

# STUDI PENAMBATAN MOLEKUL DAN HKSA SENYAWA TURUNAN N-FENIL N-FENILASETIL THIOUREA DENGAN SUBSTITUEN HALOGEN SEBAGAI INHIBITOR VEGFR2

*Molecular docking and QSAR studies of N-Phenyl N-Phenylacetyl Thiourea derivative compounds with halogen substituents as inhibitors against VEGFR2*

Wimzy Rizqy Prabhata<sup>1\*</sup>, Chaira Nisaa Mardhiyah<sup>1</sup>, Khairul Anam<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Diponegoro, Semarang

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

## ABSTRAK

*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR2) merupakan target terapi kanker yang berperan penting dalam proses angiogenesis dan pertumbuhan tumor. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa turunan *N-Fenil-N-Fenilasetil Thiourea* dengan substituen halogen sebagai agen antikanker melalui penghambatan VEGFR2 secara *in silico*. 17 senyawa turunan halogen dari *N-Fenil-N-Fenilasetil Thiourea* dibuat ke dalam 10 konformer dan ditambahkan ke dalam struktur reseptor target VEGFR2 (PDB ID: 2OH4) menggunakan PLANTS. Selanjutnya hasil dari uji penambatan digunakan dalam analisis HKSA dengan 7 deskriptor berbeda. Senyawa 5 (substituen F pada R1, R3 dan R5) memiliki aktivitas terbaik berdasarkan nilai penambatan sebesar -102,201. Hasil ini lebih tidak baik dibandingkan senyawa kontrol (ligan natif GIG). Persamaan HKSA yang didapatkan adalah  $-\text{Log Act} = 0.01230 (\pm 0.0120) \text{Log P} + 0.0096 (\pm 0.0093) \text{Log S} - 0.0004 (\pm 0.0009) \text{Mr} - 0.0015 (\pm 0.0011) \text{Refractivity} + 0.0043 (\pm 0.0031) \text{HOMO} + 0.0027 (\pm 0.0031) \text{LUMO} - 0.0085 (\pm 0.0084) \text{qC1} + 0.0244 (\pm 0.0420) \text{qC2} - 0.0173 (\pm 0.0106) \text{qC3} + 0.0336 (\pm 0.0549) \text{qC4} + 0.0414 (\pm 0.0279) \text{qC5} + 2.1492 (\pm 0.0662)$ . Senyawa turunan halogen dari *N-Fenil-N-Fenilasetil Thiourea* memiliki potensi antikanker yang lebih rendah dibandingkan senyawa kontrol (ligan GIG) sehingga perlu dikembangkan lebih lanjut sebagai agen antikanker.

**Kata kunci :** *N-Fenil-N-Fenilasetil Thiourea*, VEGFR, Antikanker, In Silico.

## ABSTRACT

*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR2) is a target for cancer therapy that plays an important role in the process of angiogenesis and tumor growth. This study aims to determine the potency of *N-Phenyl-N-Phenylacetyl Thiourea* derivative compounds with halogen substituents as anticancer agents through *in silico* inhibition of VEGFR2. A total of 17 halogen derivative compounds of *N-Phenyl-N-Phenylacetyl Thiourea* were made into 10 conformers and docked into VEGFR2 receptor (PDB ID: 2OH4) using PLANTS. Furthermore, the results of the docking test were used in the QSAR analysis using 7 different descriptors. Compound 5 (substituent F at R1, R3 and R5) has the best activity based on a docking value with the value of -102.201. This result is worse than the control compound (native ligand GIG). The QSAR equation obtained is as follow:  $-\text{Log Act} = 0.01230 (\pm 0.0120) \text{Log P} + 0.0096 (\pm 0.0093) \text{Log S} - 0.0004 (\pm 0.0009) \text{Mr} - 0.0015 (\pm 0.0011) \text{Refractivity} + 0.0043 (\pm 0.0031) \text{HOMO} + 0.0027 (\pm 0.0031) \text{LUMO} - 0.0085 (\pm 0.0084) \text{qC1} + 0.0244 (\pm 0.0420) \text{qC2} - 0.0173 (\pm 0.0106) \text{qC3} + 0.0336 (\pm 0.0549) \text{qC4} + 0.0414 (\pm 0.0279) \text{qC5} + 2.1492 (\pm 0.0662)$ . Halogen derivated compounds of *N-*

*Phenyl-N-Phenylacetyl Thiourea* have lower potential compared to the control compound (GIG ligand) to be developed as anticancer agent so the compounds need to be further developed as anticancer agents.

**Keywords:** *N-Phenyl-N-Phenylacetyl Thiourea*, VEGFR2, Anticancer, In Silico.

## PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal di dalam tubuh manusia. Kanker dapat menyerang bagian tubuh yang berdampingan serta menyebar ke organ lain. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2020, kanker ovarium merupakan jenis kanker terbanyak ke-8 di Indonesia dengan jumlah penderita sebanyak 3.8% (*World Health Organization*, 2020).

Kemoterapi merupakan metode terapi utama yang paling efektif. Namun, saat ini muncul resistensi toksisitas dan rendahnya efektivitas dari agen kemoterapi (Nurhidayah *et al.*, 2022). Selektivitas juga merupakan permasalahan yang muncul dari pemberian kemoterapi (Król *et al.*, 2010). Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan obat baru untuk mengatasi masalah yang muncul dan meningkatkan efektivitas agen kemoterapi.

Kanker ovarium merupakan tumor berpembuluh darah yang bergantung pada mediasi VEGF. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR2) tirosin kinase. Tirosin Kinase (Tks) adalah salah satu *bindingsite* VEGF, dan merupakan target terapi kanker yang tervalidasi secara klinis dan regulator penting angiogenesis (Masoumi *et al.*, 2012). Mekanisme penghambatan aktivasi VEGFR2 dilakukan melalui penghambatan aktivitas katalitiknya untuk mentransfer fosfat terminal ATP ke residu tirosinnya (Harjanto *et al.*, 2021). Jalur ini dapat dimanfaatkan dalam

pengembangan terapi antiangiogenik yang dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran tumor ovarium (Kesuma *et al.*, 2018).

Senyawa thiourea merupakan senyawa penuntun yang banyak dikembangkan sebagai agen antikanker (Dai *et al.*, 2019). Senyawa *N-Fenil-N-Fenilasetil Thiourea* adalah senyawa turunan thiourea yang diprediksi memiliki potensi sebagai penghambat VEGFR2. Meningkatkan interaksi yang lebih baik dan senyawa obat yang lebih selektif, struktur senyawa thiourea dapat dimodifikasi dengan penambahan gugus penarik elektron dari golongan halogen untuk meningkatkan aktivitasnya (Prabhata *et al.*, 2022).

Mendesain obat antikanker dapat digunakan pendekatan *in silico*. Penambatan molekul (*docking*) adalah metode *in silico* yang banyak digunakan dalam memprediksi potensi senyawa dan mensimulasikan ikatan ligand-reseptor dan afinitas kompleks ligan-protein (Meng *et al.*, 2011). Selain penambatan molekul, Hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) merupakan metode yang penting dalam desain obat untuk mendapatkan senyawa dengan aktivitas tinggi dan efek samping minimal (Megawati *et al.*, 2023). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi senyawa turunan halogen dari *N-Fenil-N-Fenilasetil Thiourea* secara *in silico* sekaligus melakukan analisis HKSA untuk mengetahui strategi pengembangan obat yang sesuai.

## METODE

### Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan diantaranya; Perangkat keras Laptop *HP EliteBook Folio 9480m* dengan sistem operasi Windows 10. Perangkat lunak YASARA view, Marvin view, PLANTS (*Protein Ligand Ant Sistem*), Pymol (*open source*), LIGPLOT, dan BuildQSAR. Bahan yang digunakan adalah struktur tiga dimensi VEGFR2 dengan kode PDB 2OH4 yang diunduh dari Bank Data Protein pada situs <https://www.rcsb.org/>, struktur tiga dimensi turunan *N-Fenil N-Fenilasetil Thiourea*, dan deskriptor yang diperoleh dari website SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>).

### Preparasi Protein dan Ligand Referensi

Preparasi protein dilakukan dengan menghapus semua molekul non protein dan dilanjutkan dengan penambahan atom hidrogen. Preparasi ligand referensi dilakukan dengan menghapus molekul selain ligan referensi dalam struktur kristal. Selanjutnya, ligan referensi dan ligand uji diprotonasi pada pH 7,4, dan dibuat ke dalam 10 konformasi struktur. Ligand uji dibuat dengan Marvin view. Ligan uji dapat dilihat pada Tabel 1.

### Validasi Reseptor

Validasi reseptor dilakukan dengan metode *re-docking* menggunakan 10 konformasi ligan referensi yang ditambahkan ke struktur protein melalui PLANTS. Konformasi dengan nilai penambatan tertinggi di-overlapkan dengan struktur ligan referensi untuk mencari nilai RMSD, sebanyak 3 kali replikasi. Protein target yang valid adalah yang memiliki nilai RMSD hasil *redocking* < 2 Å.

Tabel 1. Turunan N-Fenil N-Fenilasetil Thiourea dengan substituen halogen

Nama Senyawa	Posisi Substituen		
	R1	R2	R3
Senyawa 1	H	H	H
Senyawa 2	H	F	H
Senyawa 3	H	H	F
Senyawa 4	F	F	H
Senyawa 5	F	F	F
Senyawa 6	H	H	Cl
Senyawa 7	H	Cl	H
Senyawa 8	Cl	Cl	H
Senyawa 9	Cl	Cl	Cl
Senyawa 10	H	H	Br
Senyawa 11	H	Br	H
Senyawa 12	Br	Br	H
Senyawa 13	Br	Br	Br
Senyawa 14	H	H	I
Senyawa 15	H	I	H
Senyawa 16	I	I	H
Senyawa 17	I	I	I

### Penambatan Molekul

Penambatan molekul dilakukan terhadap seluruh ligand uji dengan menggunakan 10 konformasi dan direplikasi sebanyak 3 kali dengan aplikasi PLANTS terhadap VEGFR2. Nilai tambatan terbaik pada 3 replikasi di rata-rata dan menjadi score penambatan molekul uji

### Penentuan dan Pencarian Deskriptor

Penentuan deskriptor didasarkan pada 3 parameter sifat fisikokimia utama: lipofilik, sterik dan elektronik. Pencarian deskriptor diperoleh dari opensource SwissADME dan Hyperchem diantaranya: nilai Log P, Log S, *Molar Refractivity*, *Refractivity*, HOMO, LUMO, dan *quantum charge* (qC).

### Analisis HKSA

Analisis HKSA dilakukan dengan membuat model persamaan HKSA melalui BuildQSAR dengan variabel bebas berupa deskriptor dan variabel terikat berupa -log aktivitas. Pemilihan persamaan HKSA terbaik dilakukan dengan memperhatikan parameter HKSA: jumlah sampel (n), koefisien korelasi (r), deviasi standar residual (s), koefisien korelasi silang (Q<sup>2</sup>), validasi klasifikasi (F), SPRESS (predictive residual sum of square) dan SDEP (standar deviation of error prediction)

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Validasi Reseptor

Protein yang digunakan adalah VEGFR2 dengan kode PDB 2OH4 yang memiliki 1 *chain* dan terikat dengan 1 ligan natif. Validasi reseptor dilakukan dengan metode *re-docking* menghasilkan nilai RMSD sebesar  $1,793 \pm 0,04\text{\AA}$ . Nilai RMSD yang kurang dari 2 menunjukkan hasil *re-docking* sesuai dengan struktur kristalnya. Semakin kecil nilai RMSD, semakin kecil perbedaan *bindingpose* senyawa dibandingkan dengan ligan referensi, semakin dekat pula hasil prediksi (*redocking*) dengan hasil eksperimental (ligan referensi) (Mardianingrum, 2021).

### Penambatan Molekul

Hasil skor penambatan disajikan dalam tabel 2. Semakin kecil nilai skor penambatan, semakin rendah energi ikatan, yang berarti stabilitas ikatan antara ligan dengan reseptor semakin tinggi, serta dapat diprediksi aktivitas yang dihasilkan semakin besar (Megawati et al., 2023).

Kontrol positif yang dipilih pada penelitian ini merupakan ligan natif pada struktur kristal VEGFR2 PDB 2OH4, yaitu

(*methyl(5-{4-[(2-fluoro-5(trifluoromethyl)phenyl]amino} carbonyl) amino] phenoxy}-1*h*-benzimidazol-2-yl)carbamate*) dengan ligan ID GIG. Senyawa kontrol (Ligan natif GIG) memiliki RS sebesar -133.120. Gambar 1a memperlihatkan bahwa ligan natif GIG memiliki total 15 interaksi, dengan 3 ikatan hidrogen pada residu asam amino Asp 1044, Glu 883, dan Cys 917, serta 12 interaksi hidrofobik pada residu asam amino His 1024, Cys 1043, Val 914, Val 846, Ala 864, Leu 887, Leu 838, Leu 1033, Lys 918 dan Phe 916. Senyawa 5 dengan substituen F pada R1, R3, dan R5 memberikan nilai penambatan terbaik dibandingkan dengan ligan uji lainnya sebesar -102,201 namun tidak lebih tinggi dibanding senyawa kontrol GIG dengan nilai tambatan sebesar -133,120. Senyawa dengan nilai penambatan terburuk adalah senyawa 17 dengan substituen I R1, R3, dan R5 sebesar -94,7366.

Walaupun senyawa 5 memiliki potensi aktivitas yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa kontrol, namun senyawa berinteraksi dengan asam amino utama yang berperan penting pada interaksi ligan reseptor VEGFR2, dimana tanpa asam amino utama efek inhibitor VEGFR2 tidak akan terjadi. Pada senyawa 5 terbentuk ikatan hidrogen dengan asam amino penting Glu883 dan Asp 1044, dan juga terdapat interaksi hidrofobik dengan residu asam amino Val 914, Val 846, Val 897, Glu 883, Asp 1044, dan Ala 864 (gambar 1b). Adanya kesamaan interaksi yang terbentuk dengan residu senyawa kontrol (ligan natif GIG) membuat senyawa 5 memungkinkan memberikan efek inhibitor yang sama dengan senyawa kontrol (Hagras et al., 2022).

Tabel 2. Hasil nilai penambatan dari 17 senyawa uji turunan N-Fenil N-Fenilasetil Thiourea dengan substituen halogen terhadap target reseptor VEGFR2 dengan kode PDB: 2OH4.

Jenis Substituen	Posisi Substituen			
	R3	R5	R1, R3	R1, R3, R5
F	-97,94 ± 1,25	-100,74 ± 0,14	-101,61 ± 0,62	-102,20 ± 0,13
Cl	-97,11 ± 0,04	-98,64 ± 0,29	-99,44 ± 0,58	-99,15 ± 0,40
Br	-97,36 ± 0,05	-94,71 ± 0,19	-98,71 ± 0,06	-97,67 ± 0,07
I	-97,56 ± 0,13	-98,72 ± 0,44	-99,15 ± 0,13	-94,74 ± 0,13
Senyawa Induk	-99,98 ± 0,14			
Kontrol	-133,12 ± 0,34			

\* Penambatan untuk setiap senyawa direplikasi 3 kali

Posisi penambahan dan jenis substituen halogen mempengaruhi nilai penambatan dan aktivitas senyawa. Pada penambahan substituen tunggal gugus F, Cl, dan I posisi R5 memberikan hasil nilai penambatan yang paling baik, dimana interaksi hidrofobik yang dihasilkan diprediksi lebih kuat dibandingkan posisi R3 (Verteramo *et al.*, 2024). Sebaliknya, penambahan gugus Br memberikan hasil nilai penambatan terbaik di posisi R3, disebabkan interaksi hidrofobik yang dihasilkan lebih kuat. Apabila dibandingkan dengan penambahan dua substituen (posisi R1 dan R3) gugus F, Cl, Br, dan I memberikan hasil nilai penambatan yang lebih baik, hal ini memungkinkan penambahan pada posisi R1 meningkatkan stabilitas interaksi (Verteramo *et al.*, 2024). Penambahan 3 substituen (posisi R1, R3, dan R5) dengan penambahan gugus Cl, Br, dan I memberikan nilai penambatan yang buruk dibandingkan dengan penambahan 1 atau 2 posisi substituen saja, hal ini disebabkan karena penambahan gugus halogen terlalu banyak dapat mengurangi fleksibilitas dan meningkatkan halangan sterik yang

menghalangi interaksi senyawa dengan reseptor (Santoso, 2018; Santoso, 2019; Verteramo *et al.*, 2024).

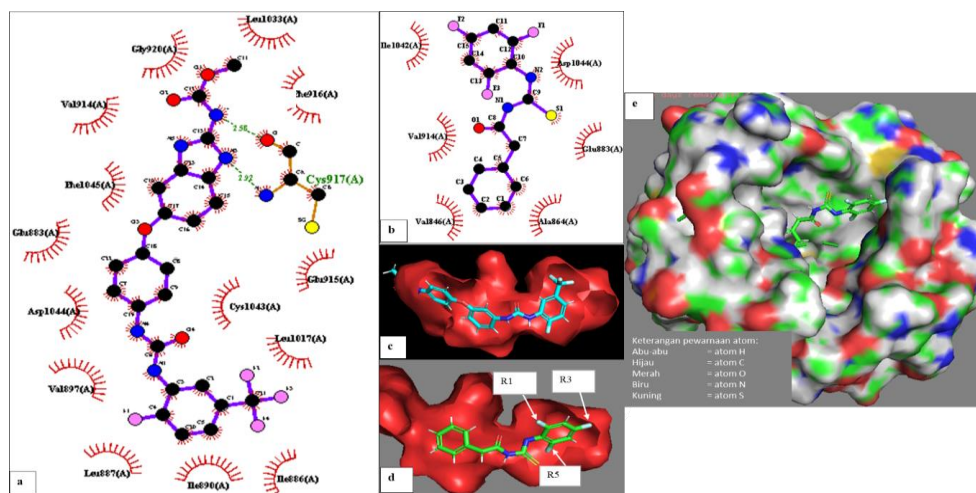
Penambahan substituen F pada posisi R3; posisi R5; posisi R1, R3 dan posisi R1, R3, R5 menunjukkan hasil terbaik dalam hal aktivitas senyawa berdasarkan nilai penambatan. Hal ini terjadi karena gugus F memiliki keelektronegatifan yang lebih tinggi dibandingkan dengan gugus halogen lainnya, ketika gugus F ditambahkan pada suatu cincin aromatis, densitas elektron dari cincin aromatis akan tertarik ke arah luar dan akan mengurangi polaritas dari cincin aromatik sehingga senyawa tersebut menjadi lebih non polar, luas permukaan molekul meningkat, dan berinteraksi lebih kuat dengan gugus hidrofobik lain di *binding site* serta memperkuat interaksi antara ligan dengan reseptor (Imelda, 2020).

Penambahan gugus penarik elektron pada senyawa aromatik memiliki dampak signifikan pada nilai ClogP, sehingga meningkatkan sifat hidrofobisitas senyawa (Stefanska *et al.*, 2015; de Araujo *et al.*, 2022). Nilai penambatan berbanding lurus dengan interaksi ligan dengan reseptor.

Semakin banyak interaksi yang terjadi semakin baik nilai penambatannya karena semakin kuat ikatan senyawa pada reseptor. Visualisasi binding pose secara 3D dari senyawa 5 dan senyawa kontrol pada *binding pocket* VEGFR dapat diamati pada Gambar 1c dan 1d.

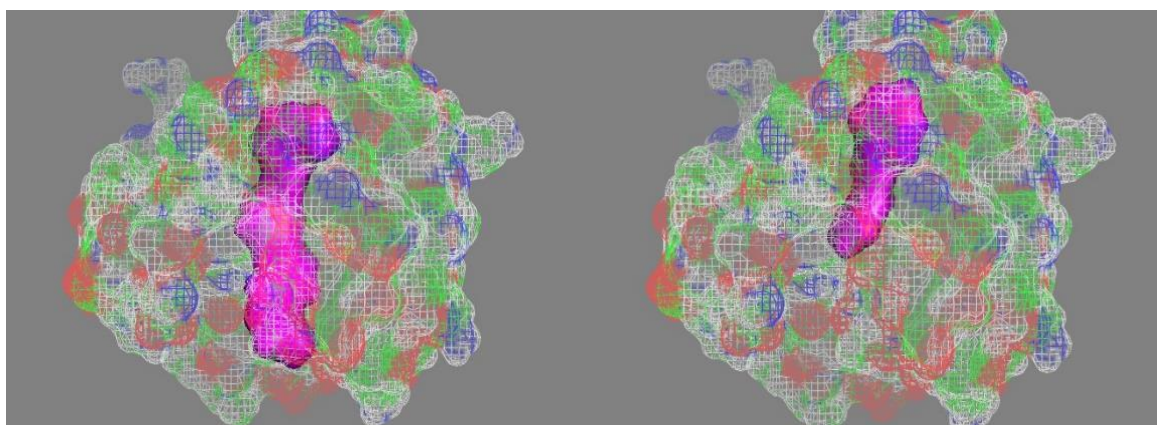
Gambar 1d menunjukkan bahwa senyawa kontrol dapat mengisi ruang dalam

*binding pocket* lebih maksimal sehingga dapat memaksimalkan interaksi yang terjadi dan menghasilkan aktivitas yang lebih baik. Sedangkan hal ini belum terjadi pada senyawa 5 yang sudah terorientasi dengan baik di dalam *binding pocket* tetapi belum menjangkau seluruh bagian *binding pocket*, sehingga aktivitas yang dihasilkan tidak lebih baik dari senyawa kontrol.



Gambar 1. Visualisasi interaksi ligan dengan reseptor target VEGFR2 (PDB ID 2OH4).

Gambar (1a-b) Menunjukkan interaksi senyawa kontrol/ligan GIG (1a) dan senyawa 5 (1b) dengan target secara 2D (LIGPLOT), (1c-d) Menunjukkan posisi *binding pocket* dari senyawa kontrol GIG (1c) dan senyawa 5 (1d) pada target (Pymol). (1e) Menunjukkan gambar permukaan target ketika berinteraksi dengan senyawa 5.



Gambar 2. Visualisasi tambatan senyawa kontrol dalam kantong Reseptor VEGFR2 PDB ID 2OH4, pada senyawa kontrol ligan GIG (Kiri) dan pada senyawa 5 (kanan).

Pada visualisasi *surface binding site* target reseptor terlihat didominasi oleh gugus hidrofobik dari atom karbon (warna hijau, Gambar 1e), sehingga pada ruang *bindingsite* diduga bersifat lebih non polar. Senyawa 5 yang bersifat non polar menjadikan interaksi yang terbentuk lebih baik dari senyawa lain yang diuji, sehingga dapat diasumsikan bahwa senyawa 5 saat ditambahkan ke target VEGFR2 menunjukkan kecocokan berdasarkan sifat non-polaritas, serta diprediksi memberikan aktivitas biologis lebih baik. Sehingga berdasarkan senyawa 5 memiliki aktivitas yang paling baik dan berpotensi menghasilkan efek inhibitor yang baik terhadap reseptor VEGFR2 (Hagras *et al.*, 2022).

Gambar 2, menunjukkan keterisian *binding site* pada senyawa kontrol (kiri) dan senyawa 5 (kanan). Terisinya ruang atau *binding pocket* membuat senyawa dapat berikatan dengan asam amino penting dalam kantong katalitik, senyawa kontrol mampu mengisi keseluruhan *binding pocket* sehingga menghasilkan aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa 5.

### Analisis HKSA

Penentuan deskriptor didasarkan pada parameter lipofilik, sterik dan elektronik. Deskriptor hidrofobik yang dipilih yaitu Log P dan Log S. Log P menggambarkan tingkat polaritas suatu molekul. Semakin tinggi nilai Log P menunjukkan sifat hidrofobik yang lebih tinggi pula dan nilai Log S menggambarkan kelarutan suatu senyawa dalam air (Hayat *et al.*, 2020). Deskriptor elektronik yang dipilih yaitu Energi HOMO yang menggambarkan stabilitas molekul dan kemampuan donasi

electron dan Energi LUMO menggambarkan stabilitas molekul dan kemampuan menarik elektron (Arba *et al.*, 2018). Deskriptor sterik *molar refractivity* (MR) dan *refractivity* yang memberikan informasi tentang ukuran, bentuk, dan karakteristik polarisabilitas numerik senyawa yang mempengaruhi interaksi molekuler dan aktivitas biologis.

Pemilihan persamaan terbaik didasarkan pada parameter HKSA yakni nilai R (linearitas) menunjukkan hubungan antara aktivitas biologis dengan deskriptor (mendekati 1), nilai s menunjukkan kesalahan estimasi standar (semakin kecil, semakin baik), nilai F menunjukkan kebolehjadian kemaknaan hubungan, dimana persamaan yang dihasilkan bukan terjadi karena kebetulan saja (semakin besar nilai F, semakin baik), nilai p (signifikansi,  $p < 0,05$ ), nilai Q2 menunjukkan koefisien korelasi (semakin mendekati 1, semakin baik), S PRESS menunjukkan prediksi kesalahan antara hasil eksperimental dan prediksi (semakin kecil, semakin baik), dan S DEP untuk mengukur ketepatan prediksi (semakin kecil, hasil prediksi semakin cocok dengan nilai sebenarnya) (Kilo *et al.*, 2019; Widiyanti *et al.*, 2020).

Analisis HKSA menghasilkan persamaan  $-\text{Log Act} = 0.01230 (\pm 0.0120) \text{Log P} + 0.0096 (\pm 0.0093) \text{Log S} - 0.0004 (\pm 0.0009) \text{Mr} - 0.0015 (\pm 0.0011) \text{Refractivity} + 0.0043 (\pm 0.0031) \text{HOMO} + 0.0027 (\pm 0.0031) \text{LUMO} - 0.0085 (\pm 0.0084) \text{qC1} + 0.0244 (\pm 0.0420) \text{qC2} - 0.0173 (\pm 0.0106) \text{qC3} + 0.0336 (\pm 0.0549) \text{qC4} + 0.0414 (\pm 0.0279) \text{qC5} + 2.1492 (\pm 0.0662)$ . ( $n = 17$ ;  $R = 0,982$ ;  $s = 0,003$ ;  $F = 12,1492$ ;  $p = 0,0064$ ;  $Q2 = 0,632$ ;  $S\text{Press} = 0,009$ ;  $S\text{DEP} = 0,005$ ).

Dari persamaan ini menunjukkan bahwa pengembangan senyawa dapat dilakukan dengan meningkatkan nilai Log P (hidrofobisitas) dan nilai HOMO dan LUMO (elektronegativitas). Hal ini sesuai dengan hasil penambatan molekul dimana senyawa yang lebih non-polar dan substituen halogen yang lebih elektronegatif dapat meningkatkan aktivitas berdasarkan nilai penambatan molekul. Selain itu peningkatan efek sterik tidak disukai karena dapat menurunkan hasil nilai penambatan molekul.

## SIMPULAN

Turunan N-fenil-N-fenilasetil Thiourea dengan substituen halogen berpotensi sebagai agen antikanker melalui penghambatan VEGFR2 (PDB ID: 2OH4). Senyawa 5 (dengan substituen F pada R1, R3, dan R5) memiliki potensi terbaik dengan nilai penambatan  $-102,20 \pm 0,13$ . Namun nilai ini lebih rendah dibandingkan senyawa kontrol dengan nilai penambatan  $-133,12 \pm 0,34$ . Analisis HKSA menunjukkan bahwa peningkatan hidrofobisitas dan elektronegatif meningkatkan potensi senyawa berdasarkan kajian penambatan molekul.

## DAFTAR PUSTAKA

De Araujo, A.D, Hoang, HN, Lim J, Fairliem DP. (2022) 'Tuning Electrostatic and Hydrophobic Surfaces of Aromatic Rings To Enhance Membrane Association and Cell Uptake of Peptides', *Angewandte Chemie International Edition*, 61(29). Available At: <https://doi.org/10.1002/anie.202203995>.

Siswandono (2020) *Kimia Medisinal 1 Edisi 2*. Surabaya: Airlangga University Press.

Dwiyanti, A.L.S.W. (2009) *Kimia Organik 3*. 1st Edn. Jakarta: Universitas Terbuka.

Guan, L., Yang, H., Cai, Y., Sun, L., Di, P., Li, W., Liu, G., Tang, Y. (2019) 'Admet-Score - A Comprehensive Scoring Function for Evaluation of Chemical Drug-Likeness.', *Medchemcomm*, 10(1), pp. 148–157. Available At: <https://doi.org/10.1039/c8md00472b>.

Hagras, M., Saleh, M. A., Ezz Eldin, R. R., Abuelkhir, A. A., Khidr, E. G., El-Husseiny, A. (2022) '1,3,4-Oxadiazole-Naphthalene Hybrids as Potential VEGFR-2 Inhibitors: Design, Synthesis, Antiproliferative Activity, Apoptotic Effect, and *In Silico* Studies', *Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry*, 37(1), pp. 386–402. Available At: <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.2015342>.

Hagras, M., Saleh, M. A., Ezz Eldin, R. R., Abuelkhir, A. A., Khidr, E. G., El-Husseiny, A. (2022) 'Potential VEGFR-2 Inhibitors: Design, Synthesis, Antiproliferative Activity, Apoptotic Effect, And *In Silico* Studies', *Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry*, 37(1), pp. 386–402. Available At: <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.2015342>.

Harjanto, J.P. *et al.* (2021) 'Hubungan antara Ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dengan Karakteristik Klinikopatologi Osteosarkoma di Rsup Sanglah Denpasar, Bali', *Intisari Sains Medis / Intisari Sains Medis*, 12(1), pp. 177–182. Available At: <https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.887>.

Imelda, I. (2020) 'Rekayasa Struktur Akseptor pada Zat Warna Organik Tipe D- $\Pi$ -A dengan Kerangka Tiofen', *Journal Of Research And Education*



- Chemistry*, 2(1), P. 30. Available At: [https://doi.org/10.25299/jrec.2020.vol2\(1\).4857](https://doi.org/10.25299/jrec.2020.vol2(1).4857).
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018) 'Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-Feniltiourea sebagai Calon Obat Antikanker', *Journal Of Pharmaceutical Science And Clinical Research*, 3(1), P. 1. Available At: <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>.
- Kilo, J. La And Kilo, A. La (2019) 'Kajian HKSA Antimalaria Senyawa Turunan Quinolon-4(1h)-Imines menggunakan Metode Mlr-Ann', *Jambura Journal Of Chemistry*, 1(1), Pp. 21–26. Available At: <https://doi.org/10.34312/jambchem.V1i1.2104>.
- Król, M., Pawłowski, K.M. And Majchrzak, K. (2010) 'Why Chemotherapy Can Fail?', pp. 399–406. Available At: <https://www.Researchgate.Net/Publication/45819342>.
- Masoumi Moghaddam, S. Amini, A., Morris, D.L. *et al.* (2012) 'Significance of Vascular Endothelial Growth Factor in Growth and Peritoneal Dissemination of Ovarian Cancer', *Cancer and Metastasis Reviews*, 31(1–2), pp. 143–162. Available At: <https://doi.org/10.1007/S10555-011-9337-5>.
- Megawati, D.S., Ekowati, J., Siswandono, S. (2023) 'Quantitative Structure-Activity Relationship (Qsar) of N-Benzoyl-N'-Naphthylthiourea Derivative Compounds by In Silico as Anticancer Through Inhibition of VEGFR2 Receptors', pp. 137–148. Available At: [https://doi.org/10.2991/978-94-6463-148-7\\_15](https://doi.org/10.2991/978-94-6463-148-7_15).
- Meng, X.-Y. Hong-Xing Z, Mihaly M, Meng C. (2011) 'Molecular Docking: a Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery.', *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), pp. 146–57. Available At: <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- Mistry, B.M, Rahul VP, Young-Soo K, Doo HK. (2019) 'Chrysin–Benzothiazole Conjugates as Antioxidant and Anticancer Agents', *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(23), pp. 5561–5565. Available At: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.10.052>.
- Nabila C. F. N., Ardiana, R., Khasanah, D. U., Dewi, A. S., Adianingsih, O. R. (2021) 'Pengembangan dan Optimasi Kapsul Mikrosfer Ekstrak Licorice sebagai Bentuk Sediaan Oral Extended Release Kanker Payudara', *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*, 7(1), pp. 63–70. Available At: <https://doi.org/10.21776/Ub.Pji.2021.07.01.10>.
- Nurhidayah, I., Widiasih, R., Ermiami, E. (2022) 'Analysis of Ovarian Cancer Risk Factor: A Systematic Review', *Jurnal Pendidikan Keperawatan Indonesia*, 8(1), pp. 77–90. Available At: <https://doi.org/10.17509/jpki.v8i1.40835>.
- Prabhata, W.R., Aulannisa F., Rahman, M.A.R.N. (2022) 'Review Artikel: Strategi Pengembangan Senyawa Thiourea sebagai Agen Antikanker', *Generics: Journal of Research in Pharmacy*, 2(2), pp. 128-139. Available at: <https://doi.org/10.14710/genres.v2i2.15916>
- Rahayuningsih, S.R., Mayanti, T. And Azzahra, F. (2023) 'Efek Sitotoksisitas dan Genotoksisitas dari Fraksi-Fraksi Ekstrak Etanol Daun Rhizopora Stylosa Griff. terhadap Pembelahan Sel dan Kromosom Pada Akar Allium Cepa L.', *Journal Of Marine Research*, 12(4), pp. 701–716.

- Available At:  
<https://doi.org/10.14710/jmr.v12i4.41360>
- Santoso, B. (2018) 'Pengaruh Residu Fleksibel terhadap Nilai Afinitas Ikatan Protein dengan Ligan Native-Nya menggunakan Pyrx-Vina', In *Conference: The 7th University Research Colloquium (Urecol)*. Available At: [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org).
- Santoso, B. (2019) 'Hubungan Optimasi Molekul dengan Afinitas Ikatan Docking Senyawa Terpilih dalam Teripang', In *Conference: The 9th University Research Colloquium (Urecol)*. Available At: <https://www.researchgate.net/publication/337244123>.
- Stefanska, J. *et al.* (2015) 'Antimicrobial and Anti-Biofilm Activity of Thiourea Derivatives Incorporating A 2-Aminothiazole Scaffold.', *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 63(3), pp. 225–36. Available At: <https://doi.org/10.1248/cpb.c14-00837>.
- Verteramo, M.L. *et al.* (2024) 'Interplay Of Halogen Bonding And Solvation In Protein–Ligand Binding', *Iscience*, 27(4), P. 109636. Available At: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109636>.
- World Health Organization (2020) *Total Cancer Cases In Indonesia (2020)*. Available At: <https://www.who.int/publications/m/item/cancer-idn-2020> (Accessed: 14 May 2023).
- Widiyanti, H., Banon, C. And Adfa, M. (2020) 'Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur terhadap Aktivitas Turunan Senyawa Cubebin sebagai Antikanker dengan Metode Recife Model 1 (RM1)', *Bencoolen Journal Of Pharmacy*, 2021(1), pp. 46–58.