

HEMIJA PROSTANOIDA I ANTAGONISTA CCK₂ RECEPTORA

SOTE VLADIMIROV, DANICA AGBABA

Institut za farmaceutsku hemiju i analitiku lekova, Farmaceutski fakultet, Beograd

Kratak sadržaj

Učešće brojnih endokrinih hormona i neurotransmitera u kontroli gastrične sekrecije pruža mogućnost različitih terapijskih pristupa u tretiranju ulkusne bolesti i stanja hipersekrecije. Inhibitori protonske pumpe, H₂ antagonisti histamina i muskarinskih receptora su veoma efikasni i bezbedni antiulkusni i antihipersekretorni lekovi. Iz ove grupe lekova u kliničkoj fazi ispitivanja su novi, reverzibilni inhibitori protonske pumpe i antagonisti H₂ receptora druge generacije.

U kliničkoj fazi ispitivanja nalaze se i brojni antagonisti CCK₂-receptora kao potencijalni inhibitori gastrične sekrecije. Pored inhibicije gastrične sekrecije ovi potencijalni lekovi imaju i antianksiozni efekat. Citoprotektivna zaštita prostanoida, agonista EP₃ receptora za *per os* primenu je noviji pristup naročito u hroničnoj terapiji nesteroidnim antireumaticima koji mogu biti uzročnici ozbiljnih neželjenih efekata kao što su hipersekrecija gastritis, ulkus i gastrične hemoragije.

Ključne reči: gastrin; prostanoidi; mizoprostol; antagonisti CCK₂; antiulkusni lekovi.

Uvod

Ulkusna bolest je najzastupljenije oboljenje gastrointestinalnog sistema koje se javlja kao posledca disbalansa između regulatornih mehanizama gastrične sekrecije i citoprotektivnih faktora koji omogućavaju zaštitu mukoze od korozivnog dejstva gastrične kiseline.

Inhibicija gastrične sekrecije je glavni terapijski cilj u lečenju gastritisa, ulkusne bolesti, gastroezofagealnog refluksa i Zollinger-Ellisonovog sindroma. Ulkusna bolest i sporedni gastrični efekti koji su izazvani hroničnom upotrebom nesteroidnih antireumatika spadaju u grupu veoma rasprostranjenih oboljenja gastrointestinalnog sistema. Antisekretorni lekovi iz grupe antagonista H_2 receptora i ireverzibilni inhibitori protonske pumpe koji su desotostruko aktivniji inhibitori gastrične sekrecije u odnosu na antagoniste H_2 receptora su veoma efikasni lekovi. I pored značajnog napretka u terapiji ulkusne bolesti, i dalje se čine napori medicinskih hemičara u dizajniranju novih citoprotektivnih lekova. Naročito je značajna uloga citoprotektiva u sprečavanju mogućih komplikacija koji prate ukusnu bolest kao što su gastrične hemoragije uzrokovane perforacijom ulkusa. U lečenju ulkusnih hemoragija i recidiva ulkusa, imaju terapijski značaj novi prostanoidi za *per-os* primenu i drugi citoprotektivni lekovi gastrične mukoze.

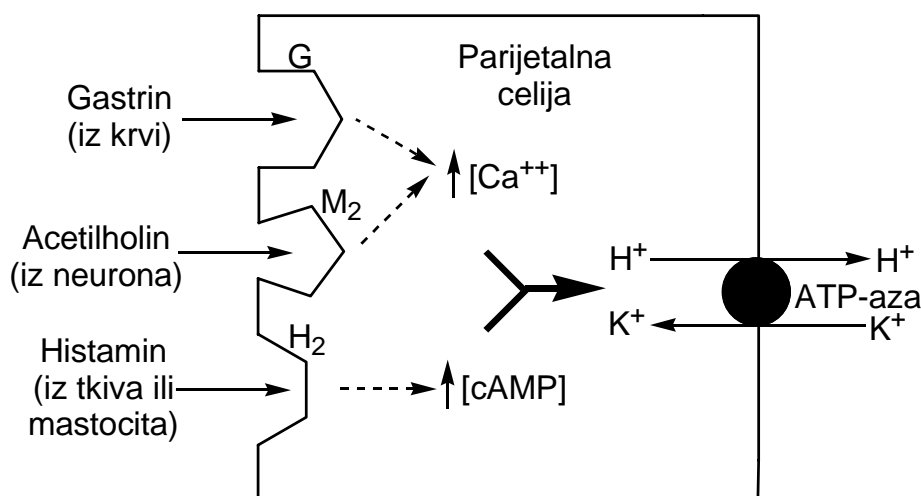
Osnovni cilj ovog rada je da se prikažu noviji citoprotektivni lekovi iz grupe prostanoida i antagonista holecistokininskih CCK_2 - receptora koji su u fazi kliničkih ispitivanja.

Regulatorna uloga medijatora sekrecije gastrične kiseline

Sekrecija gastrične kiseline vrše parietalne ćelije gastričnih sekretornih žlezdi. Histamin, acetilholin i gastrin kao peptidni hormon stimulišu lučenje gastrične kiseline.

Aktivacijom specifičnih receptora na bazolateralnim membranama parietalnih ćelija gastrične sluzokože indukuju se sekundarni glasnici kao što su kalcijum jon, ciklični adenozinmonofosfat (cAMP), diacetilglicerol (DAG) i inozitoltrifosfat (ITT) koji aktiviraju veoma efikasan sistem protonske pumpe, odgovoran za sekreciju gastrične kiseline. Oslobađanje

kalcijuma iz intracelularnih vezikula, koji stimulišu acetilholin i gastrin, povećava koncentraciju citoplazmatičnog kalcijuma koji dovodi do aktivacije H^+/K^+ ATPaze odnosno protonske pumpe. Vezivanjem histamina za H_2 receptore, indukuje se signal koji povećava koncentraciju cAMP. Vezivanje medijatora za receptore i aktivacija sekundarnih glasnika može se predstaviti na sledeći način:



Slika 1. Aktivacija protonske pumpe
Fig.1. The activation of proton pump

Krajnji efekat ovih fizioloških i biohemijskih procesa je povećana sekrecija gastrične kiseline u želucu.

Pored gastrina i drugi peptidi ispoljavaju direktni i indirektni efekat na parietalne ćelije. Somatostatin i prostaglandin E inhibiraju sekreciju direktno dejstvom na parietalne ćelije ili indirektno inhibicijom oslobađanja gastrina. Interleukini, vazoaktivni intestinalni peptidi, holecistokinin (CCK), kalcitonin, genski zavisni peptidi, oksintomodulin, neurotensin, adrenalin, i gastrični inhibitorni polipeptidi inhibiraju gastričnu sekreciju indirektno stimulacijom lučenja lokalnog somatostatina. Navedeni peptidi kao i serotonin (5-HT) moduliraju i neuralni tonus želuca. Istovremeno su aktivni i citoprotektivni mehanizmi koji omogućavaju zaštitu mukoze od korozivnog dejstva gastrične kiseline. Pored mucina koji oblaže mukožu, zaštitnu funkciju imaju i bikarbonatni joni koji se luče u uslovima kada je luminalni pH manji od

2. Sekrecija bikarbonata je regulisana neurohormonalnim mehanizmima. U regulaciji serkecije zastupljena su tri nivoa, i to: cefalična, gastrična i intestinalna faza. Hipotalamus je pored gastrične faze naznačajniji učesnik regulacije sekrecije, gde se produkuju i luče inhibitori gastirične sekrecije preko neuropeptida Y, CRF-a, bombesina, neurotensina, interleukin A1, prostaglandina, holocestokina CCK-8 i drugih vazoaktivnih peptida. Navedeni neurohormoni i drugi modulatori sekrecije, pored neuronske korelacije deluju i direktno gastričnom fazom vezivanjem za odgovarajuće specifične receptore u gastričnoj mukozi (peptidni CCK₂ - receptori). Gastrična faza regulacije je najmanje proučena i smatra se da je njen udeo u ukupnoj regulaciji gastrične sekrecije kod čoveka manji od 10 % u odnosu na ostale regulatorne faze. Ovo saznanje otvara i mogućnost sinteze novih antisekretornih lekova koji bi predstavljali terapijski pomak u lečenju ulkusnih oboljenja koji ne daju adekvatan terapijski odgovor sa standardnim antilukusnim lekovima.

Poremećaj ravnoteže ovih mehanizama uslovljava pojavu peptičkog ulkusa koji u odnosu na etiopatogenezu se može podeliti u dve podgrupe. Kod peptičkog ulkusa tipa I, koji je lociran u gornjim delovima želuca hipersekrecija kiseline nije posebno izražena, ali značajnu ulogu u razvoju ulkusa ima disbalans citoprotektivnih faktora koji učestvuju u zaštiti mukoze. Peptički ulkus tipa II je zastupljen u donjim delovima želuca kao i duodenalni ulkus. U etiopatogenezi ovog tipa ulkusa je značajna hipersekrecija kiseline koja negativnom povratnom spregom, povećanjem kiselosti utiče na lučenje gastrina koji preuzima stimulatornu ulogu u sekreciji. Značajni uzročnici koji dovode do poremećaja regulatornih mehanizama i pojavu ulkusa su: infekcija *H.Pylori*, hronična upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova, životna sredina i razvoj maligniteta gastrične mukoze.

Sekretorni peptidi

U razvoju duodenalnog ulkusa je značajna hipersekrecija gastrina i drugih sekretornih peptida. Primarna hemijska struktura nekih aktivnih peptida kao što su: gastrin, pentagastrin, bombesin i sinkalid su predstavljene sledećim formulama:

5-oxo-Pro-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-PheNH₂

18-34 Gastrin (humani)



Pentagastrin

5-oxoPro-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-MetNH₂

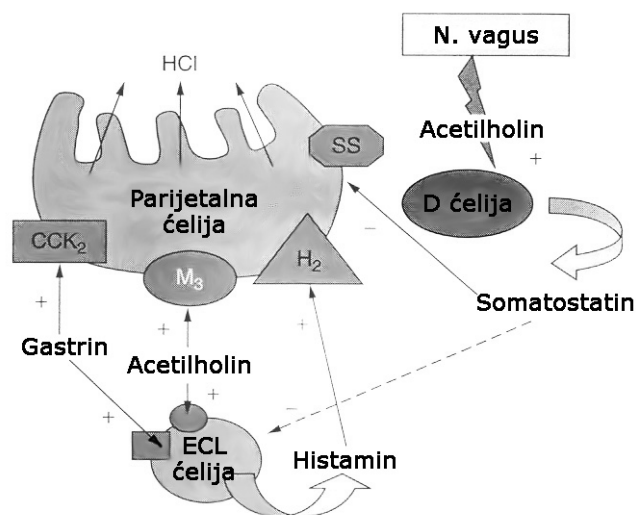
Bompesin

Pentagastrin hemijski predstavlja *N*-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-β-alanil-*L*-triptofanil-*L*-metionil-*L*-α-aspartil-*L*-fenilalaninamid.

Terminalna amino grupa je zaštićena dimetiletoksikarbonil grupom. Sadrži i *neprirodnu* aminokiselinu β-alanin. Ima dijagnostički značaj u ispitivanju sekretorne funkcije želuca.

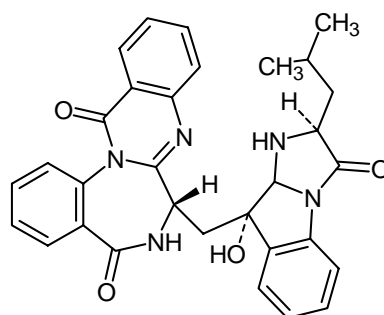
Holecistokinin (CCK, CCK-PZ) je polipeptidni hormon koji ima delimičnu strukturu gastrina. Izolovan je iz gastrointestinalnog trakta i hipotalamusa. Učestvuje u regulaciji rasta, deluje stimulatивно na egzokrinu funkciju pankreasa. Učestvuje u kontroli apetita i percepciji bola, vrši kontrakciju žučne kese, a ima i regulatoru ulogu u sekreciji gastrina. Gastrointestinalni oblik CCK se označava kao CCK-33, jer sadrži 33 aminokiseline. Zajednička strukturna karakteristika aktivnih peptida je prisustvo sulfonovanog tirozina kao sedma aminokiselina u primarnoj strukturi peptida.

Učešće većeg broja peptidnih hormona u kontroli sekrecije kiseline, pruža potencijalnu mogućnost različitih terapijskih pristupa u tretiranju nekih stanja hipersekrecije. Gastrin vrši direktnu stimulaciju lučenja kiseline preko SSK₂ receptora ili indirektno stimulacijom drugih medijatora npr histamina i acetilholina. Stimulacija lučenja kiseline gastrinom, može biti inhibirana antagonistima gastrinskih receptora (CCK₂-antagonisti). Fiziološka uloga gastrina, somatostatina kao i indirektno dejstvo gastrina preko ECL ćelija je šematski predstavljeno na slici 2



Slika 2. Stimulacija gastrične sekrecije parietalnih ćelija
 Fig 2. The parietal cell stimulation of acid secretion

Pošto je sekrecija kiseline regulisana hormonskim mehanizmima, inhibicija sekrecije antagonistima H_2 receptora i inhibitorima protonске pumpe, ima pozitivni povratni odgovor u povećanju lučenja gastrina. Gastrin stimuliše sekreciju direktno preko CCK_2 receptora ili indirektno dejstvom na enterohromafinske ćelije (ECL-ćelije) mukoze koje stimulišu lučenje histamina i acetilholina. Regulacija nivoa gastrina antagonistima CCK_2 receptora je potencijalni cilj u kontroli hiperaciditeta.

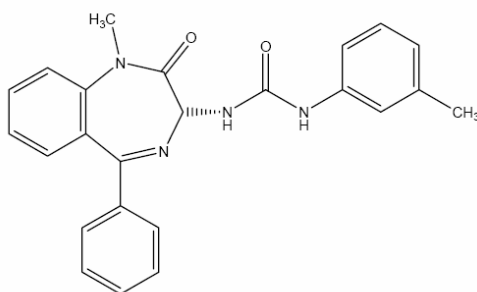


Asperlicin

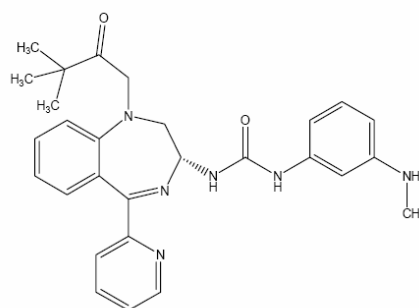
Asperlicin je nepeptidni prirodni proizvod izolovan iz nekih sojeva *Aspergillus alliaceus* koji je antagonist CCK receptora. Predstavlja smešu strukturno sličnih jedinjenja. Hemijski predstavlja [2S-[2 α ,9 β ,9 (R*),9 α]]-6,7-dihidro-7-[[2,3,9,9a-tetrahidro-9-hidroksi-2-(2 metilpropil)-3-okso-1H-imidazo[1,2-a]indol-9-il]metil]hinazolino[3,2-a][1,4]benzodiazepin-5,13-dion. Dobijeno je i nekoliko polusintetskih derivata asperlicina. Strukturno asperlicin je derivat 1,4-benzodiazepina, koji je derivatizovan u položaju C(3). U položaju N(1)-C(2) je uveden delimično hidrirani hinolizin.

Derivati benzodiazepina

Sintetisani su benzodiazepini sa antagonističkom aktivnošću prema CCK₂ receptorima. Derivati su 3-karbamoil disupstituisanog 1,3-dihidro-2H-benzodiazepina. Uvođenjem voluminoznije 3,3-dimetil-2-oksibutil grupe, postiže se veća selektivnost. Selektivniji proizvod označen je kao **ZF476**. Njegov afinitet vezivanja za CCK₂ receptore je oko 85 puta veći u odnosu na **L-365,260**. Ova dva benzodiazepina su prošla prvu fazu kliničkih ispitivanja



L-365,260 (8,5 nM)

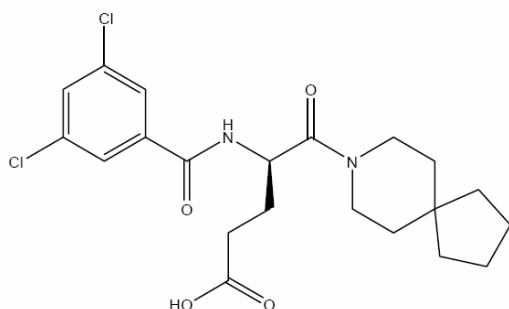


ZF476 (0,1 nM)

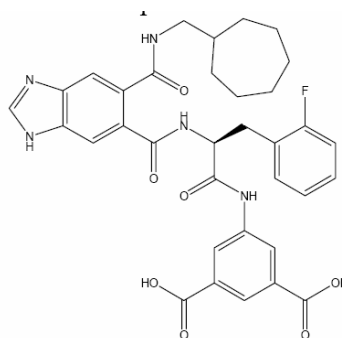
L-365,260 inhibira gastričnu sekreciju dozom od 50 mg *per os*. Nema efekta na bazalnu sekreciju kiseline. Doze od 2,5, 10, 50 mg *per os* inhibiraju pentagastrinom indukovanu sekreciju kiseline. Pored vezivanja za CCK₂ receptor, vezuje se i za CCK₄ receptor u CNS-u. Delimičnim vezivanjem za CCK₄ dovodi i do inhibicije predhodno

indukovanog paničnog stanja: Dozom od 50 mg *per os* smanjuje se frekvencija i intenzitet napada.

ZF476 vrši inhibiciju gastrične sekrecije dozom od 5, 10 i 25 mg *per os* za 14 dana. U akutnoj formi inhibitorna aktivnost se javlja trenutno. Inhibira gastričnu sekreciju, indukovanu hranom, ali tahifilaksa može biti prouzrokovana posle 14 dana.



CR2194 (600 nM)



JB9508 (10 nM)

Inhibitori, označeni **CR2194** i **JB9508** su peptidomimetici, imaju dipeptidnu strukturu. Terminalni radikali su aromatični i hidrirani heterociklusi koji ostvaruju hidrofobne interakcije sa aktivnim centrom receptora. Imaju kisele osobine.

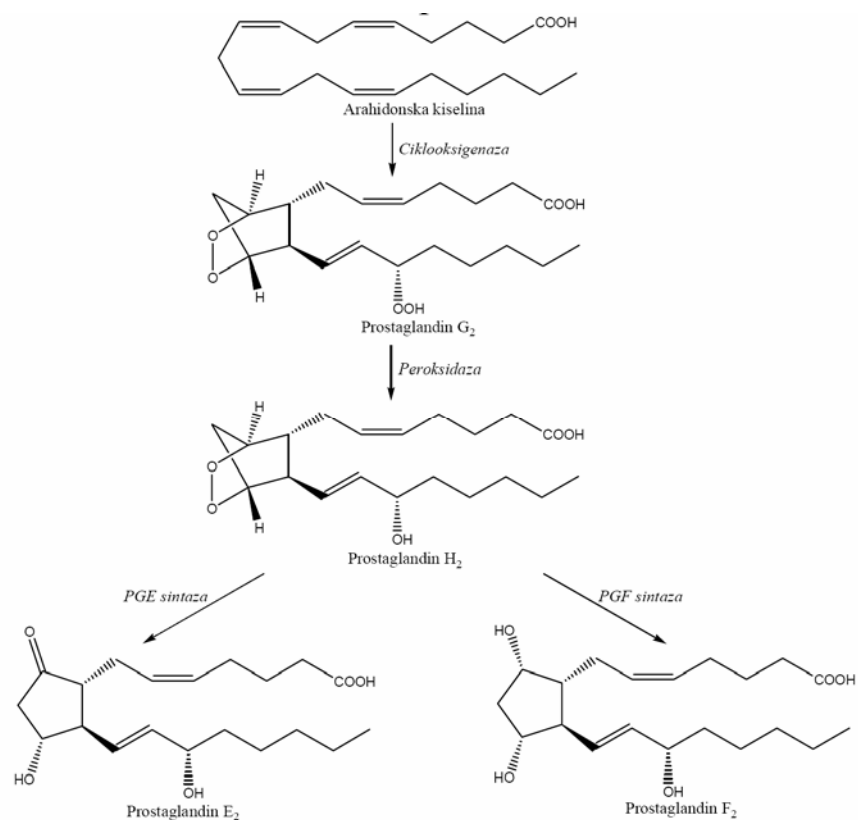
CR2194 vrši inhibiciju sekrecije gastrične kiseline (1; 2,5 ili 7,5 mg kg⁻¹ h⁻¹). Inhibira i dozno zavisne sekrecije indukovane pentagastrinom (6,4-800 pmol kg⁻¹ h⁻¹). CR2194 (7,5mg kg⁻¹ h⁻¹) inhibira bazalnu i hranom izazvanu sekreciju gastrične kiseline.

JB9508 u dozi od 0,02 i 0,4 mg kg⁻¹h⁻¹ vrši smanjenje sekrecije gastrične kiseline od 27 do 63 %, koja je prethodno indukovana pentagastrinom.

Prostanoidi

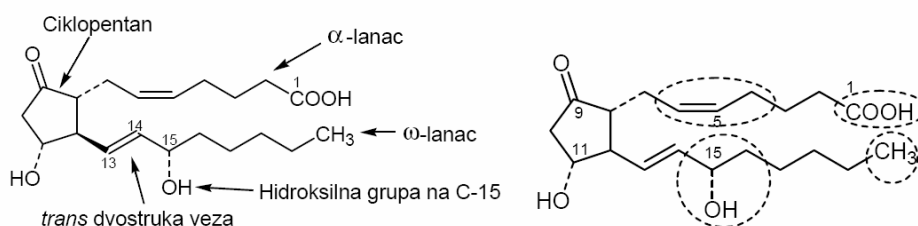
Prostanoidi su metaboliti C(20) polinezasićenih masnih kiselina koji deluju kao lokalni tkivni hormoni (autokoidi). Fiziološku aktivnost ispoljavaju vezivanjem za prostanoidne receptore. Prostanoidi su široko zastupljeni u brojnim tkivima, brzo se metabolišu i deluju kratkotrajno.

Prvi prostaglandin koji je izolovan i čija je struktura rešena pre dvadesetak godina je PGE₁ (5,6-dihidro PGE₂). Paralelno su izolovani i prostaglandini serije PGF. Prirodni prostaglandini su hemijski nestabilni i čuvaju se u posebnim uslovima. Za hroničnu terapiju su nepovoljni, jer se brzo metabolšu i imaju kratkotrajno dejstvo. Intermedijeri PGG i PGH su veoma nestabilni, zbog peroksidnih funkcionalnih grupa. Pored navedenih prostaglandina, kasnije su otkriveni tromboksani, (TXA₂) i prosatciklin (PGI₂). Biosinteza prostaglandina se vrši iz arahidonske kiseline, koja je sastavni deo membranskih fosfolipida, u prisstvu enzima ciklooksigenaze i lipooksigenaze. Biosinteza prostaglandina PGE₂ i PGF₂ iz PG₂ može se predstaviti na sledeći način:



Slika 3. Biosinteza prostanoida PGE₂ i PGF₂ iz arahidonske kiseline
Fig.3. The biosynthesis of prostanoids PGE₂ and PGF₂ from arachidonic acid

Fiziološka i patofiziološka uloga prirodnih prostanoida je poznata, a definisan je veliki broj specifičnih i visokoafinitetnih prostanoidnih receptora (EP) preko kojih se ostvaraju brojne uloge u biosredini. Osnovna struktura PGE₂ sa karakterističnim funkcionalnim grupama je predstavljena na Slika 4.



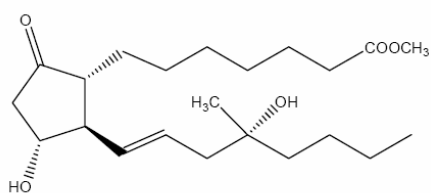
Slika 4. Osnovne strukturne osobine i modifikacije PGE₂
Fig. 4. The basic structural characteristics and modifications of PGE₂

Najznačajnija uloga prirodnih prostanoida je njihova autokrini i parakrini kontrola fizioloških procesa reproduktivnog sistema, gastrointestinalnog trakta, čula vida, renalnog i kardiovaskularnog sistema. PGE i PGI učestvuju i u inflamatornim reakcijama i u regulaciji bola posebno u gastrointestinalnom traktu. Na reproduktivni sistem predominantno deluje PGE i PGF koji kontrolišu kontrakciju uterusu, i vrše indukciju porođaja. Deluju i abortificijentno i luteolitično. Strukturno slični prostanoidni receptori su zastupljeni i u digestivnom sistemu preko kojih se vrši citoprotektivno dejstvo na gastričnu mukozu, kontrolom gastrične sekrecije, zaštitom mukozne barijere i regulacijom protoka krvi kroz gastrični epitel. Fiziološka uloga je profilisala terapijske ciljeve u dizajniranju citoprotektivnih lekova u gastroenterologiji i ginekologiji. Izolovano je i opisano 5 tipova prostanoidnih receptora i daleko veći broj podtipova koji se razlikuju prema stepenu afiniteta prema pojedinim agonistima i antagonistima. EP receptori su uključeni u modulaciji brojnih efekata, a imaju i citoprotektivni efekat. Do sada je definisano i klonirano najmanje 4 podtipa receptora: EP₁, EP₂, EP₃ i EP₄.

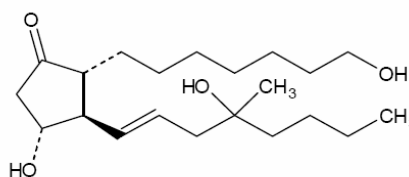
EP₃ receptori su primarno odgovorni za gastričnu sekreciju. Sintetisani su brojni PGE analozi kao gastrični citoprotektivi npr protiv neželjenih efekata nesteroidnih antireumatika na gastričnu mukozu.

Osnovne strukturne modifikacije PGE₂ koji potenciraju selektivnije vezivanje za EP₃ receptor kao i povećana hemijska stabilnost u kiseloj sredini je postignuta sledećim hemijskim transformacijama:

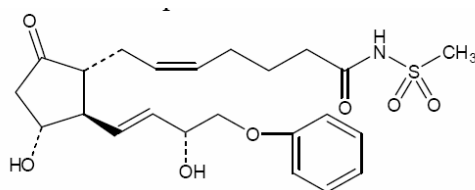
1. Premeštanje sekundarne hidroksilne grupe iz C(15) u C(16) i njena zaštita od reakcije oksidacije, prevođenjem i tercijarnu, postiže se zadovoljavajuća hemijska stabilnost molekula prema metaboličkoj oksidaciji prilikom prvog prolaza kroz jetru i mogućnost *per os* primene dobijenog sintetskog prostanoida.
2. Dodatno povećanje stabilnosti prema izomerizaciji i povoljnog stepena lipofilnosti, postiže se hidrogenacijom dvogube veze u C(5) i esterifikacijom α -lanca.
3. Derivatizacijom karboksilne grupe, prevođenjem u estarske, metansulfonamidne (sulproston) ili imino grupe ne dolazi značajno do promene afiniteta prema EP₁ i EP₃ receptoru, a smanjuje se afinitet prema EP₂ receptorima. Suprotno supstitucija u delu molekula C(2)-C(6) značajno smanjuje agonističku aktivnost prema EP receptorima. Uvođenje kumulovane dienske veze u C(4)-C(6) potencira afinitet vezivanja za EP₃ receptorima, dok prisustvo alkinske veze u položaju C(4)-C(5) dovodi do smanjenja agonističkog afiniteta prema EP₃ receptoru.



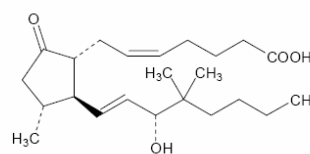
Mizoprostol



Rioprostil



Sulproston



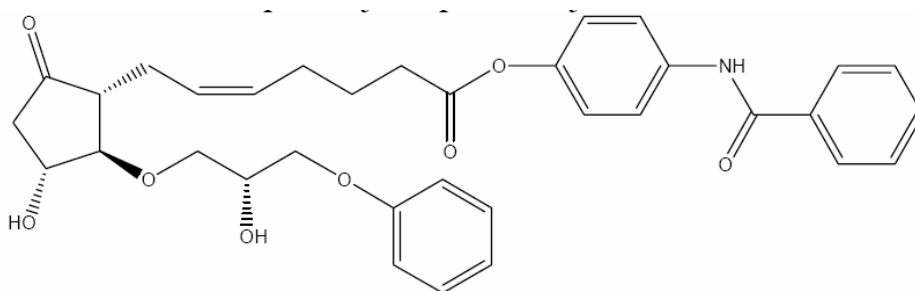
Trimoprostil

Mizoprostol je prvi terapijski značajan citoprotektiv, derivat PGE₂, stabilan je u kiseloj sredini sa povoljnom bioraspoloživošću za *per os* primenu. Mizoprostol hemijski predstavlja: (11 α ,13*E*)-11,16-dihidroksi-16-metil-9-oksoprost-13-en-1 karboksilna kiselina metil estar odnosno (\pm)-15-deoksi-(16*RS*)-16-hidroksi-16-metil-PGE₁ metil estar.

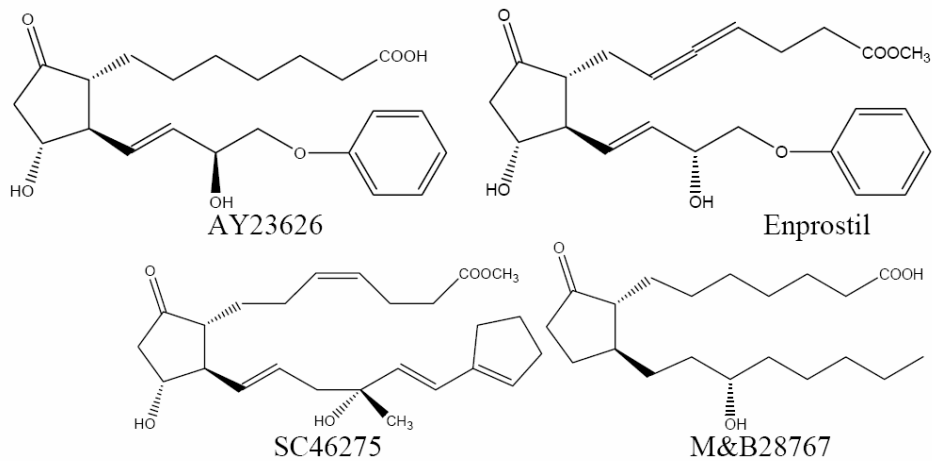
Farmakološka aktivnost je izrazito stereoselektivna. Samo (11*R*,16*S*)-enantiomer je farmakološki aktivan. Vezuje se za EP₂ i EP₃ receptore. Terapijski se koristi u prevenciji ulkusa, koji može biti indukovana hroničnom primenom nesteroidnih antireumatika. **Sulproston** je derivat PGE₂ koji je neselektivni EP agonista. Zbog kardiovaskularnih komplikacija ne koristi se u ginekologiji. Afinitet vezivanja za EP₁ je veći od afiniteta vezivanja za EP₃ receptor. **Rioprostil** je primarni alkohol dobijen redukcijom PGE₁. Ima manji afinitet vezivanja za EP₃ receptore.

Trimoprostil je (5*Z*,11 α ,13*E*,15*R*)-15-hidroksi-11,16,16-trimetil-9-oksoprosta-5,13-dien-1-karboksilna kiselina odnosno 11*R*,16,16-trimetil-(11-dezoksiprostaglandin E₂). Sterne smetnje dve metil grupe u položaju C(15) ometaju aktivnost oksidaze u reakciji biotransformacije.

Stabilnost u kiseloj sredini i povoljan farmakokinetički profil može da se postigne strukturnom modifikacijom α i ω -lanaca odnosno građenjem benzoilaminofenilestra u α -lancu kao i uvođenjem etarskih grupa u ω -lancu. Veća stabilnost u kiseloj sredini postiže se strukturnim modifikacijama α i ω -lanca PGE₂. Neki značajniji sintetski derivati PGE₁ i PGE₂ koji su u fazi kliničkih ispitivanja su predstavljeni na slici 5.



GR63799X



Slika 5. Sintetski prostanoidi sa citoprotektivnom aktivnošću
Fig. 5. The synthetic prostanoids with cytoprotective activity

Najveći afinitet prema EP₃ receptoru pokazuje **GR63799X**. Relativni afiniteti vezivanja nekih EP₃ agonista su predstavljeni u Tabeli I.

Tabela I. Aktivnost nekih EP₃ agonista
Table I. The activity of some EP₃ agonists

EP ₃ agonist	Efektivna [C _e] PGE ₂ =1
<i>Mizoprostol</i>	0,2-1,0
<i>Rioprostol</i>	0,9-11
<i>M&B28767</i>	0,1-0,6
<i>Enprostil</i>	0,02-0,1
<i>GR63799X</i>	0,1

Sintetski prostanoid, označen kao **GR63799X** koji je selektivan EP₃ agonist ima veoma visoki afinitet izražen u *nM* za EP₃ receptore. Derivati 11-deoksi-PGE₁ su selektivni EP₄ agonisti.

THE CHEMISTRY OF PROSTANOIDS AND CCK₂ ANTAGONISTS

SOTE VLADIMIROV, DANICA AGBABA

Institute of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis, Faculty of Pharmacy, Belgrade

Summary

The involvement of more neurotransmitters, hormones and autocooids in the control of gastric acid secretion has resulted in a number of therapeutic approaches directed toward achieving its inhibition. Although significant progress in obtaining CCK₂ gastrin receptor antagonists as well as EP₃ receptor agonists has been made in recent years, compounds from either of these groups seem unlikely to dislodge the irreversible proton-pump inhibitors and histamine H₂-antagonists as the preferred treatment in acid-related disorders at present. All of the potentially antiulcerative useful prostanoids are in general synthetically produced closely related analogs of natural prostaglandins PGE₁ and PGE₂. For example, it was hoped that EP₃ receptor agonists such as misoprostol and newly synthesised, selectively and more active GR63799X, might prove beneficial as cytoprotective agents.

Key words: Gastrin; Prostanoids; Misoprostol; CCK₂ antagonists; Antiulcerative drugs

Literatura

1. D.J. Abraham Ed.; Burger's Medicinal Chemistry Drug Discovery, S.Roberts & I.M. McDonalad: Inhibitors of GastricAcid Secretion, and D.W.Jenkins & P.P.A. Humphrey: Agents Acting on Prostanoid Receptors, VIth Ed., Vol.4: Autocoids, Diagnostics and Drugs from New Biology, Wiley-Interscience, John Wiley and Sons, Inc., Publ., 2003, 85-127 and 265-315.
2. D. A. Williams & Th. A. Lemke; Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Vth Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia · Baltimore · New Yurk · London · Buenos Aires · Hong Kong · Sidney · Tokyo, 2002.
3. J.N. Delgado & W. Remers: Wilsons and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 10th Ed., Lippincott – Raven, Philadelphia · New Yurk, 1998.
4. C.G.Wermuth Ed.; The Practice of Medicinal Chemistry, 2th Ed., Academic Press, 2004.