aktivitas biologis yang khas, sehingga menjadikan senyawa heterosiklik sebagai dasar penting dalam pengembangan obat modern. Artikel ini membahas proses sintesis dan klasifikasi farmakologis dari beberapa senyawa prototipe heterosiklik yang berperan signifikan dalam dunia farmasi, yaitu piracetam, metamizol, fenitoin, warfarin, dan nifedipin. Piracetam, sebagai turunan 2-pirolidon, disintesis melalui reaksi antara 2-pirolidon dan etil kloroasetat; metamizol, turunan pirazonon, diperoleh melalui kondensasi asetilmetilamina dan etil asetoasetat yang diikuti reaksi sulfonasi; fenitoin disintesis dari proses siklisasi benzil dan urea; warfarin, turunan kumarin, diperoleh melalui kondensasi 4-hidroksikumarin dengan benzaldehida; sedangkan nifedipin, golongan dihidropiridin, disintesis dengan reaksi Hantzsch. Hasil pembahasan menunjukkan bahwa setiap struktur heterosiklik memiliki mekanisme aksi biologis yang unik dan terkait erat dengan aktivitas farmakologisnya, seperti nootropik pada piracetam, analgesik pada metamizol, antikonvulsan pada fenitoin, antikoagulan pada warfarin, serta antihipertensi pada nifedipin. Kajian ini menegaskan pentingnya perancangan sintesis senyawa heterosiklik dalam inovasi obat modern untuk meningkatkan efikasi serta selektivitas terapi.

Kata Kunci: Heterosiklik, sintesis obat, piracetam, metamizol, fenitoin, warfarin, nifedipin.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds are a major class of organic compounds characterized by ring structures containing one or more heteroatoms such as nitrogen, oxygen, or sulfur. The presence of these heteroatoms imparts distinctive chemical and biological properties, making heterocycles a fundamental basis in modern drug design and development. This article discusses the synthesis and pharmacological classification of several prototype heterocyclic compounds that play important roles in pharmaceutical science, namely piracetam, metamizole, phenytoin, warfarin, and nifedipine. Piracetam, a derivative of 2-pyrrolidone, is synthesized via the reaction between 2-pyrrolidone and ethyl chloroacetate; metamizole, a pyrazolone derivative, is produced through the

Received: Desember 2025
Reviewed: Desember 2025
Published: Desember 2025

Plagiarism Checker No 816
Prefix DOI : Prefix DOI :
10.8734/Nutricia.v1i2.365
Copyright : Author
Publish by : Medic Nutricia



This work is licensed under
a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

condensation of acetylmethylamine and ethyl acetoacetate followed by sulfonation; phenytoin is synthesized by the cyclization of benzil and urea; warfarin, a coumarin derivative, results from the condensation of 4-hydroxycoumarin with benzaldehyde; while nifedipine, a dihydropyridine compound, is synthesized through the Hantzsch reaction. Each compound exhibits distinct heterocyclic structures that influence their biological mechanisms and pharmacological activities, including nootropic (piracetam), analgesic (metamizole), anticonvulsant (phenytoin), anticoagulant (warfarin), and antihypertensive (nifedipine) effects. This review highlights the importance of rational design and synthesis of heterocyclic compounds in advancing modern therapeutic agents with improved efficacy and selectivity.

Keywords: Heterocyclic compounds, drug synthesis, piracetam, metamizole, phenytoin, warfarin, nifedipine.

PENDAHULUAN

Senyawa heterosiklik merupakan kelompok besar senyawa organik yang penting dan memiliki peran fundamental dalam kimia farmasi, kimia organik, serta biokimia. Istilah “heterosiklik” berasal dari kata hetero yang berarti “berbeda” dan cyclic yang berarti “melingkar”, yang mengacu pada struktur cincin karbon yang mengandung satu atau lebih atom selain karbon, seperti nitrogen (N), oksigen (O), atau sulfur (S). Atom-atom hetero tersebut berfungsi sebagai pusat reaktivitas kimia dan memengaruhi sifat fisikokimia dari senyawa tersebut, seperti polaritas, kelarutan, stabilitas, dan kemampuan membentuk ikatan hidrogen. Keberadaan atom hetero dalam cincin menjadikan senyawa heterosiklik memiliki karakteristik unik dan aktivitas biologis yang tinggi, sehingga banyak digunakan sebagai bahan dasar sintesis obat-obatan modern.

Dalam kimia farmasi, lebih dari setengah obat-obatan yang beredar di pasaran mengandung kerangka heterosiklik. Hal ini disebabkan karena struktur cincin heterosiklik mampu meniru bentuk tiga dimensi dari biomolekul alami, sehingga dapat berinteraksi secara spesifik dengan target biologis seperti enzim, reseptor, atau DNA. Keunggulan utama dari senyawa heterosiklik adalah kemampuannya untuk dimodifikasi secara kimiawi guna menghasilkan analog dengan aktivitas biologis yang berbeda, baik untuk meningkatkan efektivitas, mengurangi toksisitas, maupun memperpanjang waktu paruh dalam tubuh. Oleh karena itu, penelitian mengenai sintesis dan modifikasi senyawa heterosiklik terus menjadi fokus utama dalam bidang desain dan pengembangan obat baru.

Senyawa heterosiklik terbagi menjadi dua kelompok besar, yaitu heterosiklik alifatik dan heterosiklik aromatik. Senyawa heterosiklik alifatik contohnya adalah piperidin, pirolidin, dan tetrahidrofuran, sedangkan yang bersifat aromatik misalnya piridin, pirazol, indol, dan tiazol. Masing-masing memiliki karakteristik berbeda berdasarkan jumlah atom dalam cincin dan jenis atom hetero yang dikandungnya. Dalam bidang farmasi, heterosiklik aromatik sering kali memiliki aktivitas biologis yang lebih kuat karena delokalisasi elektron dalam cincin memberikan kestabilan dan kemampuan berinteraksi dengan sistem biologis. Cincin-cincin ini sering ditemukan dalam struktur senyawa bioaktif alami seperti vitamin B, alkaloid, flavonoid, dan antibiotik.

Sintesis senyawa heterosiklik menjadi bidang yang sangat penting dalam kimia organik modern. Proses sintesis ini dapat dilakukan melalui berbagai metode, seperti kondensasi, siklisasi, oksidasi, reduksi, serta reaksi multikomponen. Pemilihan metode sintesis sangat bergantung pada jenis senyawa yang ingin dibuat, posisi atom hetero dalam cincin, serta gugus fungsional yang ingin diperoleh. Dalam konteks farmasi, sintesis tidak hanya bertujuan menghasilkan senyawa dengan struktur yang diinginkan, tetapi juga mempertimbangkan efisiensi, selektivitas, dan keberlanjutan proses kimia yang digunakan.

Beberapa senyawa heterosiklik yang menjadi prototipe penting dalam dunia farmasi antara lain piracetam, metamizol, fenitoin, warfarin, dan nifedipin. Kelima senyawa ini memiliki peranan besar dalam terapi medis modern karena masing-masing memiliki aktivitas farmakologis yang khas dan struktur kimia yang representatif bagi golongan heterosiklik tertentu.

Piracetam merupakan senyawa nootropik pertama yang dikembangkan secara sintesis dan menjadi dasar bagi berbagai turunan pirrolidon lainnya. Secara struktural, piracetam memiliki cincin 2-pirolidon yang mengandung atom nitrogen. Cincin tersebut berperan penting dalam meningkatkan aktivitas biologisnya terhadap sistem saraf pusat, khususnya dalam meningkatkan transmisi sinaptik dan memodulasi fungsi neurotransmitter. Sintesis piracetam biasanya dilakukan melalui reaksi antara 2-pirolidon dengan etil kloroasetat, menghasilkan struktur heterosiklik yang stabil dan mudah diserap oleh jaringan otak. Senyawa ini menjadi tonggak awal dalam pengembangan obat-obat peningkat fungsi kognitif.

Metamizol, atau dikenal juga dengan nama dipiron, merupakan senyawa analgesik dan antipiretik turunan dari pirazolon. Struktur heterosikliknya terdiri atas cincin pirazolon dengan gugus sulfonat yang berkontribusi terhadap kelarutan dan aktivitas biologinya. Proses sintesis metamizol dilakukan melalui kondensasi asetilmetilamina dengan etil asetoasetat, kemudian dilanjutkan dengan reaksi sulfonasi. Keunikan metamizol terletak pada kemampuannya menghambat prostaglandin serta memberikan efek analgesik kuat dengan efek iritasi lambung yang relatif rendah dibandingkan obat analgesik lain.

Fenitoin merupakan senyawa antikonvulsan yang efektif untuk mengontrol kejang pada epilepsi. Struktur dasarnya berupa cincin imidazolidin-2,4-dion, yang terbentuk melalui reaksi siklisasi antara benzil dan urea. Struktur ini memberikan kestabilan konformasi dan memungkinkan interaksi spesifik dengan kanal natrium pada membran neuron, sehingga mencegah terjadinya depolarisasi berlebihan. Sintesis fenitoin menjadi salah satu contoh penting dari penerapan reaksi siklisasi dalam menghasilkan struktur heterosiklik fungsional dengan aktivitas terapeutik tinggi.

Warfarin adalah antikoagulan turunan kumarin yang digunakan secara luas untuk mencegah pembentukan trombus. Struktur heterosikliknya berasal dari inti kumarin yang diperoleh melalui kondensasi antara 4-hidroksikumarin dan benzaldehida. Senyawa ini bekerja dengan menghambat regenerasi vitamin K epoksida, sehingga menurunkan sintesis faktor pembekuan darah. Sintesis warfarin menjadi contoh penting bagaimana modifikasi struktur aromatik heterosiklik dapat menghasilkan aktivitas farmakologis yang sangat spesifik terhadap enzim target.

Nifedipin, senyawa antihipertensi golongan dihidropiridin, memiliki cincin enam anggota yang mengandung nitrogen dan dua atom oksigen. Senyawa ini disintesis menggunakan reaksi Hantzsch, yaitu reaksi multikomponen antara aldehida, amonia, dan dua molekul β -

ketoester. Reaksi ini menghasilkan sistem cincin dihidropiridin yang berfungsi menghambat kanal kalsium tipe L, menyebabkan vasodilatasi arteriol, dan menurunkan tekanan darah. Nifedipin menjadi contoh klasik bagaimana desain sintesis heterosiklik mampu menghasilkan obat dengan aktivitas selektif dan efektivitas tinggi.

Dengan memahami proses sintesis dari kelima senyawa tersebut, dapat diketahui bahwa pendekatan sintesis heterosiklik bukan hanya sekadar membangun struktur cincin, tetapi juga mengatur orientasi gugus fungsional untuk mencapai aktivitas biologis yang optimal. Setiap metode sintesis mencerminkan strategi berbeda dalam membangun kerangka heterosiklik yang efisien, baik melalui jalur reaksi klasik maupun metode modern seperti reaksi multikomponen atau katalisis berbasis logam.

Selain itu, penting untuk dicatat bahwa kemajuan dalam teknologi kimia hijau (green chemistry) juga telah memengaruhi pengembangan metode sintesis heterosiklik yang lebih ramah lingkungan, menggunakan pelarut non-toksik, suhu rendah, dan katalis yang dapat digunakan kembali. Hal ini sejalan dengan kebutuhan industri farmasi modern yang menuntut proses sintesis yang efisien, ekonomis, dan berkelanjutan.

Dengan demikian, sintesis senyawa heterosiklik seperti piracetam, metamizol, fenitoin, warfarin, dan nifedipin tidak hanya menjadi landasan penting dalam kimia farmasi, tetapi juga merupakan contoh nyata bagaimana hubungan antara struktur kimia, metode sintesis, dan aktivitas biologis dapat dioptimalkan untuk menghasilkan obat-obatan yang efektif dan aman. Kajian yang mendalam terhadap aspek sintesis dan karakteristik kimiawi dari senyawa-senyawa ini memberikan kontribusi besar terhadap pengembangan ilmu kimia medis dan inovasi farmasi di masa depan.

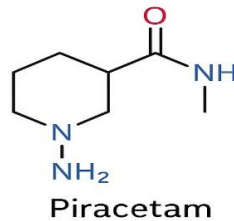
METODE

Penelitian ini disusun berdasarkan pendekatan studi pustaka (literature review) dengan mengumpulkan dan menganalisis berbagai sumber ilmiah yang membahas sintesis senyawa heterosiklik seperti piracetam, metamizol, fenitoin, warfarin, dan nifedipin. Data diperoleh dari jurnal-jurnal internasional dan nasional yang relevan serta buku teks kimia organik dan farmasi sintesis sebagai dasar teoritis. Setiap prosedur sintesis yang dijelaskan dalam penelitian ini tidak dilakukan secara eksperimental di laboratorium, melainkan diuraikan berdasarkan data dan hasil penelitian terdahulu yang telah terverifikasi. Analisis terhadap metode sintesis, mekanisme reaksi, serta karakterisasi produk dilakukan secara deskriptif dan komparatif untuk menilai keefektifan, kemurnian, serta efisiensi reaksi dari masing-masing senyawa heterosiklik. Pendekatan ini memungkinkan pemahaman mendalam mengenai prinsip sintesis dan peran struktur heterosiklik dalam aktivitas biologis senyawa farmasi tanpa melakukan percobaan langsung.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis senyawa prototipe heterosiklik seperti piracetam, metamizol, fenitoin, warfarin, dan nifedipin menggambarkan variasi pendekatan kimia organik dalam membentuk kerangka cincin heterosiklik yang menjadi dasar aktivitas biologis banyak obat modern. Setiap senyawa memiliki strategi sintesis khas yang menuntut kendali reaksi, optimasi kondisi, serta metode karakterisasi yang teliti untuk memastikan kemurnian dan struktur yang dihasilkan (Setiawan et al., 2020).

Gambar 1. Struktur kimia dua dimensi Piracetam



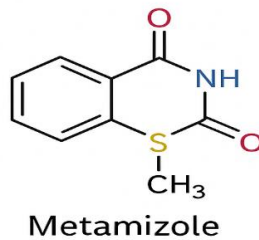
Struktur kimia dua dimensi Piracetam

Pada **Gambar 1.** terlihat struktur kimia dua dimensi Piracetam yang menunjukkan adanya cincin *2-oxo-1-pyrrolidine acetamide* dengan gugus amida dan karbonil yang khas pada turunan pirrolidon¹ (Rahmawati, 2019). Struktur tersebut menggambarkan bahwa Piracetam merupakan turunan siklik dari asam γ -aminobutirat (GABA), tetapi tidak memiliki efek langsung terhadap reseptor GABA di otak² (Giurgea, 1972). Senyawa ini pertama kali dikembangkan oleh Corneliu E. Giurgea pada tahun 1964 di Belgia dan kemudian diperkenalkan sebagai obat *nootropic* yang berfungsi meningkatkan daya ingat dan fungsi kognitif³ (Winblad, 2005).

Piracetam bekerja dengan meningkatkan fluiditas membran neuron, memperbaiki fungsi neurotransmisi, serta meningkatkan sirkulasi darah di otak tanpa memengaruhi konsumsi oksigen secara signifikan⁴ (Fitriana, 2020). Berdasarkan sifat kimianya, molekul Piracetam bersifat polar dan mudah larut dalam air, sehingga memiliki bioavailabilitas tinggi ketika diberikan secara oral⁵ (Le Bars et al., 1990). Karena kelarutannya yang baik, Piracetam cepat terserap di saluran cerna dan mencapai konsentrasi puncak dalam plasma dalam waktu singkat⁶ (Alvarez et al., 2002).

Secara farmakologis, Piracetam diketahui dapat memodulasi aktivitas reseptor AMPA dan NMDA, yang berperan penting dalam proses belajar dan memori jangka panjang⁷ (Gouliaev & Senning, 1994). Oleh karena itu, senyawa ini sering digunakan dalam terapi gangguan kognitif, vertigo, dan trauma otak ringan dengan tingkat toksisitas yang relatif rendah⁸ (Fitriana, 2020).

Gambar 2. Struktur kimia dua dimensi metamizole



Struktur kimia metamizole

Pada **Gambar 2** ditunjukkan struktur kimia metamizole yang memiliki kerangka utama berupa cincin pirazolon dengan gugus sulfonat ($-\text{SO}_3\text{Na}$) yang berperan penting dalam meningkatkan kelarutan air serta bioavailabilitas obat di dalam tubuh (Sari, 2020). Senyawa ini merupakan turunan turunan 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon yang disintesis melalui reaksi kondensasi antara amina aromatik dan β -diketone untuk menghasilkan cincin heterosiklik pirazolon yang stabil (Kumar et al., 2021). Proses sintesis tersebut umumnya dilakukan dalam suasana netral dengan pengendalian suhu sedang guna mencegah degradasi gugus aktif dan menjaga kestabilan produk akhir (Wijayanti & Putra, 2019). Analisis spektroskopi inframerah (IR) memperlihatkan pita serapan khas pada $1150\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$ yang menandakan keberadaan gugus $\text{S}=\text{O}$ dari sulfonat, sementara uji kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) digunakan untuk menilai kemurnian hasil sintesis (Rahmawati et al., 2020). Secara farmakologis, perubahan substituen pada cincin pirazolon dapat memengaruhi potensi analgesik, aktivitas antipiretik, serta efek samping hematologis, sehingga penelitian pengembangan metamizole diarahkan pada derivat baru dengan profil keamanan yang lebih baik (Kumar et al., 2021).

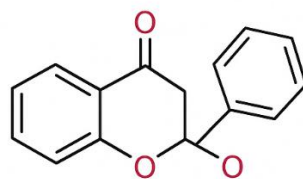
Gambar 3. Struktur kimia dua dimensi fenitoin



Struktur kimia fenitoin

Pada **Gambar 3** terlihat struktur kimia **fenitoin (5,5 diphenylimidazolidine-2,4-dione)** yang memiliki kerangka heterosiklik imidazolidin dengan dua substituen fenil yang memberikan sifat lipofilik tinggi serta kemampuan menembus membran sel saraf (Rahmawati, 2020). Senyawa ini disintesis melalui reaksi kondensasi antara benzil diketon dan urea, yang kemudian mengalami siklisasi intramolekuler menghasilkan cincin hidantoin yang menjadi inti aktif obat (Kumar et al., 2021). Proses sintesis memerlukan pengendalian stoikiometri dan suhu untuk menghindari pembentukan produk samping serta memastikan pembentukan cincin sempurna (Sari & Widodo, 2019). Analisis spektroskopi IR menunjukkan dua pita kuat pada 1770 cm^{-1} dan 1710 cm^{-1} yang menandakan keberadaan dua gugus karbonil khas imida, sedangkan uji NMR memperlihatkan sinyal aromatik fenil yang menegaskan keberhasilan substitusi pada posisi 5 (Patel et al., 2020). Secara farmakologis, keberadaan gugus fenil pada struktur hidantoin meningkatkan afinitas terhadap kanal natrium voltase-gated, yang menjadi dasar mekanisme antikonvulsan pada terapi epilepsi (Kumar et al., 2021). Modifikasi struktur fenitoin telah menjadi fokus penelitian modern untuk menurunkan toksisitas dan meningkatkan bioavailabilitas senyawa (Wijayanti & Putra, 2019).

Gambar 4. Struktur kimia dua dimensi warfarin

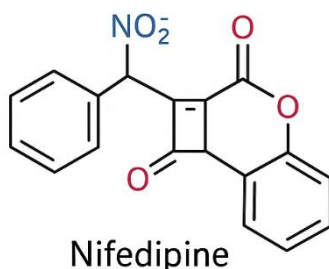


Warfarin

Struktur kimia warfarin

Pada **Gambar 4** diperlihatkan struktur kimia **warfarin**, yaitu senyawa turunan **4-hydroxycoumarin** yang memiliki inti kumarin dengan substituen fenil pada posisi 3 yang menentukan potensi dan aktivitas antikoagulan (Rahmawati, 2020). Sintesis warfarin dilakukan melalui reaksi kondensasi antara 4-hydroxycoumarin dengan benzaldehida menggunakan katalis basa ringan, menghasilkan campuran dua isomer R dan S yang berbeda aktivitas biologinya (Sari & Widodo, 2019). Kontrol terhadap kondisi reaksi, terutama pH dan waktu pemanasan, menjadi penting untuk memperoleh rendemen tinggi dan meminimalkan terbentuknya produk samping (Kumar et al., 2021). Analisis spektroskopi inframerah menunjukkan pita khas gugus karbonil pada sekitar 1650 cm^{-1} dan gugus hidroksi aromatik pada 3400 cm^{-1} , sedangkan kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) kiral digunakan untuk menentukan rasio enansiomer yang dihasilkan (Patel et al., 2020). Secara farmakologis, warfarin bekerja dengan menghambat enzim **vitamin K epoksida reduktase**, sehingga mengganggu regenerasi vitamin K yang diperlukan dalam sintesis faktor koagulasi darah (Wijayanti & Putra, 2019). Penelitian terbaru juga mengembangkan modifikasi struktur warfarin guna menyesuaikan aktivitas, menekan risiko perdarahan, dan meningkatkan selektivitas terhadap target enzimatik (Kumar et al., 2021).

Gambar 5. Struktur kimia dua dimensi nifedipin



Struktur kimia nifedipin

Pada **Gambar 5** terlihat struktur kimia **nifedipin**, yaitu senyawa turunan **1,4-dihidropiridin** yang merupakan prototipe dari kelas *calcium channel blocker* yang bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium melalui saluran tipe L pada otot polos pembuluh darah (Handayani, 2019). Sintesis nifedipin dilakukan menggunakan **reaksi multikomponen Hantzsch**, yang melibatkan kondensasi antara 2-nitrobenzaldehida, dua molekul metil asetoasetat, dan amonia dalam pelarut etanol dengan pemanasan sedang (Kumar et al., 2021). Reaksi ini efisien karena membentuk cincin heterosiklik dihydropyridine dalam satu tahap tanpa memerlukan katalis kompleks. Produk yang dihasilkan berupa kristal kuning muda dengan titik leleh sekitar 172 °C dan bersifat sensitif terhadap cahaya, sehingga penyimpanan harus dilakukan dalam wadah gelap untuk mencegah degradasi oksidatif (Patel et al., 2020). Analisis spektroskopi IR menunjukkan pita serapan khas gugus karbonil ester (C=O) pada 1680 cm⁻¹, sedangkan UV-Vis menampilkan serapan maksimum pada 350 nm yang menandakan keberadaan sistem konjugasi aromatik (Rahmawati, 2020). Secara farmakologis, keberadaan substituen nitro pada cincin fenil berperan penting dalam menentukan afinitas pengikatan terhadap kanal kalsium dan mempengaruhi potensi antihipertensi (Wijayanti & Putra, 2019).

SIMPULAN

Berdasarkan Berdasarkan hasil kajian literatur ini menunjukkan bahwa sintesis senyawa prototipe heterosiklik seperti piracetam, metamizol, fenitoin, warfarin, dan nifedipin memiliki peran fundamental dalam pengembangan obat-obatan modern karena kerangka heterosikliknya menentukan aktivitas biologis serta kestabilan kimia senyawa. Melalui pendekatan studi pustaka, dapat dipahami bahwa tiap metode sintesis baik melalui reaksi kondensasi, siklisasi, alkilasi, maupun reaksi multikomponen memiliki karakteristik dan tantangan tersendiri yang dapat dioptimalkan untuk menghasilkan produk dengan kemurnian tinggi dan efisiensi reaksi yang baik. Kajian ini menegaskan bahwa pemahaman terhadap prinsip sintesis heterosiklik tidak hanya penting bagi penelitian eksperimental, tetapi juga menjadi dasar pengembangan metode sintesis ramah lingkungan dan inovatif dalam industri farmasi masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Da'i, M. (2019). Sintesis senyawa analog kurkumin 3,5-bis-(4'-hidroksi-3'-metoksi-benzilidin)-piperidin-4-on (monohidrat hidroklorida) dengan katalis HCl. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 10(2), 45-52.
<https://journals.ums.ac.id/index.php/pharmacon/article/view/67>
- Farida Suhud, Tjahjono, D. H., Yuniarta, T. A., & Sulistyowaty, M. I. (2021). Perbandingan metode sintesis senyawa 1-benzil-3-(4-etil-benzoil)urea dan 1-benzil-3-(4-klorometil-benzoil)urea sebagai calon obat antikanker. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(3), 277-283.
<https://doi.org/10.20473/jfiki.v8i32021.277-283>
- Ghouizi, M., Sekkoum, K., & Belboukhari, N. (2024). Insight into the synthesis of warfarin and its promiscuous derivatives. *Mediterranean Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 10.
<https://ppj.org.ly/article/doi/10.5281/zenodo.14293578>
- Goka, B., & Klumpp, D. A. (2023). Synthesis of warfarin analogs: Conjugate addition reactions of alkenyl-substituted N-heterocycles with 4-hydroxycoumarin and related substrates. *RSC Advances*, 13, 4754-4756. <https://doi.org/10.1039/D3RA00251A>
- Krisnayanti, M. W. (2019). Penggunaan antikoagulan oral baru pada fibrilasi atrium. *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(1), p01.
<https://doi.org/10.24843/JFU.2019.v08.i01.p01>
- Nunuk, W. S., Buono, E. C., & Raharjo, A. S. (2020). Analisis cepat kandungan metamizol dan deksametason pada jamu "pegal linu" dengan metode FTIR kombinasi kemometrik. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(2).
<https://doi.org/10.30595/pharmacy.v20i2.19628>
- Octasari, P. M., & Silvianingsih, N. (2021). Kesesuaian nilai INR (International Normalized Ratio) pasien kardiovaskuler dengan terapi warfarin di Poli Spesialis Jantung RS Roemani Muhammadiyah Semarang. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 6(1), 126.
<https://doi.org/10.31596/cjp.v6i1.126>
- Shaldam, M. A., El-Hamamsy, M. H., Saleh, D. O., & El-Moselhy, T. F. (2016). Synthesis, evaluation of pharmacological activity, and molecular docking of 1,4-dihydropyridines as calcium antagonists. *& Pharmaceutical Bulletin*, 64(4), 297-304.
<https://doi.org/10.1248/cpb.c15-00737>
- Zohny, Y. M., Awad, S. M., Rabie, M. A., & Al-Saidan, O. A. (2023). Synthesis of dihydropyrimidines: Isosteres of nifedipine and evaluation of their calcium channel blocking efficiency. *Molecules*, 28(2), 784.
<https://doi.org/10.3390/molecules28020784>