PIT 2018
Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan
IKATAN APOTEKER INDONESIA

IKATAN APOTEKER INDONESIA

Tugu Zapin Pekanbaru

Trusted Pharmacist for a Better Quality of Life

Prosiding

Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia

ISBN: 978-979-95108-4

18–21 April 2018

LABERSA GRAND HOTEL & CONVENTION CENTER,
Pekanbaru, Riau.

Ikatan Apoteker Indonesia
Jakarta

Buku Prosiding
Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia

Tema : " Trusted Pharmacist for a Better Quality of Life "

Dewan Editor:
Christina Avanti
Rudi Hendra
Shirly Kumala
Arry Januar
Wahyu Utami

Layout Editor :
Ike Dhiah Rochmawat
Karina Citra Rani
Haiyul Fadhli

Labersa Grand Hotel & Convention center
Pekanbaru, 18 – 21 April 2018

IKATAN APOTEKER INDONESIA
JAKARTA

Buku Prosiding
Kongres XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia

Tema : " Trusted Pharmacist for a Better Quality of Life "

Dewan Editor:
Christina Avanti
Rudi Hendra
Shirly Kumala
Arry Januar
Wahyu Utami

Layout Editor :
Ike Dhiah Rochmawat
Karina Citra Rani
Haiyul Fadhli

Labersa Grand Hotel & Convention center
Pekanbaru, 18 – 21 April 2018

IKATAN APOTEKER INDONESIA
JAKARTA

ISBN : 978-979-95108-4

PIT 2018
Kongres ke-XX & Pertemuan Ilmiah Tahunan
IKATAN APOTEKER INDONESIA

EDITOR PROSIDING

Ketua : Christina Avanti – Universitas Surabaya
Wakil Ketua : Rudi Hendra – Universitas Riau
Anggota : Shirly Kumala – Universitas Pancasila
Arry Januar – Universitas Indonesia
Wahyu Utami – Universitas Airlangga

Layout editor : Ike Dhiah Rochmawati – Universitas Surabaya
Karina Citra Rani – Universitas Surabaya
Haiyul Fadhli – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

Mitra Bebestari:

1. Hilwan Yudha Teruna – Universitas Riau
2. Heni Rahmawati – Sekolah Farmasi ITB
3. Keri Lestari – Universitas Padjajaran
4. Muslim Suardi – Universitas Andalas
5. Yuli Haryani – Universitas Riau
6. Ediati Sasmito – Universitas Gadjah Mada
7. Retno Sari – Univarsitas Airlangga
8. Melzi Octaviani – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
9. Fina Aryani – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
10. Syofyan – Universitas Andalas
11. Enda Mora – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
12. Ika Puspita Sari – Universitas Gadjah Mada
13. Rika Yulia – Universitas Surabaya
14. Sri Adi Sumiwi – Universitas Padjajaran
15. Rita Suhadi – Universitas Sanata Dharma
16. Rahma Dona – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
17. Emrizal - Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
18. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman – Univerasitas Gadjah Mada
19. Wahyu Utaminingrum – Universitas Muhammadiyah Purwokerto
20. Septi Muharni – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau
21. Saepudin – Universitas Islam Indonesia
22. Didik Setiawan – Universitas Muhammadiyah Purwokerto
23. Anita Lukman – Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

ISBN : 978-979-95108-4

KIMIA MEDISINAL, BIOLOGI MOLEKULER DAN BIOTEKNOLOGI (KM)..605

Validasi Metode Analisis Cemaran Logam Berat Kromium (Cr), Timbal (Pb), Dan Kadmium (Cd) Pada Kerang Hijau (*Perna viridis*) Dan Kerang Darah (*Tegillarca nodifera*) Dari Pantai Kenjeran Surabaya Secara *Inductively Coupled Plasma Spectrometry*.....606
Kusuma Hendrajaya, Ririn Sumiyani, Dea Navisha, Dini Kartika Putri 606

Identifikasi Gen Sitokrom P450 2A6 Alel *9 (CYP2A6*9) pada Subjek Uji Perokok Suku Thionghoa dan Papua Indonesia menggunakan Metode Polymerase Chain Reaction (PCR).....613
Patramurti,Christine [1*] Candaya, Evan Julian, [2] Prabowo, Dismas Adi [2].....613

Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Secara *In Silico* Senyawa 1-Benzil-3-benzoilurea dan Analognya Sebagai Antikanker Melalui Hambatan Reseptor BRAF Kinase.....621
Suhud, Farida [1]*IGA Satria Adi Mulyadarma [1] Siswandono[2].....621

Pemodelan Molekul, Sintesis dan Uji Sitotoksik *N*-(Fenilkarbamotioil)-4-Klorobenzamida Sebagai Kandidat Antikanker Payudara.....628
Kesuma, Dini[1]*, Siswandono[2], Purwanto, Bambang T[2], Rudyanto, Marcellino[3].....628

Aktivitas Antikanker Senyawa *N*-Etil-*N*-Feniltiourea secara *In Silico* dan *In Vitro* Pada Sel Kanker Payudara T47D dan Selektivitasnya pada Sel Normal Vero 636
Santosa, Harry[1*], Kesuma, Dini[1].....636

Metode Alternatif untuk Analisis Enalapril dalam Plasma selain *HPLC-MS-MS* melalui Derivatisasi dengan *1-Fluoro-2,4-Dinitrobenzen* (FDNB).....644
Ririn Sumiyani[1], Kusuma Hendrajaya [1] , Nathalia Gunawan Putri[2] dan Widya Kandisasmita Purwaningtyas Sugiharta[2].....644

Efek Sitotoksik dan Penghambatan Kinetika Proliferasi Ekstrak Etanol Kulit Batang Beringin Pencekik (*Ficus annulata*,BI) dan Epirubicin Sebagai Agen Ko-Kemoterapi Terhadap Sel Kanker Payudara T47D.....650
Siti Mulyanah[1], Elza Sundhani[1,2], Nunuk Aries Nurulita[1,3].....650

Skrining Virtual Senyawa – Senyawa dari 12 Tanaman Antimalaria sebagai Inhibitor Enzim *Dihidro folat Reduktase* (DHFR).....659
Titiek Martati[1*], Esti Mumpuni[2], Esti Mulatsari[2]dan Victor Christoper[3].....659

KONGRES XX & PERTEMUAN ILMIAH TAHUNAN
IKATAN APOTEKER INDONESIA 2018
ISBN : 978-979-95108-4

KIMIA MEDISINAL, BIOLOGI MOLEKULER DAN BIOTEKNOLOGI (KM)

KONGRES XX & PERTEMUAN ILMIAH TAHUNAN
IKATAN APOTEKER INDONESIA 2018
ISBN : 978-979-95108-4

Pemodelan Molekul, Sintesis dan Uji Sitotoksik *N*-(Fenilkarbamotioil)-4-Klorobenzamida Sebagai Kandidat Antikanker Payudara

Kesuma, Dini[1]*, Siswandono[2], Purwanto, Bambang T[2], Rudyanto, Marcellino[3]

[1]Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya 60293

[2]Bagian Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya 60286

[3]Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya 60286

Corresponding author : Dini Kesuma*, Email : dinikesuma@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : Jenis kanker yang menyebabkan kematian tertinggi pada perempuan Indonesia adalah kanker payudara. Tingginya prevalensi penyakit ini menjadi masalah yang serius dalam dunia kesehatan.

Tujuan: Untuk mendapatkan senyawa antikanker payudara baru turunan *N*-(fenilkarbamotioil)–benzamida, yaitu senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida, pada penelitian ini dilakukan pemodelan molekul, sintesis dan uji sitotoksik pada sel kanker payudara MCF-7. Modifikasi struktur senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida ini untuk meningkatkan aktivitas sitotoksik dengan mempertimbangkan faktor hidrofobik dan elektronik berdasarkan metode Topliss.

Metode: Dalam pemodelan molekul secara *in silico*, dilakukan melalui *docking* antara senyawa uji dengan Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) (PDB.1M17). Selanjutnya senyawa disintesis dari reaksi 4-klorobenzoil klorida dengan *N*-feniltiourea. Struktur molekul dikonfirmasi menggunakan FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR dan Spektroskopi Massa. Aktivitas antikanker diuji secara in vitro terhadap sel kanker payudara manusia (MCF-7) dengan menggunakan uji MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida).

Hasil: Hasil sintesis senyawa uji sesuai dengan analisis spektroskopi dan menunjukkan nilai RS (*Rerank Score*) serta aktivitas antikanker yang lebih baik dari senyawa pembanding Hidroksiurea. Nilai IC_{50} senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida : 0.53 mM delapan belas kali lebih aktif dari Hidroksiurea: 9.76 mM. Senyawa baru ini lebih sesuai dengan tempat pengikatan enzim daripada Hidroksiurea, sehingga dapat menjelaskan aktivitas penghambatan yang lebih baik, serta tidak toksik pada sel normal Vero.**Kesimpulan**: Senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida telah disintesis dan sangat potensial sebagai agen antikanker terhadap garis sel karsinoma payudara manusia (sel MCF-7).

Kata Kunci: *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida, antikanker payudara, sel MCF-7, *Docking*, EGFR.

PENDAHULUAN

Berdasarkan data GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) diketahui bahwa tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia dan sampai saat ini terus meningkat jumlah penderitanya.

ISBN : 978-979-95108-4

Jenis kanker yang menyebabkan kematian tertinggi pada perempuan Indonesia adalah kanker payudara. Tingginya prevalensi penyakit ini menjadi masalah yang serius dalam dunia kesehatan[1,2]. Tiourea adalah senyawa yang mengandung atom sulfur dan nitrogen yang struktur kimianya serupa dengan senyawa urea yang sudah digunakan saat ini sebagai antikanker, seperti hidroksiurea, nitrosourea dan 5-fluorouracil[3,4,5].

Telah dilaporkan adanya resistensi terhadap Hidroksiurea (HU) pada pasien trombositemia esensial[6,7]. Penggunaan Hidroksiurea secara klinik mulai berkurang, tetapi dalam penelitian biokimia dan pengembangan obat antikanker Hidroksiurea digunakan sebagai inhibitor replikasi DNA[8]. Data penelitian menunjukkan adanya aktivitas hidroksiurea yang belum maksimal karena bersifat hidrofilik dengan kemampuan penembusan membran yang kurang baik, sehingga diperlukan pengembangan obat antikanker baru turunan urea dan tiourea yang lebih bersifat lipofilik, penembusan membran lebih baik, sehingga aktivitasnya lebih poten[9,10,11,12]. Li[10] mensintesis senyawa turunan feniltiourea: *N-benzyl-N-(X-2-hydroxybenzyl)-N'-phenylthiourea* yangmempunyai aktivitas sitotoksik pada sel MCF-7 dengan mekanisme kerja menghambat EGFR serta HER-2. Nakisah[11] juga telah membuktikan bahwa senyawa *Carbonylthiourea* mempunyai aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7.

Pada penelitian ini disintesis senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida (4-Cl-BFKT), adanya subtituen 4-kloro akan meningkatkan sifat lipofilik dan elektronik senyawa, dibandingkan dengan senyawa induk *N*-(fenilkarbamotioil)-benzamida (BFKT), sehingga akan meningkatkan ikatan obat dan reseptor dan aktivitas akan meningkat [13,14,15]. Diawali dengan prediksi aktivitas dengan pemodelan molekul secara *in silico, docking* senyawa uji dengan EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) kode PDB:1M17. menggunakan program Molegro Virtual Docker (MVD)5.5[16]. Reseptor EGFR(1M17) dipilih karena sebagai ligan adalah Erlotinib[10], obat antikanker yang mekanisme kerjanya sebagai senyawa penghambat *EGFR Pathway*[5,17]. Senyawa uji disintesis dari *N*-fenilltiourea dengan 4-klorobenzoil klorida melalui reaksi substitusi nukleofilik asil[18,19]. dan diidentifikasi dengan spektroskopi IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR dan HRMS[20].

Aktivitas antikanker melalui uji sitotoksik dengan metode MTT *assay* secara *in vitro* pada sel kanker payudara MCF-7 dan sel normal Vero[21]. Hasil uji aktivitas antikanker akan diperoleh nilai IC_{50} dan dibandingkan dengan Hidroksiurea. Dari hasil penelitian ini diperoleh kandidat obat antikanker payudara baru turunan tiourea yang mempunyai aktivitas antikanker yang poten pada sel kanker payudara MCF-7.

BAHAN DAN METODE

Bahan dan Alat

Bahan

Bahan untuk sintesis meliputi: feniltiourea, 4-klorobenzoil klorida (Sigma Aldrich), Tetrahidrofuran (THF), trietilamin (TEA), aseton, etil asetat, *n*-heksana, kloroform, etanol dan Bahan untuk uji aktivitas: senyawa 4-CL BFKT dan HU, kultur sel MCF-7 dan Vero, media kultur DMEM dan M199, dapar fosfat salin (PBS), FBS (Fetal Bovine Serum), Tripsin, Penicillin-Streptomicin, Fungizon, DMSO, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida) 0,5 mg/mL, SDS 10% dalam HCl 0,01 N.

ISBN : 978-979-95108-4

Alat

Alat gelas untuk sintesis, Corning *Hot Plate* P351, Fisher-John Electrothermal Mel-Temp, Spektrofotometer Jasco FT-IR 5300, Spektrometer ^{1}H-NMR dan ^{13}C-NMR Agilent 500 MHz dengan sistem konsol DD2 pada frekuensi 500 MHz (^{1}H) dan 125 MHz (^{13}C), Spektrometer Massa Waters. Alat untuk uji sitotoksik: Inkubator CO_2 5%, LAF, mikropipet beserta *blue* dan *yellowtip*, tabung reaksi, vortex, *microplate 96 well, Conical tube,* mikroskop inverter, hemositometer, ELISA-*reader*. Pemodelan molekul: ChemBioDraw Ultra 15.0, Molegro Virtual Docker (MVD) 5.5.

Metode

Pemodelan Molekul

Prediksi aktivitas dengan pemodelan molekul secara *in silico, docking* senyawa uji dengan Reseptor EGFR kode PDB:1M17 dari Protein Data Bank (PDB) menggunakan program Molegro Virtual Docker (MVD) 5.5. Reseptor EGFR(1M17) dengan ligan Erlotinib[10]. Sebagai senyawa pembanding digunakan Hidroksiurea.

Sintesis Senyawa N-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida / (4-Cl-BFKT)

Pada labu alas bulat *N*-feniltiourea dicampur dengan tetrahidrofuran dan TEA. Ditambahkan larutan benzoil klorida dalam tetrahidrofuran ke dalam campuran tersebut di atas penangas es, sedikit demi sedikit melalui corong tetes, sambil diaduk dengan pengaduk magnetik. Campuran direfluks dan diaduk di atas penangas air. Reaksi dihentikan bila noda di KLT terbentuk noda tunggal. Setelah reaksi dihentikan, THF diuapkan pada rotavapor. Kemudian dilakukan rekristalisasi[22]. Identifikasi struktur senyawa menggunakan: IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR dan HRMS[20].

Uji Sitotoksisitas Metode MTT Assay

Sel MCF-7 dan M199 didistribusikan ke dalam 96 well plate, kemudian diinkubasi selama 24 jam dalam inkubator 5% CO_2. Selanjutnya, ditambahkan larutan uji, kontrol positif dan negatif dalam berbagai seri konsentrasi. Tiap konsentrasi dibuat replikasi 3 kali. Sumuran yang tidak mengandung sel, diisi media, sebagai kontrol media. Selanjutnya diinkubasi kembali 24 jam. Pada akhir inkubasi, tiap sumuran ditambah MTT kadar 0.5 mg/mL sebanyak 100 µl. Inkubasi dilanjutkan selama 3 jam, kemudian reaksi MTT dihentikan dengan menambahkan 100 µl SDS 10% dalam 0,01 N HCI untuk tiap lubang. Microplate dibungkus dengan kertas dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37^{0} C.

Sel yang hidup akan mengkonversikan MTT menjadi formazan yang berwarna biru tua. Serapan dibaca dengan Elisa Readerpada λ = 595 nm. Dengan analisis probit didapatkan nilai IC_{50} dari senyawa uji dan senyawa pembanding [21].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Interaksi reseptor EGFR (IM17) dengan ligan (senyawa 4-Cl-BFKT) pada *cavity* 1 ditunjukkan pada Gambar 1 yang diperoleh dari MVD 5.5. Nilai RS menggambarkan aktivitas obat secara *in silico*. Berdasarkan hasil uji *in silico* (Tabel 1) diperoleh nilai RS 4-Cl-BFKT : -77.1318, RS BFKT : -76.9757 dan RS HU : -38.4495. Semakin kecil nilai RS maka menunjukkan ikatan obat-reseptor yang dihasilkan semakin stabil, sehingga diprediksi aktivitasnya akan semakin besar[23]. Diprediksi aktivitas 4-Cl-BFKT lebih baik dari senyawa induk (BFKT) dan senyawa pembanding (HU).

ISBN : 978-979-95108-4

Jumlah dan jenis-jenis asam amino yang berikatan dengan senyawa 4-Cl-BFKT, BFKT dan HU terdapat pada Tabel 2 dan Gambar 2, yang diperoleh juga dari program MVD 5.5. Berdasarkan ikatan obat dengan asam amino, semakin banyak jumlah ikatan hidrogen dan ikatan sterik (Van der Waals dan Hidrofobik), diprediksi bahwa ikatan antara obat dan reseptor akan semakin stabil. Jumlah ikatan 4-Cl-BFKT dengan asam amino yang paling banyak (Tabel 2), diprediksi aktivitasnya lebih baik dari BFKT dan HU.

Mekanisme reaksi substitusi nukleofilik asil pada reaksi sintesis 4-Cl-BFKT terdapat pada Gambar 3. Senyawa baru *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida disintesis dari 4-klorobenzoil klorida dengan *N*-fenilltiourea dalam satu tahap. Senyawa hasil sintesis berupa kristal kuning muda kilap dan tidak larut dalam air. Struktur senyawa hasil sintesis diidentifikasi dengan spektroskopi IR, ^{1}H-NMR,^{13}C-NMR, HRMS dan hasil analisis struktur senyawa 4-Cl-BFKT terdapat pada Tabel 3.

Hasil uji sitotoksik senyawa 4-Cl-BFKT pada sel kanker MCF-7 dan sel normal Vero terdapat pada Tabel 4, Tabel 5 dan Tabel 6. Nilai IC_{50} senyawa 4-Cl-BFKT : 0.53 mM delapan belas kali lebih aktif dari HU: 9.76 mM dan tidak toksik pada sel normal Vero IC_{50}: 76.10 mM. Aktivitas antikanker senyawa 4-Cl-BFKT lebih poten dari senyawa HU secara *in silico* dan *in vitro* dan sebagai kandidat obat antikanker payudara baru.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa baru turunan *N*-(fenilkarbamotioil)–benzamida, yaitu senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)- 4- klorobenzamida menunjukkan aktivitas antikanker secara *in silico* dan *in vitro* lebih poten dari obat antikanker hidroksiurea. Nilai IC_{50}*N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida adalah 0,53 mM lebih aktif dari Hidroksiurea 9.76 mM. Diprediksi aktivitas senyawa baru ini bersifat sel target, karena mempunyai efek toksik pada sel kanker dan tidak toksik pada sel normal Vero (IC_{50} = 76.10 mM).

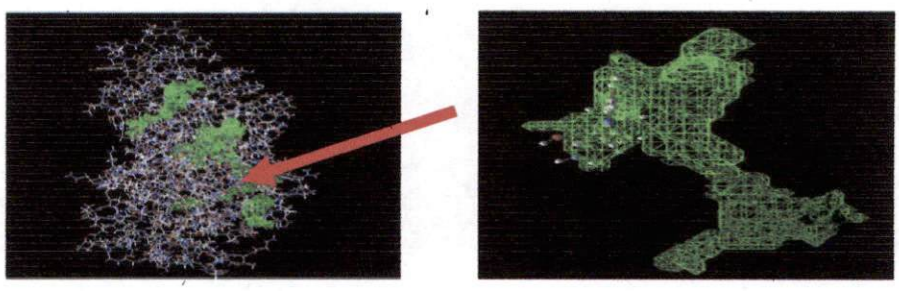
Senyawa *N*-(fenilkarbamotioil)-4-klorobenzamida telah disintesis dan sangat potensial sebagai agen antikanker terhadap garis sel karsinoma payudara manusia (sel MCF-7).

1. DAFTAR PUSTAKA

2. World Health Organization. Cancer. 2014. Diakses dari www.who.int pada 13 Maret 2017.
3. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin : Stop Kanker, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, (online). 2015 .(diakses 24-04-2017).
4. Bell, F.W., Cantrell, A.S., Hogberg, M., Jaskunas, S.R., Johansson, N.G., Jordan, C.L., et al. Phenethylthiazolethiourea (PETT) compounds, a new class of HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 1. Synthesis and basic structure-activity relationship studies of PETT analog, *Journal of Medicinal Chemistry*. 1995; 38(25) : 4929-4936.
5. Mutschler and Ernest. Dinamika Obat Farmakologi dan and Toksikologi, Bandung: ITB.1999.p. 56-62.
6. Avendano, C. and Menendes, J.C. Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier. 2015.p.15-19, 396-406.
7. Barosi, G., Besses, C., Birgegard, G., Briere, J., Cervantes, F., Finazzi, G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a concensus process by an international working group. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19*, 2009. p. 755-758.

ISBN : 978-979-95108-4

8. Tibes R, Mesa RA. Blood consult: resistant and progessive essential thrombocythemia. Blood 118 (2). 2001. p. 240-242.
9. Koc, A., Wheeler, L.J., Mathews, C.K., Merrill, G.F. "Hydroxyurea arrests DNA replication by a mechanism that preserves basal dNTP pools". *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279 (1).
10. Bielenica, A., Stefanska, J., Stepien, K., Napiorkowska, A., Augustynowicz-Kope, E., Sanna, G., et al. Synthesis, cytotoxicity and antimicrobial activity of thiourea derivatives incorporatin 3-(trifluoromethyl)phenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;101 : 111-125.
11. Li, H., Yan, Y., Shi, L., Zhou, C., Zhu, H. Synthesis and structure-activity relationships of N-benzyl-(X-2-hydroxybenzyl)-N'-phenylureas and thioureas as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010; 18 : 305-313.
12. Nakisah, Tan, J.W., dan Shukri, Y.M . Anti-Cancer Activities of Several Synthetic Carbonylthiourea Compounds on MCF-7 Cells, *UMTAS*, Malaysia. 2011.
13. Qing, S.D., Na, D.N., Ming, W.Y., Ying, H.W., Zhu, J.E., Xiang, C.S., et al. Synthesis and activity evaluation of phenylurea derivatives as potent antitumor agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009; 17 : 3873-3878.
14. Kar, A. Medicinal Chemistry, 4th ed. New Delhi: New Age International Ltd Publishers. 2007. p.794-810
15. Siswandono.Pengembangan Obat Baru. Surabaya: Airlangga University Press.2014
16. Topliss, J.G.Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design, *Journal of Medicinal Chemistry*. 1972; 15(10) : 1006-1009.
17. Manual Software Molegro Virtual Docker. 2011. Diakses http: //www.molegro/mvd-technology.php. pada 20 Desember 2015.
18. Tartarone A, Lazzari, C., Lerose, R., Conteduca, V., Improta, G., Zupa, A., et al. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors gefitinib/erlotinib and to ALK inhibitor crizotinib. *Lung Cancer*. 2013; 81(3) : 328-336.
19. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P.Organic Chemistry, 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2012. p. 279-289
20. McMurry, J.M., Fundamental of Organic Chemistry, 7th ed, Belmont : Brooks/Cole. 2011. p. 349
21. Pavia, D.L., Lampman, G.M., Kriz, G.S., James R., Vyvyan, J.R. Spectroscopy. 4th ed. Belmont: Brooks/Cole. 2009. p. 851-886
22. Cancer Chemoprevention Research Center Fakultas Farmasi UGM. Protokol.2008.diakses dari ccrc.farmasi.ugm.ac.id pada 30 Desember 2016.
23. Widiandani T, Arifianti L and Siswandono. Docking, Synthesis, and Cytotoxicity Test Human Breast Cancer Cell Line T47D of *N*-(Allylcarbamothioyl)benzamide, *International Journal of Pharmaceutical and Clinical*, 2016; 8(5) : 372-376.
24. Hinchliffe, A. Molecular Modelling for Begginners, 2nd ed., Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 2008.



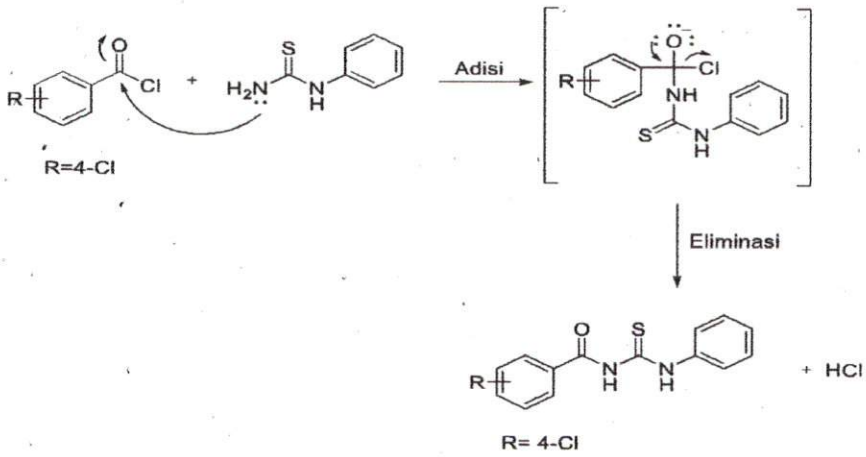
ISBN : 978-979-95108-4

(a) (b)

Gambar 1. Preparasi protein (a) Reseptor EGFR(1M17) (b) lubang terpilih (sesuai tanda panah) pada reseptor EGFR yaitu tempat ligan berinteraksi (*cavity* 1).

BFKT (b) 4-Cl-BFKT (c) HU

Gambar 2. Gambar 2D menunjukkan ikatan hidrogen (garis putus-putus biru) dan interaksi sterik (garis putus-putus merah) senyawa BFKT (a) 4-Cl-BFKT (b) HU (c) dengan asam amino di tempat pengikatan EGFR.



Gambar 3. Mekanisme reaksi pada sintesis 4-Cl-BFKT

ISBN : 978-979-95108-4

Tabel 1. Hasil perolehan nilai *docking* yaitu nilai *Rerank Score* (RS)

Senyawa	RS(kode PDB 1M17) (kkal/mol)
BFKT	-76.9757
4-Cl-BFKT	-77.1318
HU	-38.4495

Tabel 2. Asam-asam amino dan ikatan kimia yang terlibat pada proses interaksi senyawa BFKT, 4-Cl-BFKT dan HU dengan EGFR (1M17)

	Asam Amino			
Senyawa	**Val 702**	**Lys 721**	**Leu 764**	**Thr 766**
BFKT	-	-	-	6S
4-Cl-BFKT	1S	2S	1S	4S
HU	-	-	-	1H

Keterangan : H = ikatan Hidrogen dan S: ikatan Sterik (Van der Waals dan Hidrofobik)

Tabel 3. Spektra IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR dan HRMS Senyawa 4-Cl-BFKT

Konfirmasi	**Hasil**
Spektrum IR : ν (cm^{-1}) dalam pelet KBr	1667 (C=O amida) ; 1667 dan 1482 (C=C Aromatis); 3333 dan 1593 (NH *strech* amida sekunder); 1092 dan 831 (C=S)
Spektrum ^{1}H-NMR 500 MHz : δ (ppm) dalam pelarut DMSO-D6	δ 7.24 (t, J=7.2 Hz, 1H, Ar-H); δ 7.39 (t, J=7.2 Hz, 2H,Ar-H); δ 7.58 (d, J=8.4, 2H, Ar-H); δ 7.65 (d, J=7.2 Hz, 2H, Ar-H); δ 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H, Ar-H); δ 11.63 (s, 1H, O=C-N**H**-C=S); δ 12.47 (s, 1H, S=C-N**H**-Ar)
Spektrum ^{13}C-NMR 125 MHz : δ (ppm) dalam pelarut DMSO-D6	δ 124.87 (2C, Ar); δ 126.90 (2C, Ar); δ 126.90 (1C, Ar); δ 129.05 (2C, Ar); δ 129.22 (2C, Ar); δ 131.22 (1C, Ar); δ 131.57 (1C, Ar); δ 138.51 (1C, Ar); δ 167.78 (1C, C=O); δ 179.54 (1C, C=S)
Spektrum Massa (m/e) dalam pelarut DMSO-D6	HRMS (m/z) $C_{14}H_{10}N_2OSCl$ teramati untuk $(M-H)^-$ = 289.0204 dan terhitung = 289.0202. δ m/z = 0.0002 < 0.005.

ISBN : 978-979-95108-4

Tabel 4. Aktivitas Sitotoksik Senyawa 4-Cl-BFKT terhadap Sel Kanker MCF-7

Konsentrasi (µg/mL)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC_{50} (mM)
6.25	0.466	81	
12.50	0.459	80	
25	0.455	79	
50	0.428	73	**0.53**
100	0.361	57	
200	0.279	38	
Kontrol Sel	0.546	100	

Tabel 5. Aktivitas Sitotoksik Senyawa HU terhadap Sel Kanker MCF-7

Konsentrasi (µg/mL)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC_{50} (mM)
31.25	0.579	92	
62.5	0.564	89	
125	0.492	75	
250	0.489	74	**9.76**
500	0.380	53	
1000	0.345	46	
Kontrol Sel	0.618	100	

Tabel 6. Aktivitas Sitotoksik Senyawa 4-Cl-BFKT terhadap Sel Normal Vero

Konsentrasi (µg/mL)	Absorbansi	Sel Hidup (%)	IC_{50} (mM)
31.25	0.199	99	
62.5	0.199	99	
125	0.194	95	
250	0.190	92	**76.10**
500	0.190	92	
1000	0.183	86	
Kontrol Sel	0.200	100	