

Desain Komputasi dari Turunan Senyawa Kuinazolin-4(3H)-on sebagai Inhibitor Siklooksigenase-2 (COX-2)

Computation Design of Quinazoline-4(3H)-on Derivatives as Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitor

Anita Puspa Widiyana 

Department of Pharmacy,
Universitas Islam Malang,
65144, Indonesia

Submitted: 13-03-2021

Revised: 31-05-2021

Accepted: 20-07-2021

Corresponding author:
anitapuspaw@gmail.com

ABSTRAK

Senyawa-senyawa 3-(benzilideneamino)-2-(2,4-diklorofenil)-kuinazolin-4(3H)-on (BDCQ) merupakan senyawa yang dikembangkan sebagai obat antikanker turunan kuinazolin. Aktivitas dan bioavailabilitas turunan BDCQ sebagai senyawa antikanker yang menghambat COX-2 dapat diprediksi oleh program komputer dan server online. Substituen ditambahkan pada posisi 2 dan 3 ke dalam cincin kuinazolin-4(3H)-on, seperti -H, -NO₂, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -OH dan -OCH₃ untuk meningkatkan aktivitas dan bioavailabilitas. HKSA sebagai analisis inhibitor COX-2 dilakukan oleh perangkat lunak SPSS Ver. 21. Aturan lima Lipinski untuk menentukan bioavailabilitas dilakukan oleh server online di <http://ilab.acdlabs.com>. Persamaan HKSA terbaik digunakan untuk memprediksi inhibitor COX-2 dari senyawa tersebut adalah $RS_{-pred} = 0,372 \text{ Log P} + 0,014 \text{ MR} + 0,979 \text{ Etot} - 4,859$ dengan $n = 12$; $R = 0,998$; $SE = 0,356$; $F = 805,252$ dan $\text{sig} = 0,001$. Enam senyawa diprediksi memiliki bioavailabilitas oral yang baik antara lain 3-(benzilideneamino)-2-(2,4-diklorofenil)kuinazolin-4(3H)-on, 2-(2,4-diklorofenil)-3-((2-nitrobenzilidene)amino)kuinazolin-4(3H)-on, 2-(2,4-diklorofenil)-3-((3-nitrobenzilidene)amino)kuinazolin-4(3H)-on, 2-(2,4-diklorofenil)-3-((2-metoksibenzilidene)amino)kuinazolin-4(3H)-on, 2-(2,4-diklorofenil)-3-((3-metoksibenzilidene)amino)kuinazolin-4(3H)-on dan 2-(((2-(2,4-diklorofenil)-4-oksokuinazolin-3(4H)-il)imino)metil)benzensulfonamida. Penelitian ini dapat digunakan sebagai studi *in vitro* dan *in vivo* untuk turunan BDCQ sebagai obat antikanker.

Kata kunci: COX-2 inhibitor, aturan lima Lipinski, HKSA, Kuinazolin-4(3H)-on

ABSTRACT

The 3-(benzilideneamino)-2-(2,4-dichlorophenyl)-quinazoline-4(3H)-ones (BDCQ) are compounds developed as anticancer drugs and quinazolines. The activity and bioavailability of BDCQ derivatives as anticancer compounds that inhibit COX-2 can be predicted by computer programs and online servers. Substituents are added at positions 2 and 3 to the quinazoline-4(3H)-on ring, such as -H, -NO₂, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -OH, and -OCH₃. QSAR as COX-2 inhibitor analysis was performed by SPSS Ver. 21 software. Lipinski's rule of five for determining bioavailability is performed by an online server at <http://ilab.acdlabs.com>. The best QSAR equation used to predict the COX-2 inhibitors from these compounds is $RS_{-pred} = 0.372 \text{ Log P} + 0.014 \text{ MR} + 0.979 \text{ Etot} - 4.859$, with $n = 12$, $R = 0.998$; $SE = 0.356$, $F = 805.252$ and $\text{sig} = 0.001$. Six compounds were predicted to have good oral bioavailability, such as 3-(benzilideneamino)-2-(2,4-dichlorophenyl)quinazoline-4(3H)-one, 2-(2,4-dichlorophenyl)-3-((2-nitrobenzilidene)amino)quinazoline-4(3H)-one, 2-(2,4-dichlorophenyl)-3-((3-nitrobenzilidene)amino)quinazoline-4(3H)-one, 2-(2,4-dichlorophenyl)-3-((2-methoxybenzilidene)amino)quinazoline-4(3H)-one, 2-(2,4-dichlorophenyl)-3-((3-methoxybenzilidene)amino)quinazoline-4(3H)-one, and 2-(((2-(2,4-dichlorophenyl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)imino)methyl)benzenesulfonamide. This research can be used as an *in vitro* and *in vivo* study for BDCQ derivatives as anticancer drugs.

Keywords: COX-2 inhibitor, Lipinski's rule of five, QSAR, Quinazolin-4(3H)-one

1. PENDAHULUAN

Berdasarkan *GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC)*, terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Berdasarkan data tersebut, kanker payudara menempati urutan pertama dalam kasus baru kematian pada wanita akibat kanker sebesar 43,3% (Bott, 2014). Umumnya pengobatan kanker menggunakan kemoterapi pada beberapa pasien dan komitmen sekarang selanjutnya adalah melakukan rancangan obat untuk memperoleh senyawa antikanker yang sangat penting (El-Azab et al., 2010). Rancangan obat antikanker sebagai salah satu cara dalam meningkatkan perkembangan obat yang telah ada, struktur molekul dan aktivitas biologisnya sudah jelas, atas dasar pemikiran yang sistematis dan rasional serta memperkecil faktor coba-coba (Siswandono & Soekardjo, 2000). Salah satu senyawa yang sedang dikembangkan sebagai obat antikanker payudara adalah turunan kuinazolinon. Turunan kuinazolinon memiliki berbagai macam aktivitas farmakologi seperti antikonvulsan, antihistamin, antiinflamasi, antidiabetik, antibakteri, antijamur, antikanker, antelmintik dan aktivitas antivirus (El-Azab et al., 2010; Zayed et al., 2015).

Pada tahun 2011, Noolvi dan kawan-kawan melakukan penelitian beberapa turunan senyawa kuinazolin-4(3*H*)-on dengan menambahkan cincin furan pada posisi 2 dan imin pada posisi 3 dari cincin kuinazolin-4(3*H*)-on. Penambahan cincin pada inti kuinazolin-4(3*H*)-on bertujuan untuk meningkatkan selektivitas senyawa terhadap ikatannya dengan reseptor, sehingga dapat diperoleh harga IC_{50} sebesar $6,259 \times 10^{-6}$ M pada sel kanker payudara T47D. Struktur kuinazolin-4(3*H*)-on mirip dengan lapatinib, yaitu obat turunan kuinazolin yang telah disetujui oleh FDA (Noolvi et al., 2011). Noolvi dan Patel juga melakukan penambahan cincin fenil pada posisi 2, imin pada posisi 3 dan gugus kloro pada posisi 7 dari cincin kuinazolin-4(3*H*)-on, didapatkan harga IC_{50} sebesar $7,243 \times 10^{-6}$ M (Noolvi dan Patel, 2013).

Pengembangan obat antikanker yang memiliki potensi, aktivitas lebih besar, lebih selektif, toksisitas lebih rendah dan lebih ekonomis dapat dilakukan dengan prediksi yang fokus pada desain aktivitas hambatan terhadap siklooksigenase-2 (COX-2) (Allaj et al., 2013). Pada studi pengujian digunakan senyawa turunan 3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil)kuinazolin-4(3*H*)-on (BDCQ) sebagai obat baru dengan menambahkan substituen pada posisi 2 dan 3 yang diharapkan dapat memberikan efek lebih lipofil dan meningkatkan aktivitas molekul sehingga efek antitumor lebih poten dan selektif (Cnr & Date, 2014; El-Azab et al., 2010; Ibrahim et al., 2020; Noolvi & Patel, 2013; Widiyana et al., 2016; Zayed et al., 2015). Hubungan parameter kimia fisik yang mempengaruhi aktivitas biologis dapat ditentukan melalui persamaan HKSA (Struktur Kuantitatif dan Hubungan Aktivitas) (Blundell et al., 2006; Chauhan et al., 2014; N. Noolvi et al., 2011; Noolvi & Patel, 2013; Sobolewski et al., 2010). Selain itu prediksi aturan lima Lipinski dan ADME juga diuji untuk mengetahui permeabilitas dan bioavailabilitas obat terhadap membran sel (De Oliveira et al., 2012; Dong et al., 2018; Jiang et al., 2020). Hasil dari studi *in silico* ini dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan penelitian eksperimental selanjutnya.

2. METODE

2.1. Bahan dan Alat

Struktur 2-dimensi (2D) dari turunan kuinazolin dibuat dengan menggunakan program ChemBio Draw Ultra ver 13.0. Program ChemBio 3D ver 13.0 digunakan untuk membuat struktur 3-dimensi (3D). Program Molegro Virtual Docker (MVD) ver 5.5 untuk analisis *molekuler docking*. Reseptor siklooksigenase-2(COX-2) dengan PDB ID 3LN1 yang di download pada <http://www.pdb.org/>.

2.2. Preparasi Parameter HKSA

Parameter hidrofobik

Parameter hidrofobik merupakan parameter yang terlibat dalam proses distribusi atau pengangkutan obat (yang terutama) dan penembusan membran biologis (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Parameter hidrofobik yang dipakai dalam penelitian yaitu Log P yang diperoleh pada website *online* ACD/Labs I-Lab 2.0 (<http://ilab.acdlabs.com>) dari turunan 3-(benziliden-amino)-2-(2,4-diklorofenil) kuinazolin-4(3H)-on.

Parameter elektronik

Parameter elektronik terlibat dalam proses distribusi atau pengangkutan obat, penembusan membran biologis, serta proses interaksi obat-reseptor (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Parameter elektronik yang dipakai adalah polarisabilitas yang diperoleh pada website *online* ACD/Labs I-Lab 2.0 (<http://ilab.acdlabs.com>) dari turunan 3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil) kuinazolin-4(3H)-on.

Parameter sterik

Parameter sterik terutama terlibat dalam interaksi obat-reseptor. Tetapan sterik dapat diukur berdasarkan sifat meruah gugus-gugus dan efek gugus pada kontak obat dengan sisi reseptor yang berdekatan (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Parameter sterik yang dipakai antara lain *Molecular Weight* (MW), *Molar Refractivity* (MR), *Molar Volume* (MV) dan Parachor ([P]) yang diperoleh pada website *online* ACD/Labs I-Lab 2.0 (<http://ilab.acdlabs.com>) dan Etot dari hasil *docking* dengan Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5. dari turunan 3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil) kuinazolin-4(3H)-on.

2.3. Prediksi ADME

ADME dapat diprediksi melalui program online dari PreADMET. Parameter ADME meliputi permeabilitas sel Caco-2, permeabilitas sel *Madin-Darby Canine Kidney cell* (MDCK), *Human Intestinal Absorption* (HIA) dan *Plasma Protein Binding* (PPB).

Permeabilitas sel Caco-2

Untuk prediksi permeabilitas sel Caco2 pada PreADMET, molekul dilarutkan secara *in silico* pada pH 7,4. Sel Caco-2 digunakan untuk menentukan nilai permeabilitas yang sebenarnya dari senyawa. Rentang dari sel Caco2 adalah 4-70 nm/detik.

Permeabilitas Sel MDCK

Sel MDCK berarti *Madin-Darby Canine Kidney cell*. Sel-sel MDCK digunakan untuk menentukan harga sebenarnya permeabilitas senyawa. Rentang dari MDCK adalah 25-500 nm/detik.

Human Intestinal Absorption (HIA)

PreADMET dapat memprediksi presentase *human intestinal absorption* (% HIA). Data HIA adalah jumlah bioavailabilitas dan absorpsi yang dinilai dari perbandingan ekskresi atau ekskresi kumulatif dalam urin, empedu dan veses. Rentang HIA adalah 20-70%.

Plasma Protein Binding (PPB)

Hanya obat yang bebas yang sesuai untuk difusi atau transport yang masuk ke dalam membran dan juga berinteraksi dengan sel target. Persentase ikatan protein plasma tidak hanya berpengaruh pada aksi obat tetapi juga disposisi dan efikasi. Rentang PPB adalah 90%.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

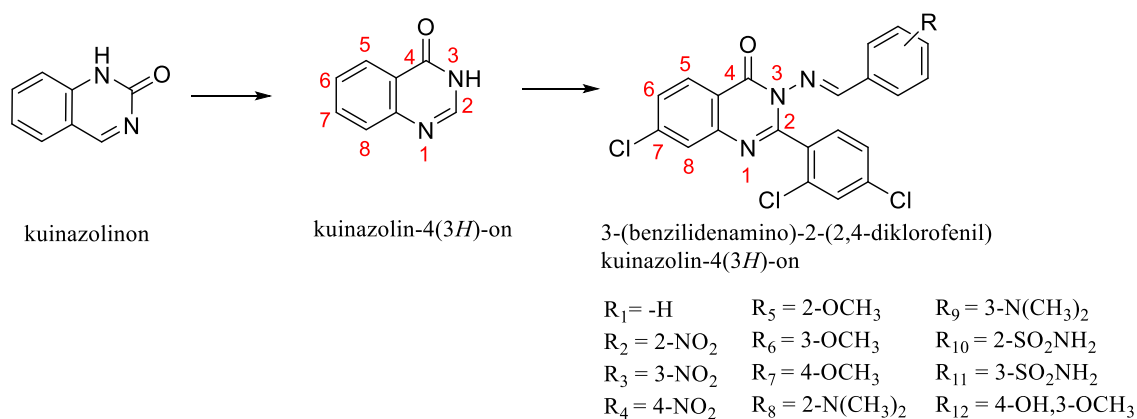
3.1. Penentuan Sifat Molekuler Ligan

Sifat molekul senyawa seperti membran permeabilitas dan bioavailabilitas oral biasanya dihubungkan dengan deskripsi molekul seperti Log P (koefisien partisi), berat molekul (BM), hidrogen aseptor dan hidrogen donor untuk ikatan hidrogen di dalam molekul. Sifat molekul

yang digunakan berdasarkan hukum 5 Lipinski yang sudah dipercayai sebagai aturan dalam desain obat. Disebut hukum 5 Lipinski karena dari empat parameter yang dilibatkan menggunakan harga kelipatan dari 5. Kriteria Hukum 5 Lipinski meliputi:

- Berat molekul ≤ 500 g/mol
- Nilai Log P ≤ 5
- Memiliki ≤ 5 gugus hidrogen donor
- Memiliki ≤ 10 gugus hidrogen aseptor

Penggunaan hukum 5 Lipinski untuk memprediksi dari profil permeabilitas dan bioavailabilitas oral digunakan untuk mendesain senyawa baru (De Oliveira et al., 2012).



Gambar 1. Struktur senyawa turunan kuinazolin-4(3H)-on

Berdasarkan aturan tersebut, maka senyawa turunan 3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil) kuinazolin-4(3H)-on (Gambar 1) dapat dihitung dengan menggunakan program online ACD/Labs I-Lab 2.0 (<http://ilab.acdlabs.com>) dengan hasil pada Tabel 1.

Tabel 1. Perhitungan Parameter Lipinski

No	Nama Senyawa	Berat Molekul	Log P	H-donor	H-aseptor
1	3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil) kuinazolin-4(3H)-on	394,25	5,52	0	4
2	2-(2,4-diklorofenil)-3-((2-nitrobenziliden) amino) kuinazolin-4(3H)-on	439,25	5,62	0	7
3	2-(2,4-diklorofenil)-3-((3-nitrobenziliden) amino) kuinazolin-4(3H)-on	439,25	5,44	0	7
4	2-(2,4-diklorofenil)-3-((4-nitrobenziliden) amino) kuinazolin-4(3H)-on	439,25	5,44	0	7
5	2-(2,4-diklorofenil)-3-((2-metoksibenziliden) amino) kuinazolin-4(3H)-on	424,28	5,25	0	5
6	2-(2,4-diklorofenil)-3-((3-metoksibenziliden) amino) kuinazolin-4(3H)-on	424,28	5,61	0	5
7	2-(2,4-diklorofenil)-3-((4-metoksibenziliden) amino) kuinazolin-4(3H)-on	424,28	5,65	0	5
8	2-(2,4-diklorofenil)-3-((2-dimetilamino)benziliden) amino) kuinazolin-4(3H)-on	437,32	5,44	0	5
9	2-(2,4-diklorofenil)-3-((3-dimetilamino)benziliden) amino) kuinazolin-4(3H)-on	437,32	5,80	0	5
10	2-(((2-(2,4-diklorofenil)-4-oksokuinazolin-3(4H)-il)imino)metil)benzensulfonamida	473,33	3,63	2	7
11	3-(((2-(2,4-diklorofenil)-4-oksokuinazolin-3(4H)-il)imino)metil)benzensulfonamida	473,33	4,03	2	7
12	2-(2,4-diklorofenil)-3-((4-hidroksi-3-metoksibenziliden) amino) kuinazolin-4(3H)-on	440,28	5,15	1	6
	Selekoksisib	381,37	4,21	2	5

Berdasarkan Tabel 1, menunjukkan bahwa senyawa 1, 5, 6, 7, 8 dan 9 mengikuti hukum 5 Lipinski, yang berarti senyawa tersebut permeabilitas dan bioavailabilitas oral yang baik.

3.2. Penentuan Sifat Kimia Fisika

Hasil penentuan sifat kimia fisika senyawa turunan 3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil)kuinazolin-4(3H)-on yang dilakukan dengan website online ACD/Labs I-Lab 2.0 (<http://ilab.acdlabs.com>) dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Parameter Sifat Kimia Fisika Senyawa turunan 3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil)kuinazolin-4(3H)-on

Senyawa No.	Parameter						
	Hidrofobik		Sterik			Elektronik	
	Log P	(Log P) ²	MR (cm ³)	MV (cm ³)	Parachor (cm ³)	Polarisabilitas (10 ⁻²⁴ cm ³)	Etot
1	5,52	30,47	109,24	292,50	782,90	43,30	-125,51
2	5,62	31,58	114,90	297,80	828,40	45,55	-124,17
3	5,44	29,59	114,90	297,80	828,40	45,55	-127,06
4	5,44	29,59	114,90	297,80	828,40	45,55	-115,60
5	5,25	27,56	115,06	314,20	833,20	45,61	-124,43
6	5,61	31,47	115,06	314,20	833,20	45,61	-126,79
7	5,65	31,92	115,06	314,20	833,20	45,61	-123,25
8	5,44	29,59	122,05	333,70	879,30	48,38	-116,25
9	5,80	33,64	122,05	333,70	879,30	48,38	-119,19
10	3,63	13,18	120,91	309,50	871,20	47,93	-110,91
11	4,03	16,24	120,91	309,50	871,20	47,93	-113,24
12	5,15	26,52	115,91	311,40	838,90	45,95	-122,57
Selekoksib	4,21	17,72	91,88	266,40	696,40	36,42	-124,33

Keterangan:

Log P: Log koefisien partisi lemak/air; MR: *Molar Refractivity*, MV: *Molar Volume*, Etot : Energi total

3.3. Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas

Berdasarkan uji korelasi menggambarkan hubungan antara nilai *rerank score* yang diperoleh dari penelitian Widiyana dkk. (2016) dengan parameter hidrofobik, elektronik dan sterik. Korelasi Pearson digunakan untuk mengukur keeratan hubungan antar variabel. Nilai positif menunjukkan hubungan yang searah dengan nilai *rerank score* ataupun *mol dock score*, sedangkan nilai negatif menunjukkan hubungan yang berlawanan arah dengan nilai *rerank score* ataupun *mol dock score*. Parameter elektronik seperti MR, MW dan polarisabilitas memiliki nilai korelasi positif dan signifikansi < 0,05. Parameter sterik yaitu Etot memiliki nilai korelasi positif dan signifikansi < 0,01. Kesimpulan dari uraian tersebut adalah kedua parameter elektronik dan sterik memiliki hubungan positif signifikan atau searah dengan nilai *rerank score*. Selain itu parameter elektronik seperti MV dan parachor memiliki nilai korelasi positif tidak signifikan (>0,05). Parameter lipofilik yaitu log P dan log P² memiliki nilai korelasi negatif dan signifikansi > 0,05, yang berarti memiliki hubungan negatif dan tidak signifikan dengan nilai *rerank score*. Berdasarkan uraian tersebut dapat diambil kesimpulan bahwa aktivitas senyawa memiliki kecenderungan meningkat ketika mempunyai nilai MR, MW, polarisabilitas dan Etot yang baik.

Parameter lipofilik yaitu log P dan log P² memiliki nilai korelasi positif dan signifikansi > 0,05, maka dapat disimpulkan memiliki hubungan positif dan tidak signifikan dengan nilai *mol dock score*. Parameter elektronik seperti MR, MW, MV, parachor dan polarisabilitas memiliki nilai korelasi negatif dan signifikansi > 0,05. Parameter sterik yaitu Etot memiliki nilai korelasi negatif dan signifikansi > 0,05. Kesimpulan dari uraian tersebut adalah kedua parameter elektronik dan sterik memiliki hubungan negatif dan tidak signifikan.

Dari 28 persamaan regresi dipilih satu persamaan yang memiliki koefisien korelasi dan signifikansi yang terbaik. Persamaan regresi yang paling baik ditinjau dari nilai *rerank score* (RS) adalah:

$$RS = 0,372 \text{ Log P} + 0,014 \text{ MR} + 0,979 \text{ Etot} - 4,859$$

$$(n= 12, R = 0,998, SE = 0,356, F = 805,252, sig = 0,000)$$

Persamaan tersebut dipilih karena memiliki koefien korelasi yang paling baik ($R = 0,998$), signifikan yang kecil yaitu $0,000 (<0,05)$, *standart error* paling kecil ($SE=0,356$) dan nilai F terbesar ($805,252$). Berdasarkan persamaan ini dapat diketahui bahwa parameter kimia fisika yang berpengaruh pada aktivitas sitotoksik dari turunan senyawa 3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil)kuinazolin-4(3H)-on (BDCQ) adalah parameter lipofilik (Log P), elektronik (Etot) dan sterik (MR).

3.4. Analisis Prediksi ADME

Hasil dari prediksi ADME melalui program online dari PreADMET dapat dilihat dalam Tabel 3.

Tabel 3. Prediksi ADME

Senyawa No.	HIA (%)	Caco-2 (nm/detik)	MDCK (nm/detik)	PPB (%)
1	98,08	45,45	24,89	98,36
2	97,96	15,89	0,06	99,71
3	97,96	15,61	0,04	96,74
4	97,95	15,64	0,04	98,15
5	97,91	46,35	0,12	94,31
6	97,91	46,31	0,22	96,89
7	97,91	46,21	0,05	95,01
8	98,10	50,34	0,10	92,43
9	98,10	50,29	0,05	93,25
10	96,99	0,57	0,04	96,45
11	96,99	0,61	0,04	95,35
12	97,19	26,41	0,05	95,82
Selekoksib	91,08	0,50	45,05	91,08

Berdasarkan data prediksi ADME dapat diketahui bahwa sebanyak 10 senyawa (senyawa 1-9 dan 12) memiliki nilai Caco-2 sebesar 15,61-50,34 nm/detik. Syarat dari sel Caco2 adalah 4-70 nm/detik. Sel MDCK digunakan untuk memprediksi permeabilitas senyawa. Rentang dari MDCK adalah 25-500 nm/detik, sehingga keseluruhan senyawa tidak memenuhi syarat karena diperoleh nilai 0,04-24,89 nm/detik. *Human Intestinal Absorption* (HIA) digunakan untuk mengetahui jumlah bioavailabilitas dan absorpsi yang dinilai dari perbandingan ekskresi atau ekskresi kumulatif dalam urin, empedu dan veses. Keseluruhan senyawa tidak memenuhi syarat HIA yaitu dengan rentang 97,19-98,10 %. *Plasma Protein Binding* (PPB) merupakan persentase ikatan protein plasma tidak hanya berpengaruh pada aksi obat tetapi juga disposisi dan efikasi. Keduabelas senyawa memiliki nilai PPB lebih dari 90%, sehingga memenuhi syarat. Berdasarkan uraian tersebut maka dapat diambil kesimpulan bahwa senyawa hanya dipengaruhi oleh Permeabilitas sel Caco-2 dan *Plasma Protein Binding* (PPB).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis pengujian secara *in silico* dari turunan senyawa 3-(benziliden amino)-2-(2,4-diklorofenil)kuinazolin-4(3H)-on terdapat hubungan kuantitatif struktur aktivitas antikanker pada enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dan senyawa yang poten untuk disintesis antara lain:

- a. 3-(benzilidenamino)-2-(2,4-diklorofenil)kuinazolin-4(3H)-on
- b. 2-(2,4-diklorofenil)-3-((2-nitrobenziliden)amino)kuinazolin-4(3H)-on
- c. 2-(2,4-dikloro- fenil)-3-((3-nitrobenziliden)amino)kuinazolin-4(3H)-on
- d. 2-(2,4-diklorofenil)-3-((2-metoksibenziliden)amino)kuinazolin-4(3H)-on
- e. 2-(2,4-diklorofenil) 3-((3-metoksibenziliden)-amino)kuinazolin-4(3H)-on
- f. 2-(((2-(2,4-diklorofenil)-4-oksokuinazolin-3(4H)-il)imino)metil)benzensulfonamida

5. UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Prof. Siswandono, M.S., Apt. yang telah memberikan support software ChemBio Draw Ultra ver 13.0., ChemBio 3D ver 13.0 dan *Molegro Virtual Docker* (MVD) ver 5.5.

6. KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini.

7. DAFTAR PUSTAKA

- Allaj, V., Guo, C., & Nie, D. (2013). Non-steroid anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and cancer. *Cell & bioscience*, 3(1), 1-13.
- Blundell, T. L., Sibanda, B. L., Montalvão, R. W., Brewerton, S., Chelliah, V., Worth, C. L., Harmer, N. J., Davies, O., & Burke, D. (2006). Structural biology and bioinformatics in drug design: Opportunities and challenges for target identification and lead discovery. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1467), 413–423. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1800>
- Bott, R. (2014). Data dan Informasi Kesehatan Situasi Penyakit Kanker. *Igarss 2014*, 1, 1–5. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Chauhan, J. S., Dhanda, S. K., Singla, D., Agarwal, S. M., & Raghava, G. P. S. (2014). QSAR-based models for designing quinazoline/imidazothiazoles/ pyrazolopyrimidines based inhibitors against wild and mutant EGFR. *PLoS ONE*, 9(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101079>
- Cnr, Q. C. N. R., & Date, R. (2014). *Quinazolines Synthesis*. June, 1–6.
- De Oliveira, C. S., Lira, B. F., Falcao-Silva, V. D. S., Siqueira-Junior, J. P., Barbosa-Filho, J. M., & De Athayde-Filho, P. F. (2012). Synthesis, molecular properties prediction, and anti-staphylococcal activity of N-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Molecules*, 17(5), 5095–5107. <https://doi.org/10.3390/molecules17055095>
- Dong, J., Wang, N. N., Yao, Z. J., Zhang, L., Cheng, Y., Ouyang, D., Lu, A. P., & Cao, D. S. (2018). Admetlab: A platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *Journal of Cheminformatics*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13321-018-0283-x>
- El-Azab, A. S., Al-Omar, M. A., Abdel-Aziz, A. A. M., Abdel-Aziz, N. I., El-Sayed, M. A. A., Aleisa, A. M., Sayed-Ahmed, M. M., & Abdel-Hamide, S. G. (2010). Design, synthesis and biological evaluation of novel quinazoline derivatives as potential antitumor agents: Molecular docking study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 4188–4198. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.013>
- Ibrahim, M. T., Uzairu, A., Uba, S., & Shallangwa, G. A. (2020). Computational modeling of novel quinazoline derivatives as potent epidermal growth factor receptor inhibitors. *Heliyon*, 6(2), e03289. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03289>
- Jiang, D., Lei, T., Wang, Z., Shen, C., Cao, D., & Hou, T. (2020). ADMET evaluation in drug discovery. 20. Prediction of breast cancer resistance protein inhibition through machine learning. *Journal of Cheminformatics*, 12(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00421-y>
- N. Noolvi, M., M. Patel, H., & Bhardwaj, V. (2011). A Comparative QSAR Analysis of Quinazoline Analogues as Tyrosine Kinase (erbB-2) Inhibitors. *Medicinal Chemistry*, 7(3), 200–212. <https://doi.org/10.2174/157340611795564213>
- Noolvi, M. N., & Patel, H. M. (2013). A comparative QSAR analysis and molecular docking studies of quinazoline derivatives as tyrosine kinase (EGFR) inhibitors: A rational approach to anticancer drug design. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(4), 361–379. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.04.017>
- Siswandono & Soekardjo B. (2000). *Kimia Medisinal 1*. Airlangga University Press.
- Sobolewski, C., Cerella, C., Dicato, M., Ghibelli, L., & Diederich, M. (2010). The Role of Cyclooxygenase-2 in Cell Proliferation and Cell Death in Human Malignancies. *International Journal of Cell Biology*, 2010, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2010/215158>

- Widiyana, A.P., Putra, G.S., Muchlashi, & L. (2016). Design and Molecular Docking Studies of Quinazoline Derivatives as Antiproliferation. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol. 3 No. 1 Juli 2016* 32. 3(1), 32–38.
- Zayed, M. F., Ahmed, H. E. A., Ihmaid, S., Omar, A. S. M., & Abdelrahim, A. S. (2015). Synthesis and screening of some new fluorinated quinazolinone-sulphonamide hybrids as anticancer agents. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 10(3), 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2015.02.007>