

REVIEW ARTIKEL: STRATEGI PENGEMBANGAN SENYAWA THIOUREA SEBAGAI AGEN ANTIKANKER

Article Review: Development Strategy of Thiourea Compounds as Anticancer Agents

Wimzy Rizqy Prabhata^{1*}, Fidyaa Aulannisa¹, Muhammad Arif Rizky Nur Rahman¹,
Shyelivia Thesalonica¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

*Corresponding author : wimzyrp@lecturer.undip.ac.id

ABSTRAK

Thiourea merupakan senyawa penuntun yang memiliki peranan penting dalam pengembangan obat antikanker. Aktivitas biologis senyawa turunan thiourea dalam menghambat pertumbuhan berbagai macam lini sel kanker menjadikan senyawa turunan thiourea memiliki potensi yang sangat besar untuk dikembangkan sebagai agen antikanker. Artikel ini membahas berbagai macam strategi yang dikembangkan dalam desain senyawa turunan thiourea untuk mendapatkan senyawa antikanker yang memiliki aktivitas sitotoksik dan selektivitas yang tinggi. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan *database* pubmed dan scopus untuk mengumpulkan informasi. Artikel ini akan membahas pengaruh dari variasi gugus atau substituen senyawa terhadap aktivitas sitotoksik dan selektivitas dari senyawa turunan thiourea berdasarkan kajian *in vitro*. Aktivitas senyawa turunan thiourea terhadap berbagai macam lini sel kanker juga akan dibahas dalam artikel ini. Tingginya aktivitas sitotoksik dan selektivitas senyawa turunan thiourea memberikan bukti bahwa senyawa ini perlu diberikan dukungan yang tinggi untuk diuji lebih lanjut secara klinis.

Kata kunci : Sitotoksik, selektivitas, *in vitro*, uji klinis

ABSTRACT

Thiourea is a lead compound that plays an important role in the development of anticancer drugs. The biological activities of thiourea derivatives against various cell lines show an enormous potential of thiourea derivatives to be developed as anticancer agents. This article discusses various strategies in the design of thiourea derivatives to obtain anticancer agents that have high cytotoxicity and selectivity. Literature search was carried out by using pubmed and scopus databases to collect information. This article will discuss the effect of various groups or substituent of the compounds on the cytotoxicity and selectivity of thiourea derivatives based on *in vitro* assay. The activity of thiourea derivatives against various cancer cell lines will also be discussed in this article. The high cytotoxicity and selectivity properties of thiourea derivatives provide evidence that these compounds need to be supported for further clinical testing.

Keywords: Cytotoxicity, selectivity, *in vitro*, clinical testing

PENDAHULUAN

Kanker masih menjadi penyakit yang paling ditakuti di dunia modern. Menurut laporan dari *World Health Organization* (WHO) kanker bertanggung

jawab dalam 10 juta kematian di seluruh dunia pada tahun 2020. Berdasarkan jenisnya; kanker payudara, kanker paru-paru, dan kanker kolorektal adalah tiga jenis kanker dengan tingkat prevalensi

yang paling tinggi (G.C.O, 2020). Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018, jumlah penderita kanker di Indonesia mencapai 1,79 orang per 1000 orang, angka ini mengalami kenaikan sebanyak 28 % dibandingkan tahun 2013 (Kemenkes, 2014; Kemenkes, 2019).

Kemoterapi merupakan pilihan utama dalam membatasi pertumbuhan sel kanker. Kemoterapi bertujuan untuk membunuh secara selektif sel tumor tanpa mengganggu pertumbuhan dari sel normal tubuh. Selektivitas merupakan permasalahan utama dari pemberian kemoterapi selain permasalahan resistensi dari sel kanker (Król *et al.*, 2010). Oleh karena itu, pengembangan agen kemoterapi baru terus menerus dilakukan untuk meningkatkan efektivitas dan selektivitas dari pemberian kemoterapi.

Golongan senyawa thiourea diketahui memiliki aktivitas sitotoksik yang baik dan merupakan senyawa penuntun yang banyak dikembangkan sebagai agen antikanker. Senyawa penuntun dengan gugus thiourea telah banyak disintesis dan diuji aktivitasnya diberbagai macam lini sel kanker seperti sel kanker payudara (MCF-7, T-47D, MDA-MB-453), sel kolorektal (HCT-116, LoVo), Sel kanker paru-paru (A-549, NCI-H480), dan sel-sel kanker lainnya (Liu *et al.*, 2015; Ghorab *et al.*, 2016a; Ghorab *et al.*, 2016b; Ghorab *et al.*, 2016c; Abbas, Al-Harbi and Sh El-Sharief, 2020).

Berbagai macam pendekatan telah dilakukan untuk mengembangkan senyawa thiourea menjadi senyawa antikanker yang poten dan selektif. Oleh karena itu, diperlukan suatu kajian komprehensif yang membahas pendekatan-pendekatan yang telah dilakukan dan menilai pendekatan manakah yang paling efektif untuk menghasilkan senyawa turunan thiourea dengan aktivitas dan selektivitas yang tinggi sebagai agen antikanker.

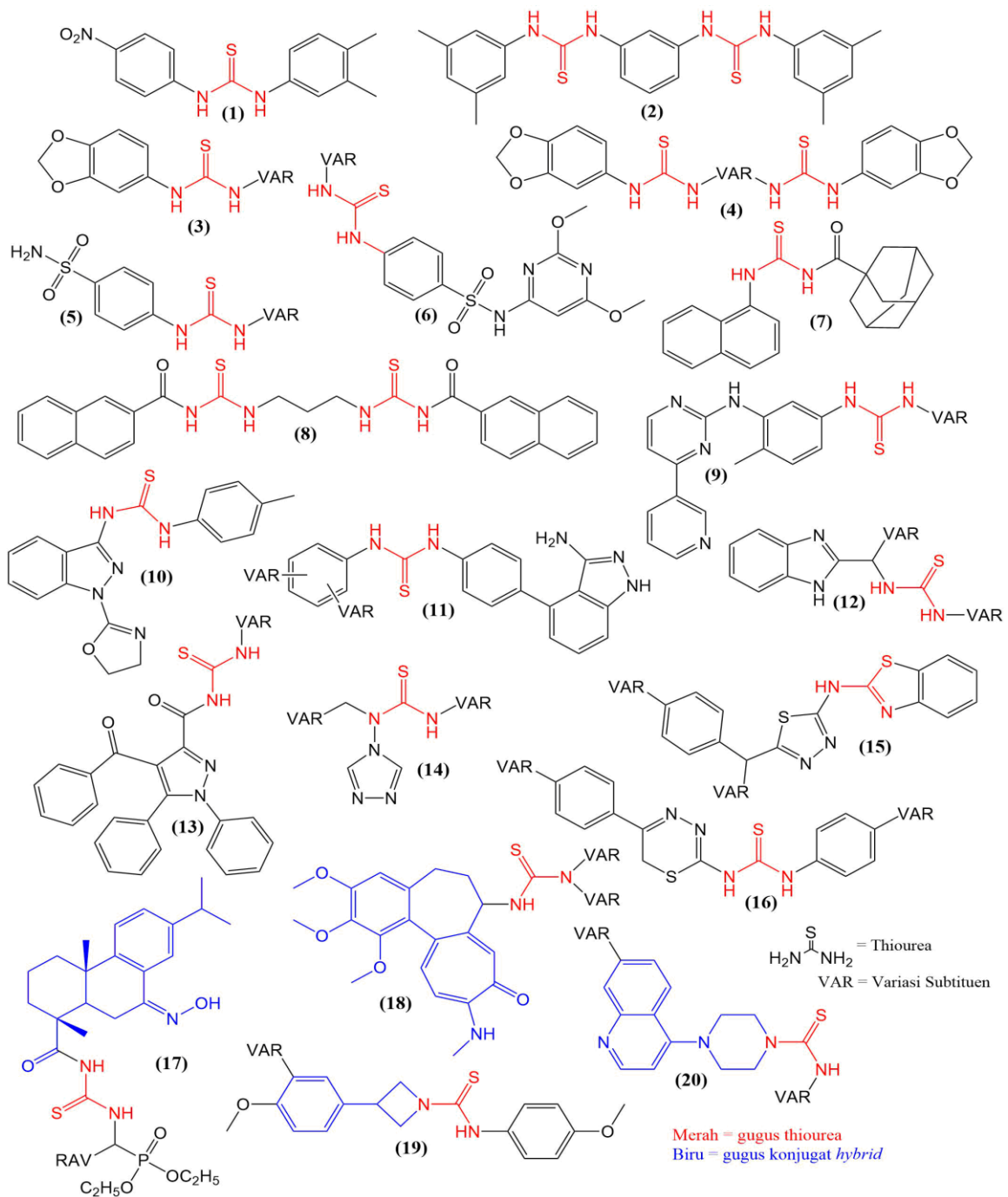
METODE

Artikel ini membahas tentang berbagai macam pendekatan desain senyawa yang dilakukan untuk mendapatkan senyawa turunan thiourea yang memiliki potensi sitotoksitas dan selektivitas yang tinggi berdasarkan hasil penelitian preklinis, terutama hasil kajian *in vitro* terhadap berbagai macam lini sel kanker dan lini sel normal. Sumber data didapatkan dari penelusuran literatur dalam kurun waktu 10 tahun terakhir pada *database* pubmed dan scopus dengan kata kunci: (thiourea) AND (anticancer) OR (cytotoxicity) AND (*in vitro*).

PEMBAHASAN

Pengobatan kemoterapi masih memberikan permasalahan berkaitan dengan rendahnya efektivitas dan tingginya efek samping sistemik yang disebabkan karena tidak selektifnya pengobatan (Liu *et al.*, 2015; Agarwal, 2016; Obradović *et al.*, 2020). Senyawa penuntun baru perlu dikembangkan sebagai alternatif dalam kemoterapi. Aspek utama yang dipertimbangkan dalam pengembangan senyawa baru yang efektif adalah karakteristik struktur dan aktivitas dari senyawa tersebut. Dalam hal ini, senyawa turunan thiourea memainkan peran yang penting dalam pengembangan agen antikanker yang berkhasiat dan aman untuk berbagai macam lini sel kanker.

Turunan biaril dari thiourea diketahui memberikan aktivitas yang tinggi dalam menghambat pertumbuhan beberapa sel kanker. Senyawa **1** memberikan hambatan pertumbuhan yang tinggi pada lini sel kanker MCF-7, T-47D, MDA-MB-453 (sel kanker payudara) dan lini sel kanker DU-145, PC-3, LNCaP (Sel kanker prostat) dengan nilai GI₅₀ berkisar diantara 8,14-35,5 µM (Liu *et al.*, 2015). Turunan biaril dari thiourea juga diketahui dapat menghambat ekspresi sel kanker payudara dengan HER2⁺



Gambar 1. Beberapa senyawa turunan thiourea yang berhasil di sintesis dan diuji aktivitas sitotoksiknya secara *in vitro*

menandakan bahwa senyawa ini dapat dikembangkan lebih lanjut untuk pengobatan kanker payudara dengan progresivitas penyakit yang tinggi (Elseginy *et al.*, 2020). Penelitian lain dengan substituen biaril pada

bis-thiourea mengkonfirmasi bahwa senyawa 2 dapat menghasilkan nilai IC₅₀ yang tinggi pada 12 lini sel kanker yang berbeda. Diketahui bahwa hambatan ini terjadi karena mekanisme senyawa

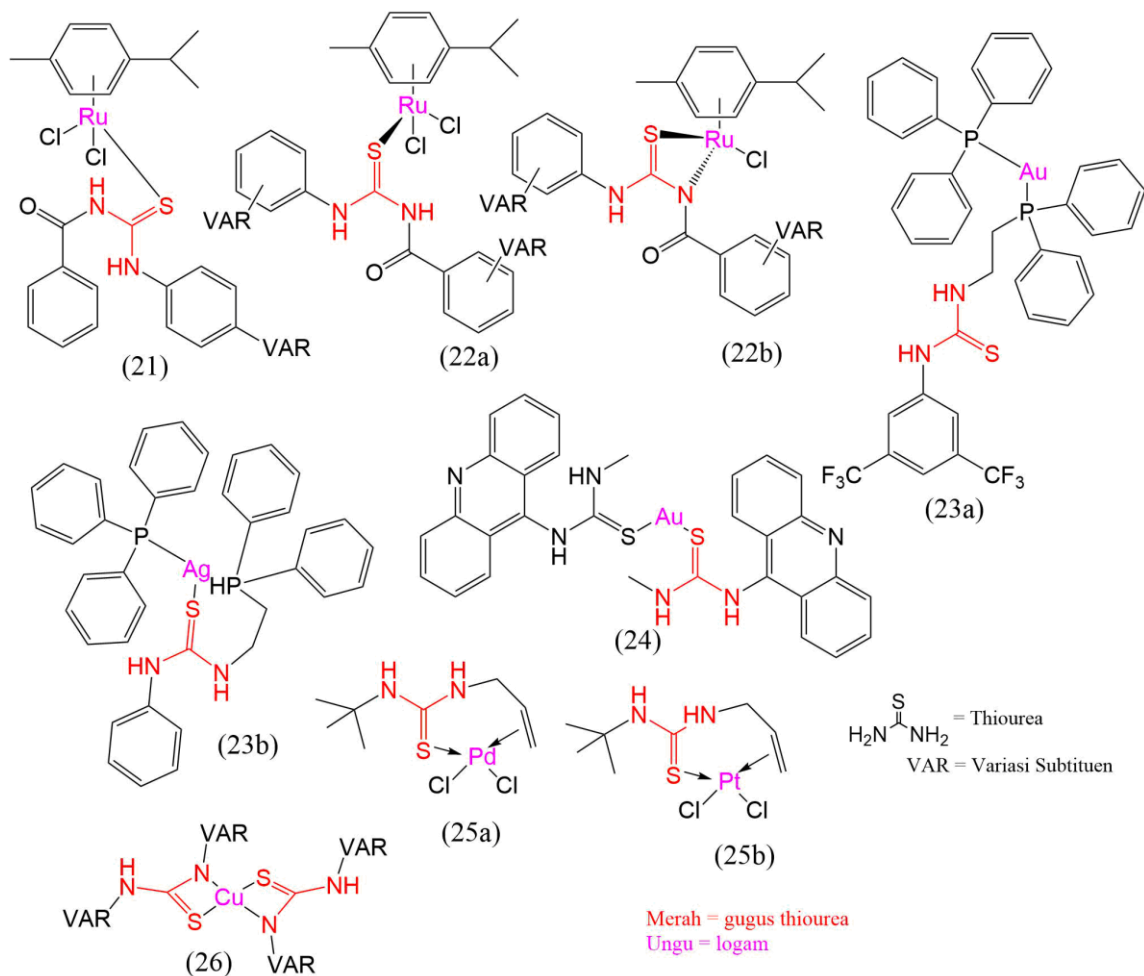
dalam menghambat polimerisasi mikrotubulin yang menyebabkan kematian sel kanker (Shing *et al.*, 2014). Penambahan gugus fungsi penarik elektron seperti gugus fluor diketahui dapat meningkatkan aktivitas turunan aril dari thiourea (Patel *et al.*, 2019).

Turunan benzodioksol dari thiourea dilaporkan memberikan aktivitas yang baik sebagai antikanker dalam dua penelitian yang berbeda (Al-Harbi, El-Sharief and Abbas, 2019; Abbas, Al-Harbi and Sh El-Sharief, 2020). Turunan benzodioksol (**3**) dari thiourea mampu memberikan aktivitas antikanker yang bahkan lebih baik daripada doksorubisin pada tiga jenis sel kanker: MCF-7, HCT116 (sel kanker kolorektal), dan HepG2 (sel kanker hati) (Abbas, Al-Harbi and Sh El-Sharief, 2020). Penambahan dua gugus benzodioksol dalam struktur *bis*-thiourea (**4**) juga terbukti dapat meningkatkan selektivitas senyawa dengan tetap mempertahankan aktivitas senyawa di ketiga lini sel yang telah disebutkan diatas. Penambahan gugus non-polar diketahui dapat meningkatkan aktivitas senyawa yang dibuktikan dalam studi penambatan molekul. Hal ini disebabkan karena model reseptor EGFR sebagai target reseptor memiliki permukaan *binding site* yang *non-polar* sehingga meningkatkan terjadinya interaksi *non-polar* antara ligan dengan reseptor (Al-Harbi, El-Sharief and Abbas, 2019).

Gugus sulfonamida merupakan salah satu gugus yang banyak digunakan dalam desain obat. Gugus ini juga digunakan dalam pengembangan senyawa turunan thiourea. Senyawa turunan thiourea dengan gugus Benzensulfonamida (**5**) diketahui memberikan aktivitas antikanker yang sebanding dengan doksorubisin terhadap lini sel kanker A-549 (sel kanker paru-paru), HeLa (sel kanker serviks), dan LoVo (sel kanker kolorektal); namun memiliki aktivitas yang lebih rendah

dibandingkan dengan doksorubisin pada sel kanker MCF-7 (Ghorab *et al.*, 2016a; Ghorab *et al.*, 2016b). Keberadaan gugus benzensulfonamida pada senyawa diketahui memberikan peran yang penting dalam menghambat aktivitas COX-2 sehingga memicu terjadinya proses apoptosis sel tumor (Ghorab *et al.*, 2017b). Senyawa penuntun **6** yang merupakan modifikasi dari thiourea tersubstitusi benzensulfonamida dengan penambahan gugus dimetoksi-pirimidin diketahui dapat meningkatkan aktivitas antikanker terhadap lini sel kanker MCF-7 dan HepG2 (Ghorab *et al.*, 2016c; Ghorab *et al.*, 2017a). Peningkatan aktivitas ini dihubungkan dengan hambatan terhadap jalur persinyalan MAPK-2 dan VEGFR2 yang dibuktikan secara *in silico* dan *in vitro* (Ghorab *et al.*, 2017a; Ghorab *et al.*, 2018).

Gugus polisiklik aromatik seperti gugus naftil memiliki toksisitas yang tinggi dan dimanfaatkan dalam meningkatkan aktivitas sitotoksik senyawa antikanker. Senyawa penuntun **7** yang merupakan senyawa thiourea dengan substituen gugus naftil memiliki selektivitas yang tinggi terhadap lini sel kanker Huh-7 (sel kanker hepatokarsinoma) dibandingkan dengan sel normal embrio ginjal manusia (HEK-293) (Arshad *et al.*, 2021). Gugus fungsi naftoil juga dimanfaatkan dalam desain obat antikanker, dimana substitusi dua gugus naftoil dalam struktur rantai inti *bis*-thiourea menghasilkan senyawa **8** yang memiliki aktivitas sitotoksik yang tinggi terhadap lini sel kanker MCF-7, HCT 166, dan A-549 dengan nilai IC₅₀ < 3 µM. Aktivitas senyawa **8** pada sel kanker juga jauh lebih tinggi dibandingkan dengan MCF-10A (sel normal epitelial manusia),



Gambar 2. Beberapa senyawa turunan kompleks thiourea-logam yang berhasil di sintesis dan diuji aktivitas sitotoksiknya secara *in vitro*.

menandakan bahwa senyawa memiliki selektivitas yang tinggi (Arafa, Ghoneim and Mourad, 2022).

Senyawa thiourea dengan variasi gugus heterosiklik aromatik telah banyak disintesis dengan tujuan meningkatkan aktivitas dan selektivitas senyawa sebagai agen antikanker. Senyawa penuntun **9** memiliki aktivitas yang lebih tinggi terhadap lini sel kanker Huh7, MCF-7, dan HCT116 dibandingkan dengan standar kemoterapi sorafenib dan imatinib. Keberadaan gugus fungsi piridin dan pirimidin dalam struktur senyawa penuntun **9** memberikan peningkatan interaksi ligan dengan asam amino penyusun protein target berdasarkan kajian *in silico*

(Türe *et al.*, 2019). Turunan thienopirimidin dari thiourea telah berhasil disintesis dan memberikan aktivitas antikanker yang tinggi terhadap lini sel kanker HT-29 (sel kanker kolorektal) dan lini sel kanker MCF-7 (Bodige *et al.*, 2018). Turunan indazol dari thiourea seperti senyawa **10** dan senyawa penuntun **11** diketahui secara berturut-turut memiliki aktivitas antikanker yang baik untuk lini sel kanker LCLC-103H (sel kanker paru-paru) dan SISO (sel kanker serviks), serta memberikan hambatan terhadap jalur persinyalan VEGFR-2, TIE-2, dan EphB4 yang berperan penting dalam proses angiogenesis (Kornicka *et al.*, 2017; Sun *et al.*, 2017).

Variasi posisi atom N pada cincin heterosiklik indazol menghasilkan gugus benzimidazol yang digunakan dalam desain obat turunan thiourea. Senyawa penuntun **12** diketahui memberikan aktivitas antikanker *broad spectrum*, karena memberikan nilai IC50 yang baik terhadap berbagai lini sel kanker seperti KG-1 (sel kanker leukemia myelogenous), A-549, MCF-7, DU-145, dan HeLa (Madabhushi *et al.*, 2014; Koronkiewicz *et al.*, 2015). Gugus fungsi heterosiklik aromatik dengan ukuran yang lebih kecil seperti pirazol dan triazole juga digunakan dalam desain agen antikanker turunan thiourea. Senyawa penuntun **13** dengan gugus fungsi pirazol memiliki aktivitas antikanker yang tinggi pada lini sel kanker Jurkat (leukimia), DLD-1 (sel kanker kolorektal), dan HepG2 (Koca *et al.*, 2013). Sedangkan senyawa penuntun **14** memiliki aktivitas yang tinggi pada lini sel kanker MCF-7, A-549, MDA-MB (sel kanker payudara), dan DU-145. Senyawa penuntun **14** juga memiliki potensi sitotoksitas yang baik terhadap sel kanker kulit manusia berdasarkan uji *in vitro* dengan model lini sel kanker melanoma tikus, B16-F10 (Tokala *et al.*, 2018).

Keberadaan gugus fungsi aromatik heterosiklik dengan lebih dari satu jenis heteroatom seperti gugus fungsi thiadiazol (**15**) diduga memberikan perbaikan profil farmakokinetik dari senyawa turunan thiourea (Avvaru *et al.*, 2021). Selain itu, keberadaan gugus fungsi thiadiazin (**16**) dalam struktur thiourea diketahui memberikan aktivitas dan selektivitas yang baik terhadap lini sel kanker A-549 dibandingkan dengan lini sel normal WI-38 (Sel fibroblas paru-paru pada janin manusia). Mekanisme dari senyawa penuntun **16** dalam memberikan aktivitas adalah secara selektif menghambat jalur persinyalan VEGFR-2, B-RAF, dan MMP9 yang berperan penting dalam perkembangan *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) (Ragab *et al.*, 2019).

Senyawa hybrid dapat dikembangkan untuk meningkatkan aktivitas senyawa turunan thiourea.

Senyawa *hybrid* dikembangkan dengan mengkonjugasikan struktur inti thiourea dengan senyawa penuntun lain yang diketahui memiliki aktivitas sitotoksik. Turunan dari senyawa **17** menggabungkan struktur inti thiourea dengan asam dehidroabietat (ADA) dan gugus aminofosfonat. Sebagian besar dari turunan senyawa *hybrid* ini memberikan aktivitas antikanker yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa ADA yang tidak terkonjugasi dan 5-Fluorourasil (kontrol) pada lini sel kanker A-549, HepG2, NCI-H460 (sel kanker paru), dan SKOV3 (sel kanker ovarium) (Huang *et al.*, 2013). Peningkatan aktivitas ini terjadi karena gabungan aktivitas dari gugus thiourea dan ADA, serta keberadaan dari gugus fosfonat yang bertindak sebagai akseptor ikatan hidrogen sehingga meningkatkan afinitas ikatan antara ligan dengan reseptor (Huang *et al.*, 2016). Konjugasi senyawa thiourea juga dilakukan dengan senyawa lainnya. Sebagai contoh turunan senyawa **18,19**, dan **20** secara berturut-turut mengkonjugasikan rantai inti thiourea dengan kolkisin (Krzywik *et al.*, 2021), azetidin (Parmar *et al.*, 2021), dan piperazinil kuinolin (Viswas, Pundir and Lee, 2019). Konjugasi thiourea dengan kolkisin menghasilkan senyawa yang sebagian besar aktif pada kadar nanomolar terhadap lini sel kanker A-549, MCF-7, dan LoVo (Krzywik *et al.*, 2021). Konjugasi thiourea dengan azetidine menghasilkan senyawa sitotoksik *broad spectrum* yang memiliki aktivitas antikanker yang sedang hingga baik pada 9 lini sel kanker yang berbeda (Parmar *et al.*, 2021). Sedangkan konjugasi thiourea dengan piperazinil kuinolin menghasilkan senyawa yang sangat selektif dengan aktivitas sitotoksik 11 kali lebih tinggi pada lini sel kanker dibandingkan dengan lini sel normal (Viswas, Pundir and Lee, 2019).

Senyawa-senyawa asil thiourea dapat membentuk khelat dengan logam karena memiliki

atom S dan O yang bersifat elektronegatif sehingga mampu mengikat logam yang bermuatan elektropositif. Pembentukan kompleks antara thiourea dengan logam merupakan strategi yang sangat efektif dalam meningkatkan aktivitas dan selektivitas senyawa turunan thiourea sebagai agen antikanker. Senyawa-senyawa kompleks thiourea dengan logam terbukti memberikan aktivitas sitotoksik yang tinggi pada sel kanker dibandingkan dengan sel normal yang dibuktikan dibanyak penelitian *in vitro* dengan berbagai lini sel kanker dan lini sel normal (Plutín *et al.*, 2014; Asghar *et al.*, 2018; Drzewiecka-Antonik *et al.*, 2020; Swaminathan *et al.*, 2021). Pembentukan kompleks thiourea dengan logam telah dibuktikan dapat meningkatkan affinitas ikatan senyawa antikanker dengan DNA sel kanker yang memberikan peningkatan aktivitas sitotoksik dan selektivitas dari senyawa (Plutín *et al.*, 2014; ; Pérez *et al.*, 2017; Repich *et al.*, 2017; Yu *et al.*, 2020; Asghar *et al.*, 2018; Canudo-Barreras *et al.*, 2021).

Rutenium merupakan logam yang paling banyak dimanfaatkan untuk membentuk kompleks thiourea-logam. Turunan senyawa **21** yang merupakan kompleks thiourea dengan rutenium diketahui dapat memberikan hambatan pertumbuhan terhadap lini sel kanker HeLa dengan nilai IC50 sebesar 29,68 - 52,36 μM . Senyawa **21** memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih poten dibandingkan dengan senyawa thiourea penyusunnya (Obradović *et al.*, 2020). Kompleks thiourea-rutenium yang dihubungkan oleh dua ikatan (bidentat) seperti senyawa **22a** memberikan potensi sitotoksik yang lebih tinggi dibandingkan kompleks thiourea-rutenium monodentat (senyawa **22b**). Hal ini disebabkan karena senyawa **22a** terkoordinasi dengan lebih baik dan memiliki kestabilan yang lebih tinggi dibandingkan senyawa **22b** (Parveen *et al.*, 2019).

Emas dan perak juga merupakan logam yang sering dimanfaatkan dalam pembentukan khelat. Senyawa **23a** dan **23b** telah berhasil disintesis dan

memberikan aktivitas antikanker yang tinggi terhadap lini sel kanker HeLa, A-549, dan Jurkat (Canudo-Barreras *et al.*, 2021). Aktivitas yang tinggi ini dikaitkan dengan affinitas ikatan senyawa kompleks thiourea-emas yang tinggi dengan DNA seperti yang ditunjukkan oleh senyawa **24** berdasarkan analisis mikroskop konfokal dan mikroskop elektronik transmisi. Selain affinitas ikatan DNA yang tinggi, senyawa **24** terbukti dapat menghambat aktivitas topoisomerase I pada nucleus sehingga menghambat terjadinya proses angiogenesis (Pérez *et al.*, 2017). Senyawa kompleks thiourea-emas juga diketahui dapat menangkap radikal bebas superoksida serta memicu terjadinya apoptosis sel kanker sehingga memberikan potensi aktivitas antikanker yang tinggi melalui berbagai alternatif jalur persinyalan sel (Yu *et al.*, 2020).

Logam paladium dan platinum merupakan jenis logam yang banyak dikembangkan sebagai agen antikanker. Kompleks thiourea dengan paladium atau platinum, seperti senyawa **25a** dan **25b** diketahui memiliki aktivitas proapoptosis, sitostatistik, dan antisintetik yang lebih tinggi dibandingkan dengan cisplatin yang juga memiliki gugus logam platinum (Repich *et al.*, 2017). Tingginya aktivitas senyawa thiourea ini disebabkan karena interaksi yang kuat dengan DNA sel kanker (Plutín *et al.*, 2014; Repich *et al.*, 2017).

Banyak senyawa-senyawa kompleks thiourea dengan berbagai macam logam lain seperti tembaga, besi, dan nikel yang telah berhasil disintesis dan diuji aktivitasnya (Rauf *et al.*, 2015; Asghar *et al.*, 2018; Drzewiecka-Antonik *et al.*, 2020). Senyawa-senyawa kompleks ini telah dibuktikan memberikan potensi aktivitas dan selektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan cisplatin sebagai agen antikanker. Sebagai

contoh senyawa **26** memiliki aktivitas antikanker yang lebih tinggi dibandingkan dengan cisplatin pada lini sel kanker PC-3 dan SW-480 (sel kanker kolorektal), namun lebih tidak toksik terhadap sel normal HaCaT (sel keratinosit) dibandingkan dengan cisplatin (Drzewiecka-Antonik *et al.*, 2020).

SIMPULAN

Beberapa strategi pengembangan senyawa turunan thiourea terbukti efektif untuk menghasilkan senyawa yang memiliki aktivitas sitotoksik dan selektivitas yang tinggi. Penambahan gugus fungsi aromatik maupun heteroaromatik dapat meningkatkan efek lipofilik dan sterik yang berdampak positif pada aktivitas sitotoksik dan selektivitas senyawa. Pembentukan senyawa *hybrid* dari thiourea dengan senyawa penuntun lain merupakan strategi yang baik untuk memberikan efek sinergis peningkatan aktivitas antikanker. Pembentukan kompleks kelat thiourea dengan logam merupakan strategi yang paling menjanjikan karena terbukti memberikan aktivitas dan selektivitas yang sangat tinggi bahkan lebih tinggi dibandingkan dengan standar terapi cisplatin dan doksorubisin. Pembentukan khelat thiourea dengan logam memberikan kemungkinan bagi senyawa untuk dapat berinteraksi dengan DNA target sel kanker sehingga meningkatkan aktivitas sitotoksik dan selektivitas dari senyawa.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, S. Y., Al-Harbi, R. A. K. and Sh El-Sharief, M. A. M. (2020) 'Synthesis and anticancer activity of thiourea derivatives bearing a benzodioxole moiety with EGFR inhibitory activity, apoptosis assay and molecular docking study', *Eur J Med Chem*, 198, pp. 112363.

Agarwal, M. B. (2016) 'Is cancer chemotherapy dying?', *Asian J Transfus Sci*, 10(Suppl 1), pp. S1-7.

Al-Harbi, R. A. K., El-Sharief, M. A. M. S. and Abbas, S. Y. (2019) 'Synthesis and anticancer activity of bis-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl thiourea derivatives with molecular docking study', *Bioorg Chem*, 90, pp. 103088.

Arafa, W. A. A., Ghoneim, A. A. and Mourad, A. K. (2022) '-Naphthoyl Thiourea Derivatives: An Efficient Ultrasonic-Assisted Synthesis, Reaction, and', *ACS Omega*, 7(7), pp. 6210-6222.

Arshad, N., Saeed, A., Perveen, F., Ujan, R., Farooqi, S. I., Ali Channar, P., Shabir, G., El-Seedi, H. R., Javed, A., Yamin, M., Bolte, M. and Hökelek, T. (2021) 'Synthesis, X-ray, Hirshfeld surface analysis, exploration of DNA binding, urease enzyme inhibition and anticancer activities of novel adamantane-naphthyl thiourea conjugate', *Bioorg Chem*, 109, pp. 104707.

Asghar, F., Fatima, S., Rana, S., Badshah, A., Butler, I. S. and Tahir, M. N. (2018) 'Synthesis, spectroscopic investigation, and DFT study of N,N'-disubstituted ferrocene-based thiourea complexes as potent anticancer agents', *Dalton Trans*, 47(6), pp. 1868-1878.

Avvaru, S. P., Noolvi, M. N., More, U. A., Chakraborty, S., Dash, A., Aminabhavi, T. M., Narayan, K. P. and Sutariya, V. (2021) 'Synthesis and Anticancer Activity of Thiadiazole Containing Thiourea,

- Benzothiazole and Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole Scaffolds', *Med Chem*, 17(7), pp. 750-765.
- Bodige, S., Ravula, P., Gulipalli, K. C., Endoori, S., Chandra, J. N. N. S., Cherukumalli, P. K. R., Vanaja G R and Seelam, N. (2018) 'Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Urea and Thiourea Bearing thieno[3,2-d]-pyrimidines as PI3 Kinase Inhibitors', *Anticancer Agents Med Chem*, 18(6), pp. 891-902.
- Canudo-Barreras, G., Ortego, L., Izaga, A., Marzo, I., Herrera, R. P. and Gimeno, M. C. (2021) 'Synthesis of New Thiourea-Metal Complexes with Promising Anticancer Properties', *Molecules*, 26(22).
- Drzewiecka-Antonik, A., Rejmak, P., Klepka, M., Wolska, A., Chrzanowska, A. and Struga, M. (2020) 'Structure and anticancer activity of Cu(II) complexes with (bromophenyl)thiourea moiety attached to the polycyclic imide', *J Inorg Biochem*, 212, pp. 111234.
- Elseginy, S. A., Hamdy, R., Menon, V., Almhedi, A. M., El-Awady, R. and Soliman, S. S. M. (2020) 'Design, synthesis, and computational validation of novel compounds selectively targeting HER2-expressing breast cancer', *Bioorg Med Chem Lett*, 30(24), pp. 127658.
- G.C.O *Cancer Today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020*. <https://gco.iarc.fr/today/home>: WHO: International Agency for Research on Cancer (Accessed: 20 September 2022 2022).
- Ghorab, M. M., Alsaïd, M. S., Al-Dosari, M. S., El-Gazzar, M. G. and Arbab, A. H. (2016a) 'In Vitro Anticancer Evaluation of Some Novel Thioureido-Benzensulfonamide Derivatives', *Molecules*, 21(4), pp. 409.
- Ghorab, M. M., Alsaïd, M. S., Al-Dosary, M. S., Nissan, Y. M. and Attia, S. M. (2016b) 'Design, synthesis and anticancer activity of some novel thioureido-benzenesulfonamides incorporated biologically active moieties', *Chem Cent J*, 10, pp. 19.
- Ghorab, M. M., Alsaïd, M. S., El-Gaby, M. S. A., Elaasser, M. M. and Nissan, Y. M. (2017a) 'Antimicrobial and anticancer activity of some novel fluorinated thiourea derivatives carrying sulfonamide moieties: synthesis, biological evaluation and molecular docking', *Chem Cent J*, 11(1), pp. 32.
- Ghorab, M. M., Alsaïd, M. S., El-Gaby, M. S. A., Safwat, N. A., Elaasser, M. M. and Soliman, A. M. (2016c) 'Biological evaluation of some new N-(2,6-dimethoxypyrimidinyl) thioureido benzenesulfonamide derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents', *Eur J Med Chem*, 124, pp. 299-310.
- Ghorab, M. M., El-Gaby, M. S. A., Alsaïd, M. S., Elshaier, Y. A. M. M., Soliman, A. M., El-Senduny, F. F., Badria, F. A. and Sherif, A. Y. A. (2017b) 'Novel Thiourea Derivatives Bearing Sulfonamide Moiety as Anticancer Agents Through COX-2 Inhibition', *Anticancer Agents Med Chem*, 17(10), pp. 1411-1425.
- Ghorab, M. M., Ragab, F. A., Heiba, H. I., El-Gazzar, M. G. and El-Gazzar, M. G. M. (2018) 'Novel thioureido-

- benzenesulfonamide derivatives with enaminone linker as potent anticancer, radiosensitizers and VEGFR2 inhibitors', *Bioorg Med Chem Lett*, 28(9), pp. 1464-1470.
- Huang, X., Huang, R., Liao, Z., Pan, Y., Gou, S. and Wang, H. (2016) 'Synthesis and pharmacological evaluation of dehydroabietic acid thiourea derivatives containing bisphosphonate moiety as an inducer of apoptosis', *Eur J Med Chem*, 108, pp. 381-391.
- Huang, X. C., Wang, M., Pan, Y. M., Yao, G. Y., Wang, H. S., Tian, X. Y., Qin, J. K. and Zhang, Y. (2013) 'Synthesis and antitumor activities of novel thiourea α -aminophosphonates from dehydroabietic acid', *Eur J Med Chem*, 69, pp. 508-20.
- Kemenkes 2014. Laporan Riset Kesehatan Dasar Nasional 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Indonesia, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes (2019) *Laporan Riset Kesehatan Dasar Nasional 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Indonesia, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Koca, İ., Özgür, A., Coşkun, K. A. and Tutar, Y. (2013) 'Synthesis and anticancer activity of acyl thioureas bearing pyrazole moiety', *Bioorg Med Chem*, 21(13), pp. 3859-65.
- Kornicka, A., Saczewski, F., Bednarski, P. J., Korcz, M., Szumilas, P., Romejko, E., Sakowicz, A., Sitek, L. and Wojciechowska, M. (2017) 'Synthesis and Preliminary Cytotoxicity Studies of 1-[1-(4,5-Dihydrooxazol-2-yl)-1H-indazol-3-yl]-3-phenylurea and 3-phenylthiourea Derivatives', *Med Chem*, 13(7), pp. 616-624.
- Koronkiewicz, M., Romiszewska, A., Chilmonczyk, Z. and Kazimierczuk, Z. (2015) 'New benzimidazole-derived isothioureas as potential antileukemic agents--studies in vitro', *Med Chem*, 11(4), pp. 364-72.
- Krzywik, J., Maj, E., Nasulewicz-Goldeman, A., Mozga, W., Wietrzyk, J. and Huczyński, A. (2021) 'Synthesis and antiproliferative screening of novel doubly modified colchicines containing urea, thiourea and guanidine moieties', *Bioorg Med Chem Lett*, 47, pp. 128197.
- Król, M., Pawłowski, K. M., Majchrzak, K., Szyszko, K. and Motyl, T. (2010) 'Why chemotherapy can fail?', *Pol J Vet Sci*, 13(2), pp. 399-406.
- Liu, S., Louie, M. C., Rajagopalan, V., Zhou, G., Ponce, E., Nguyen, T. and Green, L. (2015) 'Synthesis and evaluation of the diarylthiourea analogs as novel anti-cancer agents', *Bioorg Med Chem Lett*, 25(6), pp. 1301-5.
- Madabhushi, S., Mallu, K. K., Vangipuram, V. S., Kurva, S., Poornachandra, Y. and Ganesh Kumar, C. (2014) 'Synthesis of novel benzimidazole functionalized chiral thioureas and evaluation of their antibacterial and anticancer activities', *Bioorg Med Chem Lett*, 24(20), pp. 4822-5.
- Obradović, D., Nikolić, S., Milenković, I., Milenković, M., Jovanović, P., Savić, V., Roller, A., Đorđić Crnogorac, M., Stanojković, T. and Grgurić-Šipka, S. (2020) 'Synthesis, characterization, antimicrobial and cytotoxic activity of

- novel half-sandwich Ru(II) arene complexes with benzoylthiourea derivatives', *J Inorg Biochem*, 210, pp. 111164.
- Parmar, D. R., Soni, J. Y., Guduru, R., Rayani, R. H., Kusrkar, R. V., Vala, A. G., Talukdar, S. N., Eissa, I. H., Metwaly, A. M., Khalil, A., Zunjar, V. and Battula, S. (2021) 'Discovery of new anticancer thiourea-azetidine hybrids: design, synthesis, in vitro antiproliferative, SAR, in silico molecular docking against VEGFR-2, ADMET, toxicity, and DFT studies', *Bioorg Chem*, 115, pp. 105206.
- Parveen, S., Tong, K. K. H., Khawar Rauf, M., Kubanik, M., Shaheen, M. A., Söhnel, T., Jamieson, S. M. F., Hanif, M. and Hartinger, C. G. (2019) 'Coordination Chemistry of Organoruthenium Compounds with Benzoylthiourea Ligands and their Biological Properties', *Chem Asian J*, 14(8), pp. 1262-1270.
- Patel, R. V., Mistry, B. M., Syed, R., Parekh, N. M. and Shin, H. S. (2019) 'Pyrrolo[1,2-a]azepines Coupled with Benzothiazole and Fluorinated Aryl Thiourea Scaffolds as Promising Antioxidant and Anticancer Agents', *Anticancer Agents Med Chem*, 19(15), pp. 1855-1862.
- Plutín, A. M., Mocelo, R., Alvarez, A., Ramos, R., Castellano, E. E., Cominetti, M. R., Graminha, A. E., Ferreira, A. G. and Batista, A. A. (2014) 'On the cytotoxic activity of Pd(II) complexes of N,N-disubstituted-N'-acyl thioureas', *J Inorg Biochem*, 134, pp. 76-82.
- Pérez, S. A., de Haro, C., Vicente, C., Donaire, A., Zamora, A., Zajac, J., Kostřhunova, H., Brabec, V., Bautista, D. and Ruiz, J. (2017) 'New Acridine Thiourea Gold(I) Anticancer Agents: Targeting the Nucleus and Inhibiting Vasculogenic Mimicry', *ACS Chem Biol*, 12(6), pp. 1524-1537.
- Ragab, F. A. F., Abdel-Aziz, S. A., Kamel, M., Ouf, A. M. A. and Allam, H. A. (2019) 'Design, synthesis and biological evaluation of some new 1,3,4-thiadiazine-thiourea derivatives as potential antitumor agents against non-small cell lung cancer cells', *Bioorg Chem*, 93, pp. 103323.
- Rauf, M. K., Yaseen, S., Badshah, A., Zaib, S., Arshad, R., Imtiaz-Ud-Din, Tahir, M. N. and Iqbal, J. (2015) 'Synthesis, characterization and urease inhibition, in vitro anticancer and antileishmanial studies of Ni(II) complexes with N,N,N'-trisubstituted thioureas', *J Biol Inorg Chem*, 20(3), pp. 541-54.
- Repich, H. H., Orsyk, V. V., Palchykovska, L. G., Orsyk, S. I., Zborovskii, Y. L., Vasylichenko, O. V., Storozhuk, O. V., Biluk, A. A., Nikulina, V. V., Garmanchuk, L. V., Pekhnyo, V. I. and Vovk, M. V. (2017) 'Synthesis, spectral characterization of novel Pd(II), Pt(II) π -coordination compounds based on N-allylthioureas. Cytotoxic properties and DNA binding ability', *J Inorg Biochem*, 168, pp. 98-106.
- Shing, J. C., Choi, J. W., Chapman, R., Schroeder, M. A., Sarkaria, J. N., Fauq, A. and Bram, R. J. (2014) 'A novel synthetic 1,3-phenyl bis-thiourea compound targets microtubule polymerization to cause cancer cell death', *Cancer Biol Ther*, 15(7), pp. 895-905.

- Sun, Y., Shan, Y., Li, C., Si, R., Pan, X., Wang, B. and Zhang, J. (2017) 'Discovery of novel anti-angiogenesis agents. Part 8: Diaryl thiourea bearing 1H-indazole-3-amine as multi-target RTKs inhibitors', *Eur J Med Chem*, 141, pp. 373-385.
- Swaminathan, S., Haribabu, J., Mohamed Subarkhan, M. K., Gayathri, D., Balakrishnan, N., Bhuvanesh, N., Echeverria, C. and Karvembu, R. (2021) 'Impact of aliphatic acyl and aromatic thioamide substituents on the anticancer activity of Ru(II)-', *Dalton Trans*, 50(44), pp. 16311-16325.
- Tokala, R., Bale, S., Janrao, I. P., Vennela, A., Kumar, N. P., Senwar, K. R., Godugu, C. and Shankaraiah, N. (2018) 'Synthesis of 1,2,4-triazole-linked urea/thiourea conjugates as cytotoxic and apoptosis inducing agents', *Bioorg Med Chem Lett*, 28(10), pp. 1919-1924.
- Türe, A., Kahraman, D. C., Cetin-Atalay, R., Helvacioğlu, S., Charehsaz, M. and Küçükgül, İ. (2019) 'Synthesis, anticancer activity, toxicity evaluation and molecular docking studies of novel phenylaminopyrimidine-(thio)urea hybrids as potential kinase inhibitors', *Comput Biol Chem*, 78, pp. 227-241.
- Viswas, R. S., Pundir, S. and Lee, H. (2019) 'Design and synthesis of 4-piperazinyl quinoline derived urea/thioureas for anti-breast cancer activity by a hybrid pharmacophore approach', *J Enzyme Inhib Med Chem*, 34(1), pp. 620-630.
- Yu, B., Liu, Y., Peng, X., Hua, S., Zhou, G. and Yan, K. (2020) 'Synthesis, characterization, and antitumor properties of Au(i)-thiourea complexes', *Metallomics*, 12(1), pp. 104-113.