

## UJI *IN SILICO* AKTIVITAS ANALGESIK DAN TOKSISITAS MOLEKUL TURUNAN *N*-BENZOIL-*N'*-4-METOKSIFENILTIOUREA SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANALGESIK

### *IN SILICO TEST ACTIVITY ANALGESIC AND TOXICITY OF DERIVATIVES COMPOUNDS N-BENZOIL-N'-4-METOXYPHENYLTHIOUREA AS ANALGESIC DRUG CANDIDATE*

<sup>1</sup>Aulia Juwanti, <sup>2</sup>Bambang Tri Purwanto\*, <sup>3</sup>Hadi Poerwono

<sup>1,2,3</sup>Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

#### **Info Artikel**

*Sejarah Artikel :*

*Submitted: 2024-03-11*

*Accepted: 2024-12-04*

*Publish Online: 2024-12-28*

#### **Kata Kunci:**

Pemodelan molekul, *N*-  
(Benzoil)-*N'*-4-  
metoksifeniltiourea,  
Aktivitas Analgesik,  
Toksistas.

#### **Keywords:**

*Molecular modeling; N*-  
(Benzoyl)-*N'*-4-  
methoxyphenylthiourea;  
Analgesicactivity;  
Toxicity.

#### **Abstrak**

**Latar belakang :** *N*-benzoyl-*N'*-4-methoxyphenylthiourea dan generasi dipilih sebagai bahan kimia induk untuk perubahan struktural karena gugus farmakofornya hampir identik dengan asam mefenamat, yang memiliki sifat analgesik. **Tujuan :** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menemukan aktivitas analgesik dan toksistas dari 20 molekul *N*-benzoyl-*N'*-4-metoksifeniltiourea dan generasi sebagai kandidat obat analgesik yang potensial. Menghambat COX2, yang sangat penting untuk konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, adalah cara molekul *N*-benzoyl-*N'*-4-metoksifeniltiourea dan generasi bekerja sebagai analgesik. **Metode :** Perangkat lunak komputer lingkungan operasi molekuler (MOE) dapat digunakan untuk menentukan aktivitas biologisnya melalui pengujian *in silico*, dan alat pkCSM dapat digunakan untuk memperkirakan toksistas. Molekul tersebut didokkan dengan reseptor COX2 menggunakan kode PDB-5IKR dalam pengujian *in silico*. **Hasil :** Untuk melihat aksinya, nilai Skor (S) menggambarkan hasil docking. Molekul dengan nilai S yang rendah kemungkinan lebih aktif karena memiliki ikatan ligan-reseptor yang stabil. Berdasarkan hasil uji *in silico*, turunan *N*-benzoyl-*N'*-4-metoksifeniltiourea diperkirakan memiliki aktivitas yang lebih tinggi daripada asam mefenamat dan toksistas yang relatif rendah. **Kesimpulan :** Karena *N*-Ethoxybenzoyl-*N'*-4-methoxyphenylthiourea diharapkan memiliki efek analgesik yang lebih kuat, zat ini dipilih untuk sintesis dan penelitian tambahan.

#### **Abstract**

**Background:** Zat kimia *N*-benzoyl-*N'*-4-methoxyphenylthiourea cocok untuk digunakan sebagai molekul induk untuk pengembangan di masa mendatang melalui perubahan struktural karena memiliki gugus farmakofor yang sama dengan asam mefenamat, yang memiliki tindakan analgesik. **Objective:** Sebagai obat analgesik yang potensial, penelitian ini berupaya memperkirakan toksistas dan kemanjuran analgesik dari dua puluh zat kimia turunan *N*-benzoyl-*N'*-4-metoksifeniltiourea. Turunan *N*-(benzoyl)-*N'*-4-metoksifeniltiourea bekerja sebagai analgesik dengan cara memblokir COX2, yang sangat penting untuk produksi prostaglandin dari asam arakidonat. **Method:** *In silico* testing and molecular modeling through the operational environment (MOE) software can be used to predict biological activities, while the pkCSM tool can be used to predict toxicity. The molecules whose activity is anticipated to be docked with the target receptor COX2, PDB ID-5IKR, are tested *in silico*. **Results:** Score (S) is the value that describes the bond energy obtained from the docking process. A small S value indicates that a chemical has a stable ligand-receptor connection and is expected to have high activity. According to the results of the *in silico* test, the *N*-benzoyl-*N'*-4-methoxyphenylthiourea derivative is expected to have a high level of activity compared to mefenamic acid and a relatively low toxicity. In conclusion, *N*-(Ethoxybenzoyl)-*N'*-4-methoxyphenylthiourea was chosen for synthesis and further development due to its anticipated significant analgesic activity.

---

## PENDAHULUAN

Menciptakan desain obat merupakan salah satu cara untuk mengembangkan suatu obat. Dengan mengubah strukturnya, desain obat menciptakan obat atau zat kimia baru dengan aksi yang lebih kuat dan toksisitas yang lebih rendah. Tahapan yang terlibat dalam modifikasi struktur adalah mensintesis satu atau lebih turunan molekul induk, menentukan strukturnya, dan menguji aktivitas biologisnya (Siswandono, 2014). Modifikasi struktur suatu molekul akan mengubah karakteristik fisikokimianya, seperti kualitas sterik, elektronik, dan lipofiliknya. Aktivitas biologis suatu zat dapat berubah sebagai respons terhadap perubahan karakteristik fisikokimianya (Hardjono, 2012; Hardjono et al., 2016).

Memprediksi karakteristik fisikokimia, aktivitas biologis, dan toksisitas obat yang akan disintesis diperlukan sebelum memulai tahap modifikasi struktural sintesis. Pemodelan molekuler adalah pendekatan yang sering dikembangkan (Schlick, 2010). Biasanya disebut sebagai uji *in silico*, pemodelan molekuler memainkan peran penting dalam kimia medis dengan mengidentifikasi dan memaksimalkan molekul bioaktif selama proses pengembangan obat (Hinchliffe, 2008; Siswandono, 2016).

Uji *in silico* dilakukan dengan cara menggabungkan zat kimia yang aktivitasnya diantisipasi untuk diprediksi terhadap reseptor target yang dipilih. Kombinasi adalah proses mengintegrasikan ligan kecil ke dalam molekul protein besar yang ditemukan dalam sel target (Jensen, 2007). Uji *in silico* dapat menghasilkan nilai dalam bentuk Skor (S) atau energi pengikatan. Jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor disebut energi ikatan. Semakin stabil ikatan, semakin rendah energi ikatan yang diperoleh. Dapat disimpulkan bahwa aktivitas ligan akan meningkat seiring dengan kestabilan interaksinya dengan reseptor (Hardjono, 2012).

Masalah yang umum dan penting bagi kesehatan global adalah nyeri. Menurut data, prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Menurut perkiraan, satu dari lima orang mengalami nyeri, dan satu dari sepuluh orang dewasa menerima diagnosis nyeri kronis setiap tahun. Menurut statistik, lebih dari 61% pria dan 54% wanita di Inggris menderita nyeri kronis yang parah. Kanker, osteoarthritis dan rheumatoid, gangguan pascaoperasi dan traumatis, serta masalah tulang belakang merupakan penyebab utama nyeri (Goldberg & McGee, 2011).

Menurut Budiati dkk. (2010), penelitian sebelumnya telah menunjukkan sifat analgesik dari molekul turunan tiourea, khususnya 4-Nitrobenzoylthiourea dan 4-Chlorobenzoylthiourea. Razak dkk. (2022) kemudian menunjukkan bahwa molekul yang berasal dari tiourea, seperti 1-Allyl-3-(4-tercier-butylbenzoyl)thiourea, juga menunjukkan khasiat analgesik yang baik.

Untuk mengantisipasi efektivitas analgesik terhadap enzim COX-2, 20 molekul turunan N-benzoil-N'-4-metoksifeniltiourea dikenakan uji *in silico*. Nilai S untuk N-benzoil-N'-4-metoksifeniltiourea dan generasi merupakan hasil uji *in silico*. Molekul turunan N-benzoil-N'-4-metoksifeniltiourea dengan nilai S terendah atau yang diantisipasi memiliki efek analgesik paling besar akan dipilih dari semua hasil nilai S. Kode PDB-IDE untuk reseptor target dalam uji *in silico* adalah 5IKR, dan merupakan COX-2 (Okamoto dkk., 2015). Konstituen utama, turunan benzoil klorida, secara teoritis dapat digunakan dalam sintesis untuk menghasilkan molekul kimia turunan N-benzoil-N'-4-metoksifeniltiourea dengan bereaksi dengan 4-metoksifeniltiourea. Molekul turunan N-benzoil-N'-4-metoksifeniltiourea dipilih untuk penelitian ini berdasarkan pasokan bahan molekul turunan benzoil klorida di pasaran, yang selanjutnya akan mempermudah

---

proses sintesis.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Perangkat lunak yang digunakan adalah Discovery Studio 2021 dan MOE 2022.02 untuk lisensi akademis (K22CCG679). Dari segi perangkat keras, laptop ACER yang menjalankan Windows 11 Pro 64-bit (MOE 2022 dan Discovery Studio 2021).

### **Metode**

#### **Pengunduhan target protein (target reseptor COX)**

Karena menyerupai ligan alami asam mefenamat, target protein dalam penelitian ini menggunakan reseptor COX2 dengan kode PDB-ID 5IKR. Situs web bank data protein (<http://www.rcsb.org>) menyediakan struktur molekul reseptor COX2 untuk diunduh. Dalam proses interaksi antara ligan dan reseptor, gugus urea -NHCONH- berfungsi sebagai farmakofor. Molekul turunan N-benzoil-N'-4-metoksifeniltiourea memiliki gugus serupa, -NHCSNH-, yang juga dimaksudkan untuk digunakan sebagai farmakofor (Dai et al., 2008; Curtin et al., 2012, Okamoto et al., 2015).

#### **Prediksi aktivitas (*Docking* molekul)**

Program Chem Bio Draw Ultra versi 14 digunakan untuk menggabungkan molekul kimia N-benzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea dan dua puluh molekul generasi dengan molekul referensi asam mefenamat. Struktur 3D kemudian dibuat dengan menyalin gambar struktur molekul 2D menggunakan program Chem Bio 3D Ultra versi 14. Energi terendah kemudian dihitung dan disimpan sebagai mol2 {SYBYL2(\*.mol2)}. Langkah selanjutnya melibatkan penggunaan perangkat lunak Molecular Operating Environment (MOE) dan kode PDB-IDE 5IKR untuk berlabuh ke target reseptor COX2. Nilai Skor (S) mewakili hasil. S menunjukkan energi yang dibutuhkan ligan dan reseptor untuk terlibat (Okamoto et al., 2015; Siswandono, 2016).

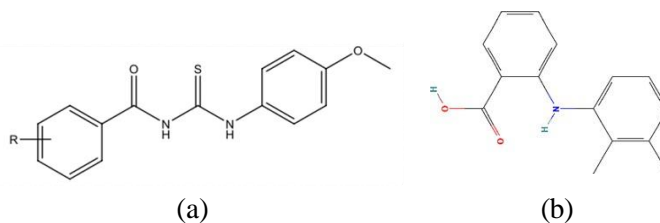
#### **Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa**

Massa molekul (BM), koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah rotasi ikatan interatomik (Torsi), akseptor ikatan hidrogen (HBA), donor ikatan hidrogen (HBD), dan aktivitas permukaan polar (PSA) adalah contoh variabel fisikokimia yang dapat diprediksi menggunakan perangkat lunak alat daring pkCSM. Program daring pkCSM digunakan untuk memperkirakan toksisitas molekul yang merupakan turunan dari N-(Benzoil)-N'-4-metoksifeniltiourea (Pires et al., 2015, Hassan et al., 2017; Saeed, et al., 2017). Menggunakan alat Chem Bio Draw Ultra Versi 14, dua puluh molekul turunan N-benzoil-N'-4-metoksifeniltiourea dan bahan kimia referensi asam mefenamat diubah menjadi struktur molekul 2D, Untuk mengembangkan struktur 3D, terus salin menggunakan aplikasi Chem Bio 3D Ultra versi 14, lalu simpan sebagai file \*.sdf atau \*.pdb. Selain itu, 20 molekul N-(Benzoil)-N'-4-metoksifeniltiourea dan turunannya, serta molekul analog asam mefenamat, diterjemahkan menggunakan format Penerjemah Daring SMILES

(<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>). Perangkat lunak berbasis web pkCSM kemudian digunakan untuk mengurai format SMILES guna memperkirakan konsekuensi toksisitas molekul tersebut. Selanjutnya, memperkirakan toksisitas oral (LD50) (Ruswanto et al., 2017).

## HASIL PENELITIAN

Gambar struktur kimia molekul *N*-benzoil-*N'*-4-metoksifeniltiourea dan generasi terhadap molekul pembanding dapat dilihat pada gambar 1 dan tabel 1.



**Gambar 1.** *N*-benzoil-*N'*-4-metoksifeniltiourea dan generasi (a), Asam mefenamat (b)

**Tabel 1. Struktur kimia molekul molekul *N*-benzoil-*N'*-4-metoksifeniltiourea dan turunannya**

No. Senyawa	Posisi	R	Nama Senyawa
1.	4	H	4-Metoksifeniltiourea yang terbenzoylasi pada nitrogen N
2.	2	CH <sub>3</sub>	2-Metilbenzoil- <i>N'</i> -4-metoksifeniltiourea
3.	3	CH <sub>3</sub>	3-Metilbenzoil- <i>N'</i> -4-metoksifeniltiourea
4.	4	CH <sub>3</sub>	4-Metilbenzoil- <i>N'</i> -4-metoksifeniltiourea
5.	3,4	2 CH <sub>3</sub>	<i>N</i> -(3,4-Dimethylbenzoil)- <i>N'</i> -4-methoxyphenylthiourea
6.	4	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>N</i> -(4-Ethylbenzoil)- <i>N'</i> -4-methoxyphenylthiourea
7.	4	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Amida dari asam 4-tert-butylbenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
8.	4	OCH <sub>3</sub>	Amida dari asam 4-metoksibenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
9.	4	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Amida dari asam 4-etoksibenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
10.	4	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Amida dari asam 4-propoksibenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
11.	2	Cl	Amida dari asam 2-klorobenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
12.	3	Cl	Amida dari asam 3-klorobenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
13.	4	Cl	Amida dari asam 4-klorobenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
14.	3,4	2 Cl	Amida dari asam 3,4-diklorobenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
15.	3,5	2 Cl	Amida dari asam 3,5-diklorobenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
16.	4	Br	Amida dari asam 4-bromobenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
17.	4	F	Amida dari asam 4-fluorobenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
18.	4	CF <sub>3</sub>	Amida dari asam 4-trifluorometilbenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
19.	3,4	2 CF <sub>3</sub>	Amida dari asam 3,4-di-trifluorometilbenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
20.	3,5	2 CF <sub>3</sub>	Amida dari asam 3,5-di-trifluorometilbenzoat yang terikat pada nitrogen pertama dan 4-metoksifeniltiourea pada nitrogen kedua.
21.		Molekul Pembanding	Asam mefenamat

## a. Prediksi Sifat Fisikokimia

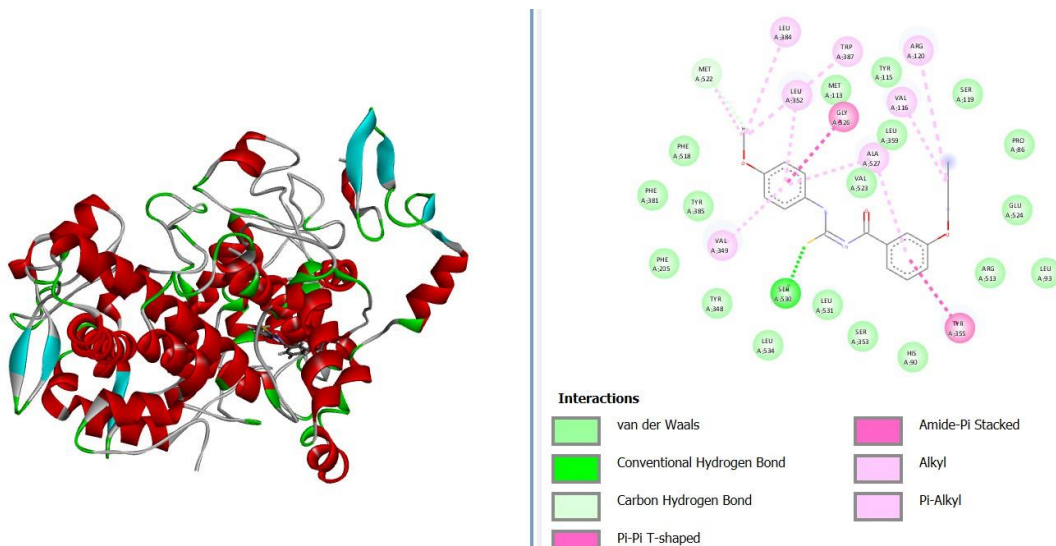
Tabel 2. Hasil parameter sifat fisikokimia molekul *N*-benzoil-*N'*-4-metoksifeniltiourea dan generasi dengan pkC SM *online tool*.

No. Senyawa	BM	LogP	Torsion	HBA	HBD	PSA (Å <sup>2</sup> )	Persyaratan Hukum 5 Lipinski
1.	286.356	2.822	3	3	2	122.317	Ya
2.	300.383	3.130	3	3	2	128.682	Ya
3.	300.383	3.130	3	3	2	128.682	Ya
4.	300.383	3.130	3	3	2	128.682	Ya
5.	314.410	3.438	3	3	2	135.047	Ya
6.	314.410	3.384	4	3	2	135.047	Ya
7.	328.437	3.945	4	3	2	141.412	Ya
8.	316.382	2.830	4	4	2	133.795	Ya
9.	328.393	3.024	4	4	2	139.208	Ya
10.	356.447	3.804	6	4	2	151.938	Tidak
11.	320.801	3.475	3	3	2	132.620	Ya
12.	355.246	4.128	3	3	2	142.923	Ya
13.	320.801	3.475	3	3	2	132.620	Ya
14.	320.801	3.475	3	3	2	132.620	Ya
15.	355.246	4.128	3	3	2	142.923	Ya
16.	365.252	3.584	3	3	2	136.184	Ya
17.	304.346	2.961	3	3	2	126.482	Ya
18.	354.353	3.840	3	3	2	141.178	Ya
19.	422.350	4.859	3	3	2	160.040	Ya
20.	422.350	4.859	3	3	2	160.040	Ya
21.	261.708	4.090	3	2	2	110.027	Ya

b. Prediksi *in silico* aktivitas dan toksisitasTabel 3. Prediksi *in silico* aktivitas dan toksisitas analgesik terhadap reseptor 5IKR

No. Senyawa	Score*	Ames Toxicity**	Hepatotoxicity**	LD <sub>50</sub> Acute(mol/kg)***	Skin Sensitisation**
1.	-6.5554	Tidak	Tidak	2.103	Tidak
2.	-6.6380	Tidak	Tidak	2.153	Tidak
3.	-7.0893	Tidak	Tidak	2.129	Tidak
4.	-6.7940	Tidak	Tidak	2.129	Tidak
5.	-7.3918	Tidak	Tidak	2.200	Tidak
6.	-7.4001	Tidak	Tidak	2.227	Tidak
7.	-6.7842	Tidak	Tidak	2.321	Tidak

8.	-7.5677	Tidak	Tidak	2.145	Tidak
9.	-7.9830	Tidak	Tidak	2.117	Tidak
10.	-7.0825	Tidak	Ya	2.303	Tidak
11.	-6.6440	Tidak	Tidak	2.168	Tidak
12.	-7.0825	Tidak	Tidak	2.175	Tidak
13.	-6.7954	Tidak	Tidak	2.144	Tidak
14.	-6.6236	Tidak	Tidak	2.179	Tidak
15.	-6.8671	Tidak	Tidak	2.224	Tidak
16.	-6.8699	Tidak	Tidak	2.171	Tidak
17.	-7.4793	Tidak	Tidak	2.092	Tidak
18.	-7.1708	Tidak	Tidak	2.228	Tidak
19.	-6.5926	Tidak	Tidak	2.248	Tidak
20.	-6.8248	Tidak	Tidak	2.202	Tidak
21.	-7.2927	Tidak	Tidak	2.611	Tidak



**Gambar 2.** Hasil interaksi molekul *N*-(4-Etoksibenzoil)-*N'*-4-metoksifeniltiourea dengan target reseptor 5IKR

**Tabel 4.** Hasil *docking* interaksi molekul *N*-(4-Etoksibenzoil)-*N'*-4-metoksifeniltiourea dengan target reseptor 5IKR

Interaksi	Tipe Ikatan
SER530	Ikatan Hidrogen Konvensional
Tyr355 ; Gly526	Pi-Pi Berbentuk T, Pi-Amida
Val349 ; Leu352, Arg120	Alkil, Pi-Alkil
Met522	Ikatan Karbon Hidrogen
Met113, Tyr115, Leu359, Val523	Ikatan Van der Waals

---

**PEMBAHASAN****Prediksi Sifat Fisikokimia**

Tabel 2 mencantumkan molekul referensi dan turunan N-benzoyl-N'-4-metoksifeniltiourea yang dapat digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia secara siliko. Pada tahun 1971, 2.245 obat dari basis data Indeks Obat Dunia diperiksa oleh Lipinski dkk. Jika berat molekul molekul lebih dari 500 dan permeabilitasnya rendah, hasilnya menunjukkan bahwa molekul tersebut akan sulit diserap. Lebih jauh lagi, koefisien partisi oktanol/air (log P) memiliki nilai log lebih besar dari +5, jumlah gugus O-H dan N-H menunjukkan bahwa ikatan donor -H (HBD) lebih besar dari 5, dan jumlah atom O dan N menunjukkan bahwa ikatan akseptor -H (HBA) lebih besar dari 10. Karena setiap nilai merupakan kelipatan lima, hasil dari parameter ini disebut sebagai lima hukum Lipinski. Kecuali molekul N-4-Propoxybenzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea, semua molekul N-benzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea dan generasi memenuhi ketentuan hukum kelima Lipinski, menurut hasil analisis pada Tabel 2.

**Prediksi Uji Aktivitas *in silico* dan Toksisitas**

Tabel 3 menampilkan hasil yang diharapkan dari uji *in silico* molekul kimia N-benzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea dan generasi dengan reseptor target 5IKR, kode PDB-ID 5IKR. N-benzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea dan generasi memiliki nilai Skor (S) yang berkisar antara -6,5554 hingga -7,9830 kkal/mol, yang dapat digunakan untuk memperkirakan aktivitas molekul berdasarkan hasil yang ditunjukkan pada Tabel 3. Molekul induk, N-benzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea, memiliki nilai Skor yang lebih tinggi daripada semua zat yang diperiksa. Nilai S dari setiap zat kimia yang diperiksa lebih besar daripada nilai S zat referensi, asam mefenamat. Molekul no. 5, 6, 8, 9, dan 17 memiliki nilai S yang lebih tinggi daripada molekul referensi, yaitu -7,2927 kkal/mol.

Uji Toksisitas Ames, yang sering digunakan untuk mengidentifikasi kemampuan suatu molekul untuk menyebabkan mutagenesis pada bakteri, dapat digunakan untuk memprediksi toksisitas suatu senyawa. Hasil uji yang positif menunjukkan bahwa zat tersebut bersifat mutagenik, artinya zat tersebut berpotensi menyebabkan kanker. Semua molekul N-benzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea, serta generasi dan molekul pembandingnya, diperkirakan tidak memiliki efek mutagenik, menurut data tabel 3. Selain itu, tabel 3 menunjukkan bahwa bahan kimia tersebut tidak mengakibatkan sensitisasi kulit. Untuk molekul N-benzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea dan turunannya, alat daring Protox berbasis Sistem Harmonisasi Global (GHS) digunakan untuk mengklasifikasikan toksisitas kimia dan menentukan toksisitas oral pada hewan pengerat (LD50) dengan menggunakan pengujian *in silico*. Nilai LD50 suatu molekul adalah jumlah yang dapat menyebabkan kematian 50% dari kelompok hewan percobaan. Seperti yang ditunjukkan dalam tabel 3, semua molekul N-benzoyl-N'-4-metoksifeniltiourea dan generasi diklasifikasikan sebagai molekul yang memiliki efek toksisitas akut minor dan diperkirakan memiliki nilai LD50 pada hewan pengerat berkisar antara 2117 hingga 2661 mg/kg. Tabulasi kelas toksisitas Hodge dan Sterner (1949) menempatkannya dalam kelas toksisitas 3, yang menunjukkan bahwa toksisitasnya agak rendah, pada dosis ini.

N-4-Ethoxybenzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea (nilai S = -7,9830), yang tidak memiliki efek hepatotoksik atau efek toksik lainnya, dipilih sebagai molekul nomor 9 untuk menentukan molekul mana yang diharapkan memiliki aksi analgesik terkuat dan tidak beracun.

N-4-Ethoxybenzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea adalah zat yang dipilih untuk disintesis. Gambar 2 menunjukkan interaksi antara turunan N-4-Ethoxybenzoyl-N'-4-

---

methoxyphenylthiourea dan kode target reseptor COX2 PDB-IDE 5IKR.

Nilai *S* pada tabel 3 menunjukkan bahwa ikatan antara N-4-etoksibenzoil-N'-4-metoksifeniltiourea dan target reseptor COX-2 lebih stabil daripada ikatan obat induk, N-benzoil-N'-4-metoksifeniltiourea, menurut hasil yang diperoleh. Selain itu, terdapat ikatan sterik dan hidrogen antara asam amino Val349, Leu352, dan Arg120, serta SER530. Karena zat kimia yang diteliti memiliki interaksi sterik dengan asam amino Tyr355, Val349, Leu352, dan Trp387 serta ikatan hidrogen dengan asam amino Tyr385, Ser530, zat kimia tersebut mungkin memiliki aktivitas analgesik yang lebih besar daripada obat referensi.

### SIMPULAN

Molekul N-4-Ethoxybenzoyl-N'-4-methoxyphenylthiourea diprediksi memiliki aktivitas tertinggi dan tidak mempunyai efek toksik maupun hepatotoksik, sehingga layak untuk disintesis dan dikembangkan dengan uji aktivitas *in vitro* dan *in vivo* berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dari pemodelan molekuler.

### SARAN

Masukan yang diberikan disesuaikan dengan hasil penelitian yang sifatnya rekomendasi untuk penelitian selanjutnya.

### REFERENSI

- Budiati, T., Suzana & Surdijati, S. 2010. Synthesis, Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Substituted Benzoylthioureas. *Majalah Farmasi Indonesia*. 21; pp. 68-76.
- Curtin, M.L., Frey, R.R., Heyman, H.R., Soni, N.B., Marcotte, P.A., Pease, L.J., Glaser, K.B., Magoc, T.J., Tapang, P., Albert, D.H., Osterling, D.J., Olson, A.M., Bouska, J.J., Guan, Z., Preusser, L.C., Polakowski, J.S., Stewart, K.D., Tse, C., Davidsen, S.K., Michaelides, M.R., 2012. Thienopyridine ureas as dual inhibitors of the VEGF and Aurora kinase families. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, pp. 3208-3212.
- Dai, Y., Hartandi, K., Soni, N.B., Pease, L.J., Reuter, D.R., Olson, A.M., Osterling, D.J., Doktor, S.Z., Albert, D.H., Bouska, J.J., Glaser, K.B., Marcotte, P.A., Stewart, K.D., Davidsen, S.K., and Michaelides, M.R., 2008. Identification of aminopyrazolo-pyridine ureas as potent VEGFR-PDGFR multitargeted kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, pp. 386-390.
- Goldberg, D.S., & McGee, S.J. 2011. Pain As A Global Public Health Priority. *BMC Public Health*.
- Hardjono, S., 2012. Modifikasi Struktur 1-(Benzoiloksi)urea dan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Sitotoksiknya. *Disertasi*. Program Pasca Sarjana, Universitas Airlangga. Surabaya.
- Hardjono, S., Siswandono, Purwanto, Darmanto, W., 2016. Quantitative Structure-Cytotoxic Activity Relationship 1-(Benzoyloxy)urea And Its Derivative. *Current Drug Discovery Technollogy*, Vol. 13, No.2, pp. 101-108.

- Hinchliffe, A., 2008. *Molecular Modeling for Beginners* 2<sup>nd</sup> ed. Chichester: John Wiley and Sons Ltd.
- Hodge, H.C. and Sterner, J.H., 1949, Tabulation of Toxicity Classes, *Journal American Industrial Hygiene Association Quarterly*, Vol. 10, Issue 4, pp. 93-96. Published online: 09 Jan 2008.
- Jensen, F., 2007. *Introduction to Computational Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed, Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, F.J., 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery*. Reviews, 23, 3-25.
- Okamoto K., Kawada, M.I., Jestel A., Konig K., Funahashi Y., Matsushima T., Tsuruoka A., Inaoue A., and Matsui J., 2015. Distinct Binding Mode of Multikinase Inhibitor Lenvatinib Revealed by Biochemical Characterization. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 6, pp. 89 -94.
- Ruswanto, Siswandono, Richa, M., Tita, N., Tresna, L., 2017. Molecular Docking of 1- Benzoyl-3-methylthiourea as Anti Cancer Candidate and Its Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. Vol. 9(5), pp. 680-684.
- Siswandono, 2014. *Pengembangan Obat Baru* 1<sup>nd</sup> ed. Surabaya : Airlangga University Press.
- Siswandono, 2016. *Kimia Medisinal I* 2<sup>nd</sup> Ed, Surabaya: Airlangga University Press