

HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS SENYAWA TURUNAN BENZIMIDAZOL TERTAUTKAN 1,2,3-TRIAZOL SEBAGAI INHIBITOR ENZIM α -GLUKOSIDASE

Intan Nurkholidah, Anita Puspa Widiyana, Yoni Rina Bintari

Corresponding author:

Intan Nurkholidah
Fakultas Kedokteran Universitas
Islam Malang

Anita Puspa Widiyana
Fakultas Kedokteran Universitas
Islam Malang

Yoni Rina Bintari
Fakultas Kedokteran Universitas
Islam Malang

DOI

Histori Artikel

Received :02-04-2023
Reviewed :03-05-2023
Accepted :16-05-2023
Published :25-05-2023

Kata Kunci

Benzimidazol; Triazol; HKSA; Enzim α -glukosidase

Abstract. *The discovery of drugs for diabetes mellitus is being carried out a lot due to the increasing number of people with diabetes mellitus. Researchers found that inhibition of the α -glucosidase enzyme plays an important role in preventing diabetes complications and controlling blood sugar. Compounds that have the potential to become inhibitors of α -glucosidase enzymes are benzimidazole derivatives linked to 1,2,3-triazole. The Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) is a method used to determine the relationship between hydrophobic (LogP and LogS), electronic (E_{total} and E_{HOMO}), and steric (MW and Vw) parameters of 1,2,3-triazole-linked benzimidazole derivatives with activity as an inhibitor of the α -glucosidase enzyme. QSAR parameters and Lipinski criteria were determined using the ADMET Lab 2.0 online website (<https://admetmesh.scbdd.com/>). Lipinski's criteria showed that all compounds met the regulatory requirements so that the 1,2,3-triazole linked benzimidazole derivatives could become active drugs when given orally. The best QSAR equation is determined by considering the r -value, r^2 -value, p -value, F -value, and S -value, so that the best equation is $-\text{LogIC}_{50} = -0.308 \text{ LogP} - 0.009 \text{ E}_{total} + 0.196$, with $n = 15$, $r = 0.887$; $r^2 = 0.787$; $F = 12.954$; $p = 0.004$; $S = 0.103$. The equation shows that there is a relationship between Log P and E_{total} parameters and their activity, the smaller the Log P and E_{total} , the greater the activity of 1,2,3-triazole linked benzimidazole derivatives as inhibitors of the α -glucosidase enzyme.*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai gula darah lebih dari normal (Magdalena & Nurarifin, 2021). *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes mellitus pada tahun 2019 dengan prevalensi sebesar 9,3% pada total penduduk pada usia yang sama. IDF memperkirakan prevalensi diabetes, berdasarkan jenis kelamin pada tahun 2019 yaitu 9% pada perempuan dan 9,65% pada laki-laki (Jais *et al.*, 2021). Di Indonesia, diabetes permasalahan kesehatan yang cukup serius karena peningkatan jumlah penderita di setiap tahunnya berbanding lurus dengan bertambahnya jumlah penduduk,

pertambahan usia, meningkatnya gaya hidup tidak sehat, pola makan tidak sehat, diet yang tidak sehat dan obesitas (Nasution *et al.*, 2021). Pengobatan diabetes mellitus dengan antidiabetes terdapat beberapa golongan yaitu menggunakan insulin, sulfonilurea, atau lainnya (Dahlén *et al.*, 2021). Namun, golongan obat yang sesuai untuk tindakan pencegahan diabetes komplikasi dan mengontrol kadar gula darah yaitu inhibitor α -glukosidase (Liu *et al.*, 2021). Inhibitor α -glukosidase bekerja dengan menghambat enzim α -glukosidase yang berperan sebagai katalisator hidrolisis ikatan α -(1,4)-glikosidik glukosa pada proses hidrolisis pati dan disakarida menjadi glukosa, monosakarida bebas (α -D-glukosa) akan dilepas pada akhir glukosa dicerna. Sehingga dengan penghambatan enzim α -glukosidase dapat memperlambat proses pencernaan dan penyerapan karbohidrat di usus halus (Dahlén *et al.*, 2021;

Adinortey *et al.*, 2022).

Aktivitas Inhibitor α -glukosidase membantu terapi pengobatan pada pasien penderita diabetes mellitus sehingga diperlukan penelitian penemuan obat baru. Penelitian Deswal *et al.* (2020) melaporkan senyawa yang berpotensi menjadi inhibitor α -glukosidase yaitu senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol. Senyawa tersebut terdiri dari dua struktur yang tertautkan yaitu benzimidazol dan 1,2,3-triazol. Senyawa benzimidazol atau disebut 1H-benzimidazol and 1,3-benzodiazol terdiri atas cincin benzena yang menyatu dengan cincin imidazol segilima dan memiliki atom nitrogen yang terikat pada cincin imidazolnya (Brishty *et al.*, 2021). Benzimidazol disintesis dari hidrolisis asam vitamin B-12 oleh Norman GB and Karl Folker tahun 1949, yang menghasilkan produk degradasi 5, 6-dimetil benzimidazole (Pathare *et al.*, 2021). Benzimidazol memiliki aktivitas sebagai antidiabetes, antihipertensi, antikanker, dan sebagainya (Brishty *et al.*, 2021; Pathare *et al.*, 2021). Kemudian senyawa triazol, triazol berbentuk heterosiklik nitrogen yang mengandung tiga atom nitrogen dan dua karbon (Dai *et al.*, 2022). Sedangkan 1,2,3-Triazol terbentuk dari cincin heterosiklik nitrogen tak jenuh, aromatik, beranggota lima, p-berlebih dengan sistem cincin elektron 6p, terdiri dari tiga nitrogen reguler dan dua atom karbon dengan dua ikatan rangkap. Dari tiga atom nitrogen, satu adalah tipe piridol dan dua lainnya adalah tipe piridin. Semua atom dalam 1,2,3-triazol adalah hibridisasi sp² dan elektron 6p yang terdelokalisasi di sekitar cincin (Nemallapudi *et al.*, 2020). Triazol memiliki banyak aktivitas diantaranya sebagai antidiabetes, antikanker, antivirus, dan sebagainya (Seck & Nguemo, 2021).

Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) merupakan salah satu aplikasi kimia komputasi yang berkembang cukup pesat dengan diawali pemodelan QSAR klasik yang menjabarkan aktivitas biologis sebagai fungsi dari parameter kimia fisika dan sifat sterik (Analisis *Hansch*) atau pendekatan struktur molekul (Analisis *Free Wilson*) (Tahir *et al.*, 2012). HKSA banyak dipilih karena parameter yang dihitung hanya elektron valensi atom-atomnya sehingga waktu analisisnya relatif singkat. Teknik tersebut menggunakan data algoritma statistika yang secara kuantitatif menentukan perbedaan antara aktivitas senyawa dengan perubahan deskriptor tiap molekulnya. Deskriptor tersebut dapat dinyatakan sebagai angka yang merupakan transformasi dari struktur molekuler (Asmara *et*

al., 2015).

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan persamaan HKSA paling baik dari rancangan senyawa penelitian Deswal *et al.* (2020) yaitu turunan benzimidazol tertautkan 1,2,3-triazol dengan menghubungkan parameter hidrofobik (LogP dan Log S), elektronik (E_{total} dan E_{HOMO}) dan sterik (Berat Molekul dan Volume Van Der Walls) dengan dihubungkan aktivitasnya sebagai inhibitor enzim α -Glukosidase.

METODE PELAKSANAAN

Perangkat keras atau hardware yang digunakan adalah HP Laptop Model 14s-cf2075TU dengan processor Intel(R) Core(TM) i3-10110U CPU @ 2.10GHz 2.59 GHz, sistem operasi Windows 10 Home Single Language, dan RAM 4,00 GB. Perangkat lunak atau software yang digunakan yaitu ChemDraw dan ChemDraw 3D dari PerkinElmer untuk preparasi sampel senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol dan IBM SPSS Statistics 25.0 untuk pengolahan data HKSA. ChemDraw untuk memvisualisasikan sampel senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol dalam bentuk 2D, sedangkan ChemDraw 3D untuk memvisualisasikan sampel senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol dalam bentuk 3D. SPSS untuk analisis persamaan HKSA.

a. Persiapan Sampel Senyawa

Sketsa struktur senyawa 2D dibuat menggunakan ChemDraw 2D dari ChemDraw Office, hasil sketsa struktur senyawa 2D divisualisasikan ke 3D menggunakan ChemDraw 3D dari ChemDraw Office. Pensketsaan senyawa 2D menggunakan metode top list dengan sampel dari penelitian Deswal *et al.* (2020) yaitu senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol. Hasil visualisasi 2D disimpan dalam bentuk .cdx dan hasil visualisasi 3D disimpan dalam bentuk .mol2, .sdf, dan png.

b. Preparasi Parameter HKSA

Parameter hidrofobik berhubungan dengan penembusan senyawa pada membran sel sehingga menunjukkan kemudahan obat dimetabolisme dan dieliminasi (Jhanwar *et al.*, 2011; Siswandono & Widiandani, 2016). Parameter hidrofobik yang dipilih yaitu Log P (Logaritma koefisien partisi) dan Log S (Koefisien kelarutan dalam air) yang diperoleh dari website *online* ADMET Lab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>) dari senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol.

Parameter elektronik berhubungan dengan reaksi yang terjadi pada obat (Jhanwar *et al.*, 2011). Parameter elektronik yang dipilih yaitu E_{tot} (Energi minimum konformasi molekul paling stabil) dan E_{HOMO} (Total energi donor elektron molekul), yang diperoleh dari ChemDraw 3D dari senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol (Siswandono & Widiandani, 2016).

Parameter sterik berhubungan dengan interaksi ligan-reseptor dan fenomena transportasi senyawa dalam sistem seluler (Jhanwar *et al.*, 2011). Parameter sterik yang dipilih yaitu MW atau BM (*Molecular weight* atau berat

Jurnal Kesehatan Islam

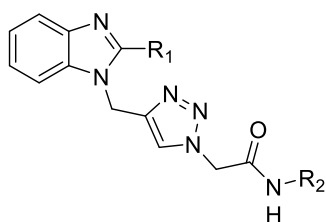
molekul) dan Vw (Volume van der Waal's), yang diperoleh dari website *online* ADMET Lab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>) dari senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol (Siswandono & Widiandani, 2016).

c. Analisis Persamaan HKSA

Analisis statistik dalam HKSA model Hansch digunakan software IBM SPSS 25.0. Analisis korelasi menggunakan regresi linier untuk mencari hubungan antara aktivitas inhibitor α -glukosidase (-LogIC50) dengan parameter HKSA dari senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol (16). Analisis MLR melibatkan 2 variabel yaitu, variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebas berupa parameter HKSA (LogP, LogS, E_{tot} , E_{HOMO} , MW, dan Vw). Variabel terikat berupa aktivitas inhibitor α -glukosidase (-LogIC50) senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol yang diperoleh dari penelitian Deswal *et al.* (2020) (Tahir *et al.*, 2012).

HASIL DAN PEMBAHASAN

a. Sampel Senyawa Turunan Benzimidazol Tertautkan 1,2,3-Triazol



{4-[(1H-benzimidazol-1-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-acetamides

Gambar 1. Senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol pada penelitian Deswal *et al.* (2020)

Senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol ditemukan dari penelitian Deswal *et al.* (2020) yang ditunjukkan dari dua pita serapan *Infrared* yaitu, 1,600-1,620 cm^{-1} (Amida I) dan 1,680-1,695 cm^{-1} (amida II). Spektrum 1 H, puncak NH yang khas diamati pada geseran/ δ 10.29–12.29, dan singlet lain diamati karena proton triazol pada δ 8.11–8.41. Dua singlet untuk gugus metilena yang melekat pada cincin triazol N16 dan cincin triazol C13 muncul di wilayah masing-masing δ 5.25–5.49 dan 5.46–5.55. Dalam spektra senyawa 13C NMR, sinyal karena C13 dari gugus triazol muncul pada δ 142.94–143.48, sedangkan puncak karena C17 dari cincin triazol beresonansi pada δ 125.66–125.56. Karbon karbonil muncul pada δ 164.00–165.53. Puncak spektrum 1 H dan 13C dikonfirmasi dengan menghubungkannya dengan berbagai jenis

spektroskopi.

Tabel 1. Rantai Samping Senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol dan Data -LogIC50 pada penelitian Deswal *et al.* (2020)

Kode	R1	R2	-Log IC50 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
4c	-CH ₃	-2-NO ₂ C ₆ H ₄	-1.192
4e	-CH ₃	-3-FC ₆ H ₄	-0.725
4g	-CH ₃	-4-OCH ₃ C ₆ H ₄	-0.763
4h	-CH ₃	-4-FC ₆ H ₄	-0.989
4k	-SCH ₃	-2-ClC ₆ H ₄	-1.271
4l	-SCH ₃	-2-NO ₂ C ₆ H ₄	-1.221
4m	-SCH ₃	-2-CH ₃ COC ₆ H ₄	-1.117
4n	-SCH ₃	-3-FC ₆ H ₄	-0.809
4p	-SCH ₃	-4-OCH ₃ C ₆ H ₄	-0.913
4q	-SCH ₃	-4-FC ₆ H ₄	-0.997

Senyawa dipilih dari yang memiliki aktivitas inhibitor α -glukosidase paling besar yaitu, senyawa dengan nilai -LogIC50 terkecil.

b. Penentuan Sifat Kimia Fisika

Penentuan sifat kimia fisika senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol menggunakan website *online* ADMET Lab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>) dan ChemDraw 3D yang ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Parameter sifat kimia fisika senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol

Kode Senyawa	Lipofilik		Elektronik		Sterik	
	Log P	Log S	Etot (kcal/mol)	EHO MO (eV)	MW	Vw
4c	1.654	-3.132	98.329	-8.909	391.140	377.301
4e	1.880	-2.175	49.134	-8.950	364.140	357.428
4g	1.648	-2.250	57.528	-8.196	376.160	377.447
4h	1.738	-2.298	51.682	-8.771	364.140	357.428
4k	3.283	-4.036	45.000	-8.855	412.090	385.081
4l	2.659	-4.290	67.749	-8.878	423.110	395.810
4m	2.525	-4.034	58.277	-8.883	420.140	410.615
4n	3.1	-	17.543	-	396.1	375.9

	16	3.8		8.897	20
		66			
4p	2.9	-	25.894	-	408.1
	06	3.9		8.898	40
		32			
4q	2.9	-	19.164	-	396.1
	91	3.8		8.895	20
		98			

parameter x menunjukkan tidak adanya hubungan struktur-aktivitas. Namun, persamaan regresi dengan dua parameter x menunjukkan adanya hubungan struktur-aktivitas pada senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol. Dari lima belas persamaan regresi yang paling terbaik dengan dipilih mempertimbangkan nilai r, nilai r², nilai p, nilai F, dan nilai S, berikut persamaannya:

$$-\text{LogIC}_{50} = -0.308 \text{ LogP} - 0.009 \text{ Etotal} + 0.196$$

(n=15, r = 0.887; r² = 0.787; F = 12.954; p = 0.004; S = 0.103)

c. Prediksi Kriteria Lipinski

Lima aturan lipinski merupakan aturan praktis untuk mengevaluasi kemiripan obat dan menentukan aktivitas farmakologis atau biologis senyawa kimia dengan sifat yang dapat merubah obat menjadi aktif jika dikonsumsi per oral oleh manusia (Ivanović *et al.*, 2020). Berikut lima aturan lipinski yang menunjukkan senyawa ideal (Benet *et al.*, 2016):

- Berat molekul ≤ 500 g/mol
- Nilai log P ≤ 5
- Terdapat ≤ 5 gugus hidrogen donor
- Terdapat ≤ 10 gugus hidrogen akseptor

Penyimpangan sebanyak 2 atau lebih dari lima aturan lipinski, diprediksi senyawa tidak dapat diberikan melalui rute per oral (Lipinski *et al.*, 1997). Prediksi kriteria lipinski senyawa turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol menggunakan website *online* ADMET Lab 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>) menunjukkan seluruh senyawa memenuhi kriteria aturan lima lipinski.

d. Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas

Hubungan linieritas antara nilai -LogIC₅₀ yang diperoleh dari penelitian Deswal *et al.* (2020) dengan parameter hidrofobik, elektronik, dan sterik. Korelasi Pearson untuk mengukur keeratan hubungan antara variabel terikat dan variabel bebas. Nilai positif menunjukkan hubungan yang searah dengan nilai -LogIC₅₀, sedangkan nilai negatif menunjukkan hubungan yang tidak searah atau berlawanan dengan nilai -LogIC₅₀ (Widiyana, 2021).

Penelitian hubungan struktur-aktivitas dicapai dengan nilai r > 0,497; nilai r² menunjukkan persentase aktivitas biologis yang dapat dijelaskan hubungannya dengan parameter sifat fisikokimia; nilai p menunjukkan kemungkinan hubungan, semakin besar nilai F semakin besar derajat kemaknaan hubungan, semakin kecil kemungkinan hubungan tersebut karena kebetulan; dan standar deviasi menunjukkan nilai variasi kesalahan percobaan, semakin kecil nilai S, menunjukkan kesalahan percobaan semakin kecil (Siswandono & Widiandani, 2016).

Persamaan regresi dengan satu

Persamaan menunjukkan koefisien LogP negatif artinya semakin kecil nilai LogP akan meningkatkan aktivitas inhibitor enzim α-Glukosidase dan begitu juga Etotal yang memiliki koefisien negatif, sehingga semakin kecil nilai Etotal akan meningkatkan aktivitas inhibitor enzim α-Glukosidase.

KESIMPULAN

Kriteria lipinski pada sepuluh senyawa menunjukkan seluruh senyawa memenuhi aturan artinya senyawa dapat diberikan melalui rute per oral. Hasil analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas menunjukkan parameter hidrofobik yaitu LogP sangat berpengaruh terhadap aktivitas inhibitor enzim α-Glukosidase dan parameter elektronik yaitu Etotal juga sangat mempengaruhi aktivitas turunan Benzimidazol tertautkan 1,2,3-Triazol sebagai inhibitor enzim α-Glukosidase.

DAFTAR RUJUKAN

- Adinortey, C. A., Kwarko, G. B., Koranteng, R., Boison, D., Obuaba, I., Wilson, M. D., & Kwofie, S. K. (2022). Molecular Structure-Based Screening of the Constituents of Calotropis procera Identifies Potential Inhibitors of Diabetes Mellitus Target Alpha Glucosidase. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(2), 963-987. doi: <https://doi.org/10.3390/cimb44020064>.
- Asmara, A. P., Mudasir, M., & Siswanta, D. (2015). Penentuan metode komputasi untuk analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas senyawa turunan triazolopiperazin amida. *Elkawanie: Journal of Islamic Science and Technology*, 1(1), 19-30. doi: <http://dx.doi.org/10.22373/ekw.v1i1.515>.
- Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., & Oprea, T. I. (2016). BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Advanced drug delivery reviews*, 101:89–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.007>.
- Brishty, S. R., Hossain, M., Khandaker, M. U., Faruque, M. R. I., Osman, H., & Rahman, S. M. (2021). A comprehensive account on recent progress in pharmacological activities of benzimidazole derivatives. *Frontiers in pharmacology*, 12, 2863. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.762807>.

Jurnal Kesehatan Islam

- Dai, J., Tian, S., Yang, X., & Liu, Z. (2022). Synthesis methods of 1, 2, 3-/1, 2, 4-triazoles: A review. *Frontiers in Chemistry*, 10, 891484. doi: <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484>.
- Dahlén, A. D., Dashi, G., Maslov, I., Attwood, M. M., Jonsson, J., Trukhan, V., & Schiöth, H. B. (2021). Trends in antidiabetic drug discovery: FDA approved drugs, new drugs in clinical trials and global sales. *Frontiers in pharmacology*, 12, 807548. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.807548>.
- Deswal, L., Verma, V., Kumar, D., Kaushik, C. P., Kumar, A., Deswal, Y., & Punia, S. (2020). Synthesis and antidiabetic evaluation of benzimidazole-tethered 1, 2, 3-triazoles. *Archiv der Pharmazie*, 353(9), 2000090. doi: <https://doi.org/10.1002/ardp.202000090>.
- Jais, M., Tahlil, T., & Susanti, S. S. (2021). Dukungan Keluarga dan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus yang Berobat di Puskesmas. *Jurnal Keperawatan Silampari*, 5(1), 82-88. doi: <https://doi.org/10.31539/jks.v5i1.2687>.
- Jhanwar, B., Sharma, V., Singla, R. K., & Shrivastava, B. (2011). QSAR-Hansch analysis and related approaches in drug design. *Pharmacologyonline*, 1, 306-344.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25. doi: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).
- Liu, S. K., Hao, H., Bian, Y., Ge, Y. X., Lu, S., Xie, H. X., Wang, K. M., Tao, H., Yuan, C., Zhang, J., & Zhang, J. (2021). Discovery of new α -glucosidase inhibitors: Structure-based virtual screening and biological evaluation. *Frontiers in Chemistry*, 9, 639279. doi: <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.639279>.
- Magdalena, R., & Nurarifin. (2021). Peran Keluarga Dalam Kepatuhan Diet Pada Penderita Diabetes melitus Pasca Promkes. *Jurnal Pengabdian Kesehatan Masyarakat Akademi Keperawatan Husada Karya Jaya*, 4(2), 5-11.
- Nasution, F., Andilala, A., & Siregar, A. A. (2021). Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmu Kesehatan*, 9(2), 94-102. doi: <https://doi.org/10.32831/jik.v9i2.304>.
- Nemallapudi, B. R., Guda, D. R., Ummadi, N., Avula, B., Zyryanov, G. V., Reddy, C. S., & Gundala, S. (2020). New Methods for Synthesis of 1, 2, 3-Triazoles: A Review. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42(6), 3874-3892. doi: <https://doi.org/10.1080/10406638.2020.1866038>.
- Pathare, B., & Bansode, T. (2021). Biological active benzimidazole derivatives. *Results in Chemistry*, 3, 100200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100200>.
- Seck, I., & Nguemo, F. (2021). Triazole, imidazole, and thiazole-based compounds as potential agents against coronavirus. *Results in chemistry*, 3, 100132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100132>.
- Tahir, I., Fatimah, N. F., & Armunanto, R. (2012). Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Antitoksoplasma Senyawa Analog Kuinolon Menggunakan Deskriptor Teoritik. *Jurnal Berkala Ilmiah Sains dan Terapan Kimia*, 6(2), 139-153. doi: <http://dx.doi.org/10.20527/jstk.v6i2.2114>.
- Siswandono, & Widiandani, T. (2016). *Kimia Medisinal 1* (Edisi ke-2). Indonesia: Airlangga University Press.
- Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2020). Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Popular Scientific Article*, 3(1), 171-177.
- Widiyana, A. P. (2021). Computation Design of Quinazoline-4 (3H)-on Derivatives as Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitor. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 7(2), 163-170. doi: <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v7i2.4827>.

