

DESAIN DAN STUDI INTERAKSI SENYAWA KOMPLEKS COBALT (II)-(1-BENZOYL-3-METHYL THIOUREAS) DENGAN DNA SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER

Ruswanto Ruswanto^{1*}, Richa Mardianingrum², Fahmi Muhamad Naser¹

¹ Prodi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya

² Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Perjuangan, Tasikmalaya

*Email: ruswanto@universitas-bth.ac.id

Received: 03/05/2023, Revised: 27/06/2023, Accepted: 10/07/2023, Published: 31/08/2023

ABSTRAK

Kompleks logam Cobalt (II) dengan ligan turunan tiourea telah banyak diteliti dan dipelajari dalam pengembangan obat anti kanker. Tujuan penelitian adalah untuk menemukan kandidat antikanker yang lebih poten dari senyawa Cobalt (II)-tiourea dengan cara mempelajari interaksi pada DNA Dodecamer. Metode yang digunakan adalah simulasi docking dan prediksi farmakokinetik dan toksisitas. Dua senyawa Cobalt (II)-tiourea yaitu senyawa *Bis-[3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea] Cobalt (III)* dan *Bis-[1-(4-heptylbenzoyl)-3-methylthiourea] Cobalt (III)* yang diprediksi sebagai kandidat antikanker melalui interaksi dengan DNA Dodecamer.

Kata kunci : Cobalt (II), DNA Dodecamer, docking, tiourea.

ABSTRACT

A The cobalt (II) metal complexes with thiourea-derived ligands have been extensively researched and studied in the development of anti-cancer drugs. The aim of the research was to find a more potent anticancer candidate than Cobalt(II)-thiourea by studying the interactions on Dodecamer DNA. The method used is docking simulation and pharmacokinetics and toxicity prediction. Two Cobalt (II)-thiourea compounds, namely Bis-[3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea] Cobalt (III) and Bis-[1-(4-heptylbenzoyl)-3-methylthiourea] Cobalt (III) compounds which are predicted as an anticancer candidate through interaction with DNA Dodecamer.

Keywords: Cobalt (II), DNA Dodecamer, docking, thiourea.

PENDAHULUAN

Agen kemoterapi yang dikenal sebagai obat antikanker digunakan untuk mengobati tumor kanker. Obat sitotoksik, sitostatik, dan antineoplastik adalah istilah yang sering

digunakan untuk menggambarkan obat antikanker. Ketidakteraturan jaringan yang tidak mengancam jiwa disebut sebagai tumor pada umumnya. Tumor berkembang sebagai akibat dari kelainan pada biosintesis

sel, termasuk penambahan dan integrasi materi genetik virus ke dalam gen, kesalahan dalam urutan DNA karena dipotong, diganti, atau disusun ulang, dan modifikasi ekspresi genetik (Farrell, 1999). Tumor yang membahayakan (*malignant tumor*) disebut sebagai kanker, sedangkan penyebab kanker disebut karsinogen (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Banyak obat antikanker bekerja dengan cara mempengaruhi metabolisme asam nukleat, terutama DNA, atau biosintesis protein. Kelompok pengalkilasi contohnya adalah kompleks *cis*-diaminadikloro platina(II) [PtCl₂(NH₃)₂] atau yang dikenal sebagai *cisplatin*, diduga sebagai obat antikanker yang pertama (Effendy, 2007).

Salah satu senyawa yang digunakan dalam pengembangan obat adalah thiourea. Turunan tiourea mempunyai aktivitas sebagai analgesik, antibiotik, antimalaria, anti kanker, dan anti tuberculosis.

Tiourea banyak digunakan dalam penemuan obat baru untuk anti kanker dan anti tumor, antibakteri, antimikroba dan anti-tuberculosis, penghambat hidrolase epoksida terlarut dan juga sebagai antivirus. (Upadhayaya et al., 2009; Vega-Pérez et al., 2012; North et al., 2013; Bielenica et al., 2015; Schwartz et al., 2015; Binzet et al.,

2018; Burmistrov et al., 2018; Lan et al., 2018; Pingaew et al., 2018).

Keterbatasan senyawa tiourea terdapat kekurangannya pada kestabilan, fisiko kimia, peningkatan aktivitas dan bioavailabilitas. Salah satu cara yang digunakan untuk memperbaiki keterbatasannya adalah dengan dibentuk menjadi senyawa kompleks, salah satunya dengan logam cobalt (II). Kompleks Co(II) telah mendapatkan aplikasi yang lebih signifikan di bidang biologi (Shahabadi et al., 2010; Hettich dan Schneider, 1997; Dixon dkk., 1996; Peng et al., 2007).

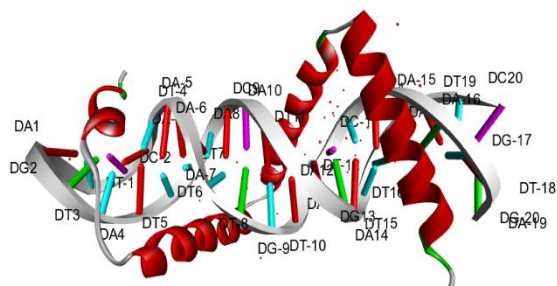
Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan pengujian antikanker dari 14 senyawa turunan 1-benzoyl-3-methylthiourea dan dilihat interaksinya dengan reseptor ribonukleotida reduktase. Hasilnya diperoleh bahwa semua senyawa turunan 1-benzoyl-3-methylthiourea memiliki energi ikat yang lebih rendah dibanding hidroksiurea (pembanding). Selain itu terdapat 6 senyawa turunan 1-benzyl-3-methylthiourea memiliki toksisitas yang rendah, sehingga senyawa turunan 1-benzoyl-3-methylthiourea dapat berpotensi sebagai kandidat antikanker (Ruswanto et al., 2017). Untuk meningkatkan sifat farmakokinetik dan aktivitasnya terutama melalui interaksi dengan DNA maka pada

penelitian ini turunan tiourea dikompleks dengan Cobalt (III) dan melakukan uji interaksinya pada DNA untuk pengembangannya sebagai kandidat antikanker. Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk mendapatkan senyawa kompleks logam dari turunan 1-benzoil-3-metil tiourea yang selektif, efektif dan aman dalam penanganan penyakit kanker melalui interaksinya dengan DNA.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu berupa perangkat keras dan lunak komputer. Perangkat tersebut berupa personal komputer dengan spesifikasi Acer E1-471 dengan spesifikasi intel core i3-2348M, 2,3 GHz, 3 MB dan perangkat lunak seperti ChemDraw, *AutodockTool*, MMV, pKCSM, Desmond dan beberapa aplikasi berbasis server.



Gambar 1. Struktur kristal DNA (Drew et al., 1981)

Bahan untuk studi molekuler docking yang digunakan dalam penelitian ini yaitu

struktur kristal DNA (kode pdb: 1BNA.pdb) yang didownload (<https://www.rcsb.org/structure/1BNA>) (terlihat pada **Gambar 1**) dan senyawa-senyawa kompleks) yang didesain.

Jalannya Penelitian

1. Simulasi Docking

Proses *docking* dilakukan menggunakan *software AutodockTools-1.5.6* antara ligan kompleks *Co (III)-(1-benzoyl)-3-Methylthiourea* dengan DNA melalui beberapa tahapan.

Struktur ligan digambar dalam bentuk 2 dimensi. Kemudian, ligan yang telah digambar dilakukan optimasi geometri menggunakan *software MarvinSketch 5.2*. Ligan mula-mula diprotonasi pada pH 7,4. Protonasi tersebut dilakukan untuk menyesuaikan kondisi pH darah dalam tubuh manusia. Selanjutnya dilakukan optimasi geometri untuk mendapatkan posisi molekul paling stabil untuk berinteraksi dengan sisi aktif reseptor. Kemudian file disimpan dengan format .mrv dan .pdb untuk proses docking (Ramadiansyah, 2018). Preparasi reseptor dilakukan menggunakan *software AutodockTools-1.5.6* untuk menghilangkan molekul air dan penambahan atom hydrogen.

Proses *docking* dilakukan dengan menggunakan *software AutodockTools-1.5.6*. Proses *docking* ligan dilakukan dengan menggunakan parameter-parameter yang dipakai pada proses validasi *docking*. Dalam melakukan simulasi *docking* antara senyawa kompleks dengan DNA Dodecamer dengan pengaturan parameter *gridbox* x y z (40 x 40 x 40 Å), *spacing* 0,375 Å dan *grid centre* x y z (1,914; -3,283 dan -0,365 Å) dan GA run 100. Dari proses *docking* dapat diperoleh *binding affinity* (ΔG) dari masing-masing ligan yang *didocking*. Untuk melihat interaksi antara ligan dengan sisi aktif DNA dari hasil *docking* dilakukan dengan *software Discovery Studio version 16.1*.

2. Prediksi ADME dan Toksisitas

Untuk mengetahui parameter ADME dan toksisitas dilakukan melalui program PreADMET yang diakses di www.biosig.unimelbedu.au/pkcsmprediction. Struktur senyawa terlebih dahulu dikonversi dalam format *molfile* (*.mol) dan program PreADMET akan secara otomatis menghitung penyerapan prediksi untuk sel Caco-2, HIA (*Human Intestinal Absorption*), plasma protein binding (PPB) dan parameter toksisitas nya melalui *amest* test.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Simulasi Docking

Dari hasil simulasi *docking* yang dilakukan senyawa kompleks terhadap DNA Dodecamer didapatkan data-data hasil penelitian seperti yang tercantum pada Tabel 1. Dari hasil pada Tabel 1, dapat dijelaskan bahwa terdapat lima urutan yang paling stabil interaksi sampai terendah dengan DNA yaitu *Bis-[3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea] Cobalt (III)*, *Bis-[1-(4-heptylbenzoyl)-3-methylthiourea] Cobalt (III)*, *Bis-[1-(4-hexylbenzoyl)-3-methylthiourea] Cobalt (III)*, *Bis-[1-(3-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea] Cobalt (III)* dan *Bis-[3-methyl-1-(4-nitrobenzoyl)thiourea] Cobalt (III)*, hal ini diketahui bahwa semakin rendah energi menyatakan bahwa interaksinya lebih stabil.

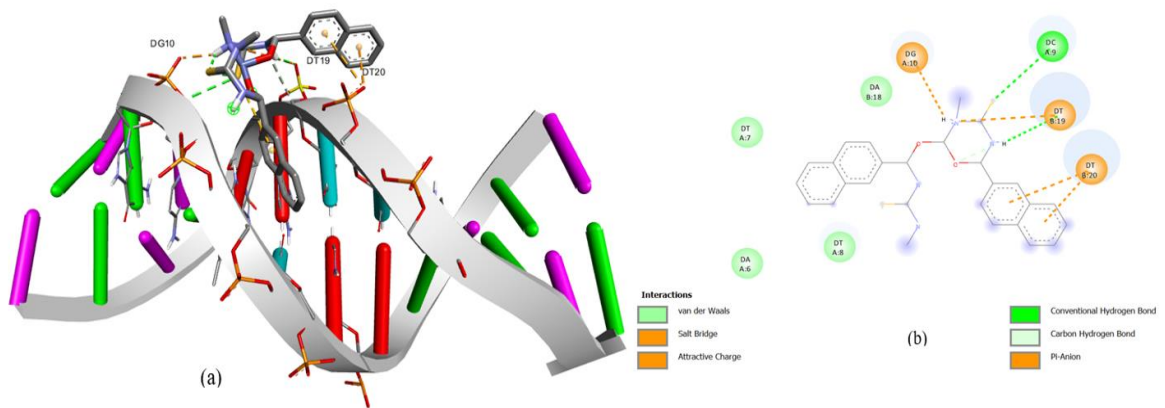
Dari hasil simulasi *docking* dapat dilihat juga visualisasi baik dua dimensi ataupun tiga dimensi dari interaksi yang terjadi antara senyawa kompleks dengan DNA. Berdasarkan Gambar 2 dan Gambar 3 dapat dilihat interaksi antara dua senyawa yang diprediksi mempunyai interaksi paling baik atau stabil, yaitu senyawa *Bis-[3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea] Cobalt (III)* dan *Bis-[1-(4-heptylbenzoyl)-3-methylthiourea] Cobalt(III)*.

Tabel 1. Data Hasil Docking Terhadap DNA Dodecamer

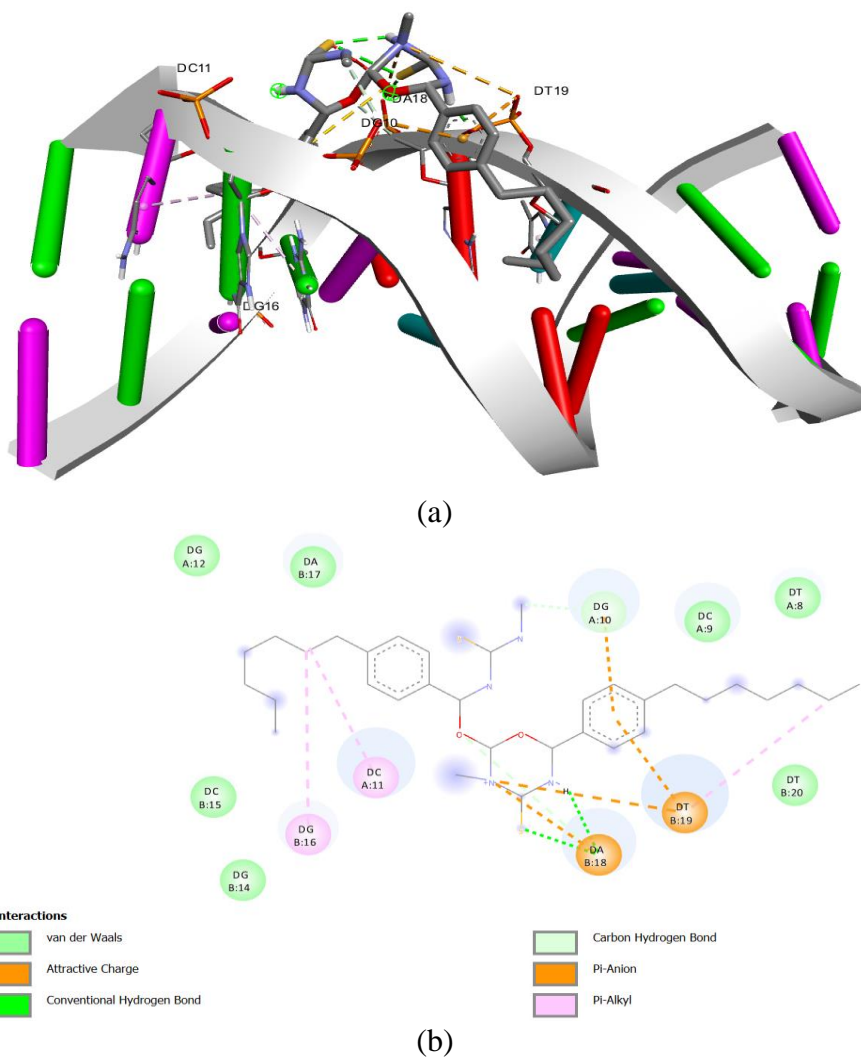
No.	Nama Senyawa	ΔG (k.kal/mol)	GA_run	Ki (μM)
1	Bis-[1-(2,4-dichlorobenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-8,53	63	0,5578
2	Bis-[1-(2-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-8,23	71	0,92625
3	Bis-[1-(3-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-9,51	65	0,10736
4	Bis-[1-(3,4-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-9,29	97	0,15461
5	Bis-[1-(4-bromobenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-8,10	71	1,16
6	Bis-[1-(4-fluorobenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-7,85	28	1,77
7	Bis-[1-(3,5-dinitrobenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-8,80	59	0,35230
8	Bis-[1-(4-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-8,24	3	0,91640
9	Bis-[3-methyl-1-(3-nitrobenzoyl)thiourea] cobalt (III)	-9,30	61	0,1523
10	Bis-[3-methyl-1-(4-nitrobenzoyl)thiourea] cobalt (III)	-9,41	19	0,12649
11	Bis-[3-methyl-1-[4-(trifluoromethyl)benzoyl]thiourea] cobalt (III)	-6,59	70	14,86
12	Bis-[3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea] cobalt (III)	-10,33	78	0,02701
13	Bis-[1-(4-hexylbenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-9,89	83	0,05648
14	Bis-[1-(4-heptylbenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-10,18	61	0,03460
15	Bis-[1-(4-decylbenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-8,80	75	0,35533
16	Bis-[1-(4-methoxybenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-8,33	72	0,78407
17	Bis-[1-(4-tertbutylbenzoyl)-3-methylthiourea] cobalt (III)	-8,07	43	1,21
18	Bis-[1-Benzoyl-3-Methylthiourea] cobalt (III)	+0,55	50	-

Berdasarkan Tabel 1 dapat dijelaskan bahwa terdapat lima urutan yang paling stabil interaksinya sampai terendah dengan DNA yaitu *Bis-(3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea) Cobalt (III)*, *Bis-(1-(4-heptylbenzoyl)-3-methylthiourea) Cobalt (III)*, *Bis-(1-(4-*

hexylbenzoyl)-3-methylthiourea) Cobalt (III), *Bis-(1-(3-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Cobalt (III)* dan *Bis-(3-methyl-1-(4-nitrobenzoyl)thiourea) Cobalt (III)*.



Gambar 2. Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) interaksi antara senyawa *Bis-(3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea) Cobalt (III)-DNA*



Gambar 3. Visualisasi 3D (a) dan 2D (b) interaksi antara senyawa *Bis-[3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea] Cobalt (III)-DNA*

2. Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas

Profil farmakokinetik dan toksisitas menentukan kemampuan suatu senyawa dalam menghasilkan efektivitas dan berhasil secara terapeutik. Sifat farmakokinetik dari suatu senyawa menentukan sifat absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dari senyawa tersebut. Sifat ADME yang baik dapat memastikan senyawa obat mencapai binding site dengan konsentrasi yang cukup dan menghasilkan efek fisiologis yang baik (Pires et al., 2015).

Salah satu perangkat lunak berbasis website yang dapat digunakan untuk prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas adalah pkCSM. Parameter yang dianalisis yaitu *Caco-2 permeability* >0.90, *Human Intestinal Absorption* <30%, Volume distribusi (VDss) sedang < -0.15 dan tinggi >0.45, *Blood Brain Barrier* (BBB) Log BB >0,3 dan Log BB < -1, Renal OCT2 *substrate*. Prediksi farmakokinetik dari 4 senyawa uji terbaik dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pengujian Farmakokinetik Pada Senyawa Kompleks Cobalt (III)-Thiourea

No	Nama Senyawa	Parameter						
		Caco2 (10 ⁻⁶ cm/s)	Human Intestinal Absorption (%)	VDss (log L/kg)	BBB	CYP3A4 Substrat	CYP3A4 Inhibitor	Renal OCT2 substrat
3	<i>Bis-(1-(3-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea) Cobalt (III)</i>	1,221	87,114	1,079	0,304	Yes	No	No
10	<i>Bis-(3-methyl-1-(4-nitrobenzoyl)thiourea) Cobalt (III)</i>	0,796	100	0,526	-1,07	Yes	Yes	No
12	<i>Bis-(3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea) Cobalt (III)</i>	1,433	87,718	0,765	0,467	Yes	Yes	No
13	<i>Bis-(1-(4-hexylbenzoyl)-3-methylthiourea) Cobalt (III)</i>	1,455	85,683	0,966	-0,182	Yes	Yes	No
14	<i>Bis-(1-(4-heptylbenzoyl)-3-methylthiourea) Cobalt (III)</i>	1,381	85	0,783	-0,267	Yes	Yes	No

Parameter *Caco-2 permeability* digunakan untuk memprediksi penyerapan obat melalui epitel intestinal pada sel adenokarsinoma kolon manusia Nursamsiar

et al., 2016). HIA (*Human Intestinal Absorption*) digunakan untuk memprediksi baik tidaknya penyerapan senyawa manusia obat. Suatu senyawa dikatakan mempunyai

absorpsi yang baik apabila memiliki nilai >80% dan kurang baik apabila memiliki nilai <30% (Pires et al., 2015).

Volume distribusi (VDss) dilakukan untuk memprediksi konsentrasi obat dalam plasma darah, semakin tinggi nilai volume distribusi, semakin banyak obat yang didistribusikan dalam jaringan daripada dalam plasma, suatu senyawa dikatakan mempunyai VDss rendah apabila < -0,15 dan tinggi apabila > 0,45 (Pires et al., 2015). BBB (*Blood Brain Barrier*) digunakan untuk memprediksi suatu obat untuk dapat menembus sawar darah otak. Parameter ini penting untuk membantu megurangi efek samping dan toksisitas obat. Suatu senyawa dikatakan mampu menembus sawar darah otak dengan baik apabila mempunyai nilai Log BB > 0,3 dan tidak mampu menembus

sawar darah otak dengan baik apabila nilai Log BB < -1 (Pires et al., 2015).

Renal OCT2 substrate adalah transporter pada ginjal yang memegang peran penting dalam pembersihan ginjal dari obat. Renal OCT2 juga berpotensi menimbulkan interaksi pada inhibitor OCT2 yang diberikan bersama (Pires et al., 2015).

Toksisitas merupakan kemampuan bahan kimia untuk menyebabkan kerusakan sebagai racun. Obat memiliki efek terapi dan efek samping atau racun, sehingga prediksi toksisitas dari obat diperlukan untuk mengetahui potensi racun dari obat sebagai bahan pertimbangan dalam penggunaannya, parameter yang di analisis yaitu AMES toxicity, Oral Rat Acute Toxicity (LD50) dan Hepatotoxicity pada senyawa kompleks besi(III)-tiourea dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pengujian Toksisitas

No	Nama Senyawa	Parameter		
		AMES toxicity	LD ₅₀	Hepatotoxicity
		Yes/No	Mol/kg	Yes/No
1	<i>Bis-[1-(3-chlorobenzoyl)-3-methylthiourea] Cobalt (III)</i>	No	2,749	No
2	<i>Bis-[3-methyl-1-(4-nitrobenzoyl)thiourea] Cobalt (III)</i>	Yes	2,557	No
3	<i>Bis-[3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea] Cobalt (III)</i>	Yes	3,034	Yes
4	<i>Bis-[1-(4-hexylbenzoyl)-3-methylthiourea] Cobalt (III)</i>	No	3,532	No
5	<i>Bis-[1-(4-heptylbenzoyl)-3-methylthiourea] Cobalt (III)</i>	No	3,514	No

AMES Toxicity bertujuan untuk memprediksi senyawa yang berpotensi mutagenic dengan menggunakan bakteri, hasil uji positif menunjukkan bahwa senyawa tersebut bersifat mutagenik dan dapat bertindak sebagai karsinogenik (Krihariyani et al., 2020).

Oral Rat Acute Toxicity (LD₅₀) bertujuan untuk mengetahui pengukuran standar toksisitas akut untuk menilai toksisitas relatif dari berbagai senyawa. LD₅₀ merupakan dosis senyawa diberikan sekaligus yang menyebabkan kematian 50% kelompok hewan uji (Pires et al., 2015).

Hepatotoxicity bertujuan untuk memprediksi senyawa bersifat toksik terhadap organ hati, hasil uji positif menunjukkan bahwa senyawa bersifat toksik terhadap organ hati (Krihariyani et al., 2020).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, senyawa-senyawa yang diprediksi mempunyai interaksi paling stabil adalah senyawa *Bis-[3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea] Cobalt (III)* dengan besarnya nilai binding affinity sebesar -10,33 kkal/mol dengan nilai konstanta inhibisi sebesar 27,01 nM, dan diikuti oleh *Bis-[1-(4-heptylbenzoyl)-3-*

methylthiourea] Cobalt (III) dengan nilai binding affinity -10,18 kkal/mol dengan konstanta inhibisi 34,60 nM.

Sedangkan berdasarkan prediksi farmakokinetik dan toksisitas dapat dilihat bahwa senyawa *Bis-(1-(4-heptylbenzoyl)-3-methylthiourea) Cobalt (III)* mempunyai sifat yang lebih baik daripada senyawa *Bis-(3-methyl-1-(naphthalene-2-carbonyl)thiourea) Cobalt (III)*.

Dari hasil ini, disarankan bahwa kedua senyawa ini dapat dilakukan sintesis dan uji in vitro untuk membuktikan hasil prediksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed M., Lei, Ali M, Imran et al. 2019. Synthesis, characterization and anticancer activity of isonicotinylhydrazide metal complexes, *J. Chem. Soc. Pak. Vol. 41(1)*. pp. 113-121.
- Bielenica, A., Stefanska, J., Stepien, K., Napiorkowska, A., Augustynowicz-Kopec, E., Sanna, G., Madeddu, S., Boi, S., Giliberti, G., Wrzosek, M., & Struga, M. (2015). Synthesis, cytotoxicity and antimicrobial activity of thiourea derivatives incorporating 3-(trifluoromethyl)phenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101, 111–125.

- <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.027>
- Binzet, G., Gumus, I., Dogen, A., Flörke, U., Kulcu, N., & Arslan, H. (2018). Nickel(II) and copper(II) complexes of N,N-dialkyl-N'-3-chlorobenzoylthiourea: Synthesis, characterization, crystal structures, Hirshfeld surfaces and antimicrobial activity. *Journal of Molecular Structure*, 1161, 519–529.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.02.073>
- Burmistrov, V., Morisseau, C., Pitushkin, D., Karlov, D., Fayzullin, R. R., Butov, G. M., & Hammock, B. D. (2018). Adamantyl thioureas as soluble epoxide hydrolase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 28(13), 2302–2313.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.05.024>.
- Drew, H. R., Wing, R. M., Takano, T., Broka, C., Tanaka, S., Itakura, K., & Dickerson, R. E. (1981). Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(4), 2179–2183.
- Effendy, 2007, *Perspektif Baru Kimia Koordinasi*, Jilid 1, Bayumedia Publishing, Indonesia
- Farrell, N. (Ed.). (1999). *Uses of inorganic chemistry in medicine*. Royal Society of Chemistry.
- Hettich, R., Schneider, H.J., 1997. Cobalt(III) polyamine complexes as catalysts for the hydrolysis of phosphate esters and of DNA. A measurable 10 million-fold rate increase. *J. Am. Chem. Soc.* 119, 5638–5647.
- Kong, P.-C., and Rochon, F.D. , 1978, Reactions of K_2PtCl_4 with pyridine derivatives in dimethylformamide and synthesis of potassium trichloro(pyridine)platinum(II) , . *Can. J. Chem.* 56, 441–445.
- Krihariyani, D., Wasito, E. B., Siswodihardjo, S., Yuniarti, W. M., & Kurniawan, E. (2020). In silico study on antibacterial activity and brazilein adme of sappan wood (*Caesalpinia sappan* L.) against *Escherichia coli* (strain K12). *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(10), 290-296.
- Lan, J., Huang, L., Lou, H., Chen, C., Liu, T., Hu, S., Yao, Y., Song, J., Luo, J., Liu, Y., Xia, B., Xia, L., Zeng, X., Ben-David, Y., & Pan, W. (2018).

- Design and synthesis of novel C14-urea-tetrandrone derivatives with potent anti-cancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1968–1980.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.007>.
- Miftah, A.M., and Tjahjono, D.H. , 2015, Synthesis and in vitro Cytotoxicity of 1-Benzoyl-3-methyl thiourea Derivatives, . *Procedia Chem.* 17, 157–161.
- North, E. J., Scherman, M. S., Bruhn, D. F., Scarborough, J. S., Maddox, M. M., Jones, V., Grzegorzewicz, A., Yang, L., Hess, T., Morisseau, C., Jackson, M., McNeil, M. R., & Lee, R. E. (2013). Design, synthesis and anti-tuberculosis activity of 1-adamantyl-3- heteroaryl ureas with improved in vitro pharmacokinetic properties. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 21(9), 2587–2599.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.02.028>.
- Nursamsiar, Toding, A. T., & Awaluddin, A. (2016). Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy*, 13(01), 92–100.
- Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4066-4072.
- Peng, B., Chao, H., Sun, B., Gao, F., Ji, L.N., Zhang, J., 2007. Synthesis, DNA-binding and photocleavage studies of cobalt(III) complexes [Co(bpy)₂(dpta)]³⁺ and Co(bpy)₂(amp)³⁺. *Trans. Met. Chem.* 32, 271–277.
- Pingaew, R., Prachayasittikul, V., Anuwongcharoen, N., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2018). Synthesis and molecular docking of N,N'-disubstituted thiourea derivatives as novel aromatase inhibitors (pp. 171–178).
- Ruswanto. (2016):Studi in silico, sintesis dan uji sitotoksisitas senyawa 1-benzoil-3-metiltiourea dan turunannya sebagai kandidat antikanker, Disertasi, ITB Bandung.
- Shahabadi, N., Kashanian, S., Darabi, F., 2010. DNA binding and DNA cleavage studies of a water soluble cobalt(II) complex containing dinitrogen Schiff base ligand: the

- effect of metal on the mode of binding. *Eur. J. Med. Chem.* 45, 4239–4245.
- Siswandono, dan Soekardjo, B. 2000. *Kimia Medisinal*, Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press, Hal 291-303.
- Silverstein, R.M., Webster F.X., dan KiemLe, D.J. (2005): *Spectrofotometric Identification of Organic Compound*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 7th Edition.
- Schwartz, B. D., Skinner-Adams, T. S., Andrews, K. T., Coster, M. J., Edstein, M. D., MacKenzie, D., Charman, S. A., Koltun, M., Blundell, S., Campbell, A., Pouwer, R. H., Quinn, R. J., Beattie, K. D., Healy, P. C., & Davis, R. A. (2015). Synthesis and antimalarial evaluation of amide and urea derivatives based on the thiaplakortone A natural product scaffold. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 13(5), 1558–1570. <https://doi.org/10.1039/c4ob01849d>.
- Timofeev, O.; Stiewe, T. Rely on Each Other: DNA Binding Cooperativity Shapes p53 Functions in Tumor Suppression and Cancer Therapy. *Cancers* 2021, 13, 2422. <https://doi.org/10.3390/cancers13102422>.
- Upadhayaya, R. S., Kulkarni, G. M., Vasireddy, N. R., Vandavasi, J. K., Dixit, S. S., Sharma, V., & Chattopadhyaya, J. (2009). Design, synthesis and biological evaluation of novel triazole, urea and thiourea derivatives of quinoline against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17(13), 4681–4692. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.04.069>
- Vega-Pérez, J. M., Periñán, I., Argandoña, M., Vega-Holm, M., Palo-Nieto, C., Burgos-Morón, E., López-Lázaro, M., Vargas, C., Nieto, J. J., & Iglesias-Guerra, F. (2012). Isoprenyl-thiourea and urea derivatives as new farnesyl diphosphate analogues: Synthesis and in vitro antimicrobial and cytotoxic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 591–612. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.042>.