



Artikel Penelitian

Analisis HKSA Senyawa Antidiabetik Turunan Triazolopiperazin Amida Menggunakan Metode Semiempirik PM3

Anjar Purba Asmara¹, Mudasir², Dwi Siswanta²

¹ Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Ar-Raniry, Banda Aceh

² Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, UGM, Yogyakarta

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:
Revisi 24 September 2017
Diterima 30 Oktober 2017
Tersedia online 16 Januari 2018

*Penulis korespondensi
Email : anjarpurbaasmara@gmail.com

ABSTRAK

An analysis of quantitative of structure and activity relationship (QSAR) has been conducted to triazolopiperazine amide derivatives which used to inhibit DPP IV enzyme related to diabetes mellitus type 2 (T2DM). It has been done by the molecular modeling and descriptors computing with semiempirical PM3 method which operated in Hyperchem 8.0. The quantitative data of electronic and molecular parameter was analyzed by multilinear regression method which ran in SPSS 13. As the result, here is the best equation for the molecule which shown as following as:

$$\log IC_{50} = 79.955 - (11.635 * qC1) - (2.094 * qC2) - (34.6 * qN11) + (797.684 * qC15) + (0.288 * \mu)$$

$$n = 18; r = 0.714; adjusted r^2 = 0.305; F_{hit}/F_{tab} = 1.239; PRESS = 0.017.$$

By using the equation, this work has proposed a new derivative compound with the value of $-\log IC_{50}$ as 8.601 namely: ((2R)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazine-7(8H)-yl]-1-(2-fluoro-4,6-dihydroxyphenyl)butane-2-amine

Keywords: QSAR, triazolopiperazine amide, DPP IV, PM3, T2DM

Kajian tentang hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) telah digunakan untuk analisis senyawa turunan triazolopiperazin amida sebagai inhibitor enzim DPP IV, salah satu enzim yang berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2. Analisis ini dilakukan dengan pemodelan molekul dan perhitungan deskriptor HKSA menggunakan metode semiempirik PM3 dengan program Hyperchem 8.0. Data parameter elektronik dan molekular dianalisis dengan metode regresi multilinear menggunakan program SPSS 13. Model terbaik diusulkan dengan persamaan berikut:

$$-\log IC_{50} = 79,955 - (11,635 * qC1) - (2,094 * qC2) - (34,6 * qN11) + (797,684 * qC15) + (0,288 * \mu)$$

$$n = 18; r = 0,714; adjusted r^2 = 0,305; F_{hit}/F_{tab} = 1,239; PRESS = 0,017.$$

Berdasarkan persamaan tersebut, senyawa dengan aktivitas terbaik yang diusulkan adalah:

((2R)-4-okso-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2-fluoro-4,6-dihidroksifenil)butan-2-amina

dengan harga $-\log IC_{50} = 8,601$.

Kata Kunci: HKSA, triazolopiperazin amida, DPP IV, PM3, T2DM

1. Pendahuluan

Penyakit gula atau *diabetes mellitus* merupakan salah satu penyakit mematikan di dunia. Penyakit ini diklasifikasikan menjadi dua tipe, tipe 1 karena defisiensi produksi insulin dan tipe 2 karena resistensi penggunaan insulin (Gardner & Shoback, 2011). Sekitar 90% dari 285 juta orang penderita diabetes di dunia adalah penderita diabetes jenis 2 pada tahun 2010 (Lambert & Bingley, 2002) yang disebabkan oleh pola hidup yang tidak sehat. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi hampir dua kali lipatnya pada tahun 2030 (Wild, Roglic, Green, Sicree & King, 2004).

Dalam metabolisme glukosa tubuh, enzim DPP IV atau protein kompleks adenosin deaminase 2 berperan penting dalam kontrol sekresi insulin. Kinerjanya dengan mendegradasi hormon pemacu produksi insulin dalam usus seperti GLP-1 dan GIP (Viltsbøll, Hare, Bagger & Knop, 2009). Enzim DPP IV menonaktifkan hormon GLP-1 dan GIP dengan memotong ikatan N-penghubung dari dua asam aminonya (Kowalchick et al., 2007).

Aktivitas DPP IV secara cepat, meluas, dan tak terkendali menyebabkan gangguan metabolisme glukosa karena produksi insulin menjadi kurang. Hasilnya adalah tubuh akan mengalami hiperglikemia. Dengan diketahuinya peran enzim ini, penelitian tentang pengembangan senyawa obat antidiabetik terdorong untuk melakukan penghambatan DPP IV agar sirkulasi endogen GLP-1 dan aktivitas insulinotropik dari GIP meningkat. Selama ini, senyawa obat inhibitor DPP IV dibagi menjadi dua golongan, yaitu: *substrate-like inhibitor* (sianopirolidin, vidagliptin, dan saksagliptin) dan *nonsubstrate-like inhibitor* (sitagliptin dan alogliptin) (Monika, Sarbjot, & Punam, 2009).

Salah satu senyawa inhibitor DPP IV adalah sitagliptin. Obat ini dipasarkan pada tahun 2007 dengan merk Januvia[®] oleh Merck Ltd. Sitagliptin memiliki durasi aksi yang lama yaitu dengan dosis satu kali dalam sehari mampu menghambat 70-90% aktivitas DPP IV dalam 24 jam sehingga mampu melindungi hormon inkresi endogen dari degradasi (Viltsbøll, et al., 2009).

Sitagliptin merupakan salah satu senyawa turunan triazolopiperazin amida dengan karakteristik farmakokinetik yang sangat memuaskan (Monika et al., 2009). Saqib & Siddiqi (2009) telah melakukan kajian HKSA 3 dimensi terhadap senyawa turunan triazolopiperazin amida

melalui korelasi struktur dan sifat deskriptornya dengan aktivitas eksperimentalnya. Deskriptor fisikokimia menjadi parameter untuk menghitung hidrofobisitas, topologi, sifat elektronik, dan efek sterik secara komputasional. Penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan dan modifikasi struktur senyawa inhibitor selanjutnya. Asmara, Mudasir, & Siswanta (2013) telah melakukan penelitian pemodelan senyawa ini menggunakan metode semiempirik AM1 namun perlu divariasikan dengan metode semiempirik PM3 yang memiliki tingkat keakuratan yang memuaskan dalam pemodelan senyawa obat.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan memodifikasi struktur senyawa turunan triazolopiperazin amida yang sebelumnya telah dianalisis dengan metode AM1. Penelitian ini fokus pada analisis deskriptor elektronik yang dihitung dengan metode semiempirik PM3. Data hasil perhitungan komputasi selanjutnya dianalisis secara statistik dengan analisis regresi multilinear yang tepat untuk data deskriptor yang banyak.

2. Bahan dan metode

2.1. Bahan

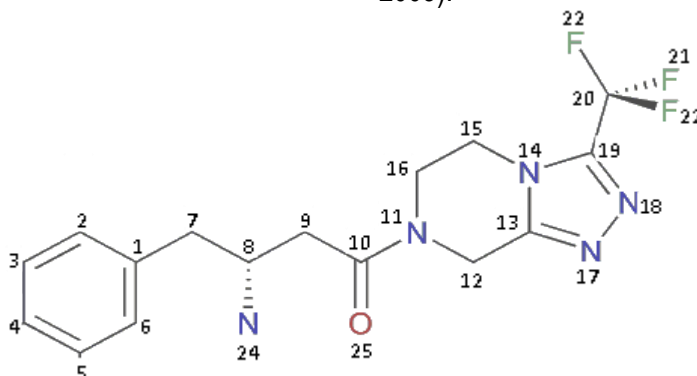
Penelitian ini menggunakan perangkat komputer dengan prosesor Intel Pentium 4 3GHz, RAM 512 GB, Harddisk 60 GB. Perangkat lunak yang digunakan adalah Hyperchem 8.0 untuk pemodelan molekul dan SPSS 13 untuk analisis persamaan HKSA. Seluruh penelitian dilakukan di *Austrian-Indonesian Centre (AIC) for Computational Chemistry* Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Gadjah Mada. Penelitian ini menggunakan data struktur dan bioaktivitas dari senyawa turunan triazolopiperazin amida secara eksperimen yang diujikan pada tikus yang ditunjukkan pada Tabel 1 (Saqib & Siddiqi, 2009; Kim et al, 2005).

2.2. Validasi metode

Penentuan metode yang lebih layak untuk optimasi senyawa turunan triazolopiperazin amida dilakukan dengan cara membandingkan perhitungan keempat metode semiempirik dengan metode *ab initio*. Metode mekanika kuantum *ab initio* menghitung struktur molekul dengan melibatkan seluruh elektron yang berada pada kulit atom dari suatu atom. Metode ini relatif lebih lama dalam pengoperasiannya. Namun, hasil

perhitungannya sangat akurat dan mendekati data yang sebenarnya.

sesuai dengan senyawa sebenarnya (Pranowo, 2003).



Gambar 1. Struktur senyawa induk triazolopiperazin amida (Saqib & Shidiqqi, 2009)

Tabel 1.

Nama senyawa dan aktivitas senyawa turunan triazolopiperazin amida (Kim et al., 2005)

No	R	-log IC ₅₀
1	2-F	7,0
2	3-F	6,9
3*	4-F	6,6
4	3,4-F	6,9
5*	2,4-F	7,1
6	2,5-F	7,57
7	2,3,5-F	6,1
8	2,3,6-F	6,8
9	2,4,5-F	7,74
10	2,4,6-F	7,1
11	2,3,4,5,6-F	6,0
12	2-CF ₃	6,3
13	3-CF ₃	6,4
14	4-CF ₃	6,3
15	2-Cl	6,8
16	3-Cl	7,2
17*	4-Cl	6,6
18	3,4-Cl	5,8
19	2,4-Cl	7,63
20*	2,5-Cl	6,7
21	2-F, 5-Cl	7,7
22	2,5-F, 4-Cl	7,1
23	2-Cl, 4,5-F	7,1

Metode mekanika kuantum semiempirik dijalankan dengan lebih cepat karena tidak semua persamaan diselesaikan secara eksak dan elektron yang diperhitungkan hanyalah elektron valensinya saja. Data hasil perhitungannya tidak seteliti perhitungan dengan metode *ab initio*. Oleh karena itu, hasil perhitungan metode semiempirik ini diparameterisasi dengan data dari perhitungan metode *ab initio*. Parameterisasi ini bertujuan untuk memilih jenis metode semiempirik yang tepat untuk senyawa yang dianalisis agar mendekati data yang

Dengan pertimbangan-pertimbangan tersebut, validasi pemodelan dalam penelitian ini dilakukan dengan cara menghitung besarnya panjang ikatan, sudut ikatan antaratom, dan muatan bersih atom dengan metode CNDO, MNDO, AM1, dan PM3 yang dibandingkan dengan hasil perhitungan metode *ab initio* yang lebih akurat. Perhitungan dilakukan hanya pada atom-atom rantai utama senyawa induk triazolopiperazin amida sebelum tersubstitusi. Atom-atom yang dimaksud adalah atom C7, C8, C9, dan C10 seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.

2.3. Optimasi struktur molekul

Struktur molekul digambar secara langsung di Hyperchem 8.0 lalu pilih *add hydrogen and model build*. Perhitungan dimulai dengan memilih metode semi-empirik tervalid lalu pilih menu *geometry optimization* untuk optimasi strukturnya. Perhitungan *single point* dengan output data *file.log* dilakukan dengan memiliki menu *start log* pada *Edit*. Data yang dihasilkan adalah energi dan muatan bersih atom. Data yang lain seperti luas permukaan, polarisabilitas molekul, muatan atom parsial, energi hidrasi, volume, log P, massa molekul, dan refraktivitas molar diperoleh dari menu *QSAR properties*.

2.4. Analisis HKSA

Data parameter elektronik dan molekuler dari senyawa *fitting* (senyawa selain no 3, 5, 17, dan 20) digunakan untuk analisis HKSA. Analisis regresi multilinear dilakukan untuk mendapatkan model persamaan HKSA menggunakan metode *enter* dan *backward*. Variabel bebasnya adalah parameter elektronik dan molekuler yang meliputi muatan bersih atom (q), log P, momen dipol (μ),

energi hidrasi (E_H), energi atomik terisolasi ($E_{at.is}$), energi total (E_T), energi ikatan (E_b), energi elektronik (E_e), panas pembentukan (ΔH_f), luas permukaan (SA), volume (V), massa molekular (MW), interaksi inti-inti (E_{int}), refraktivitas molar (RM), dan polarisabilitas molekul (α). Variabel terikatnya adalah bioaktivitas senyawa turunan triazolopiperazin amida yang dinyatakan dalam $-\log IC_{50}$.

Penentuan kandidat model persamaan HKSA yang terbaik dilakukan melalui analisis secara statistik dengan mempertimbangkan harga r , $adjusted\ r^2$, $PRESS$, dan F_{hit}/F_{tab} . Model-model persamaan yang terpilih kemudian diuji validitasnya dengan senyawa uji (senyawa 3, 5, 17, dan 20) melalui perhitungan harga bioaktivitas ($-\log IC_{50}$ prediktif) keempat senyawa tersebut. Harga $-\log IC_{50}$ prediktif selanjutnya di-plot-kan dengan $-\log IC_{50}$ eksperimen untuk menentukan model persamaan HKSA yang terbaik. Langkah terakhir ini ditentukan dari parameter statistik yang meliputi $slope$ dan r^2 .

2.5. Desain Senyawa Baru

Model persamaan HKSA yang terbaik digunakan mendesain senyawa turunan triazolopiperazin amida yang baru. Langkah ini dilakukan dengan memodifikasi tipe dan letak substituent pada senyawa induknya. Semua kandidat senyawa baru yang dihasilkan selanjutnya digambar dan dioptimasi menggunakan *Hyperchem* 8.0 dengan metode semiempirik hasil validasi metode.

Seperti langkah sebelumnya, senyawa-senyawa baru ini juga dihitung parameter elektronik dan molekuler yang akan digunakan untuk menentukan harga $-\log IC_{50}$ prediktifnya menggunakan persamaan HKSA terbaik sebelumnya. Secara statistik, senyawa baru layak diusulkan jika harga $-\log IC_{50}$ prediktifnya lebih besar dari harga $-\log IC_{50}$ senyawa sebelumnya dan harga $PRESS$ kecil. Secara kimiawi, senyawa baru yang diusulkan juga harus memungkinkan untuk disintesis.

Tabel 2.

Data panjang ikatan antar-atom dalam satuan Å senyawa triazolopiperazin amida hasil pemodelan dengan berbagai metode perhitungan

Ikatan	Metode Komputasi				
	<i>Ab initio</i>	CNDO	MNDO	AM1	PM3
C1-C7	1,531	1,467	1,516	1,488	1,495
C7-C8	1,556	1,484	1,561	1,541	1,538
C8-C9	1,557	1,483	1,560	1,539	1,533
C9-C10	1,553	1,477	1,532	1,514	1,514
10-N11	1,461	1,434	1,457	1,401	1,482
C8-N24	1,494	1,425	1,475	1,456	1,492
C10-O25	1,218	1,322	1,222	1,246	1,213

Tabel 3.

Sudut ikatan antaratom dalam satuan derajat ($^{\circ}$) senyawa triazolopiperazin amida hasil pemodelan dengan berbagai metode perhitungan

Ikatan	Metode Komputasi				
	<i>Ab initio</i>	CNDO	MNDO	AM1	PM3
C1-C7-C8	112,59	111,41	115,51	111,87	111,77
C7-C8-C9	113,59	113,74	116,10	108,74	112,74
C8-C9-C10	117,82	112,45	116,56	110,48	116,93
C9-C10-N11	116,29	116,58	115,75	120,56	117,36
C7-C8-N24	110,00	110,78	110,36	112,00	108,53
C9-C8-N24	109,62	107,81	108,50	110,97	111,77
C9-C10-O25	112,69	118,32	125,26	119,74	123,86
N11-C10-O25	120,49	117,51	118,98	119,52	118,70

Tabel 4.

Data muatan atom bersih dalam satuan Mulliken senyawa triazolopiperazin amida hasil pemodelan dengan berbagai metode perhitungan

Atom	Metode Komputasi				
	<i>Ab initio</i>	CNDO	MNDO	AM1	PM3
C7	-0,1105	0,0130	0,0482	-0,1257	-0,0627
C8	0,0587	0,1541	0,0644	-0,0220	-0,0653
C9	-0,1293	-0,0528	0,0116	-0,1700	-0,1204
C10	0,2887	0,3622	0,3704	0,3082	0,2973

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Validasi Metode

Hasil perhitungan metode semiempirik yang mendekati perhitungan metode *ab initio* dijadikan dasar untuk pemilihan metode semiempirik yang tepat dalam optimasi senyawa turunan triazolopiperazin amida yang akan diteliti. Hasil perhitungan panjang ikatan, sudut ikatan antar atom, dan muatan atom bersih dengan metode *ab initio* dan empat metode semiempirik ditunjukkan pada Tabel 2, 3, dan 4.

Berdasarkan Tabel 2 dan 3, hasil perhitungan panjang ikatan dan sudut ikatan antar atom dari keempat metode semiempirik hampir mendekati hasil perhitungan dengan metode *ab initio* walaupun ada beberapa hasil perhitungan yang berbeda. Perbedaan yang terjadi dari perhitungan tersebut tidak signifikan. Untuk membantu memutuskan metode semiempirik mana yang lebih tepat dalam optimasi geometri senyawa turunan triazolopiperazin amida, hasil perhitungan muatan atom bersih untuk keempat metode semiempirik dibandingkan dengan hasil perhitungan dengan metode *ab initio*.

Berdasarkan Tabel 4, harga muatan keempat metode semiempirik relatif bervariasi terhadap hasil perhitungan metode *ab initio*. Pada atom C7, hasil perhitungan muatan dengan metode AM1 dan PM3 menunjukkan hasil yang paling mendekati perhitungan metode *ab initio*. Dilihat dari tandanya, kedua metode ini menunjukkan kesamaan dengan tanda muatan hasil perhitungan metode *ab initio*. Di sisi lain, metode CNDO dan MNDO memberikan tanda yang berbeda dengan hasil perhitungan metode *ab initio*. Pada atom C8, metode CNDO dan MNDO menunjukkan hasil perhitungan yang mendekati hasil perhitungan metode *ab initio* yang dilihat dari kesamaan tanda. Untuk atom C9, hanya metode MNDO yang menunjukkan hasil berbeda dengan perhitungan metode *ab initio* dari segi tanda.

Metode CNDO, AM1, dan PM3 memberikan hasil yang sama. Dilihat dari segi numerik, metode AM1 dan PM3 yang mendekati hasil perhitungan metode *ab initio*. Untuk atom C10, keempat metode semiempirik memberikan hasil yang sama dengan metode *ab initio* dari segi tanda. Namun, secara numerik, hanya metode AM1 dan PM3 yang mendekati hasil perhitungan metode *ab initio*.

Dari hasil perhitungan muatan atom bersih, metode semiempirik yang lebih mendekati hasil perhitungan metode *ab initio* adalah metode AM1 dan PM3. Dari empat atom C yang diuji, kedua metode ini memberikan hasil perhitungan untuk tiga atom C yang mendekati hasil perhitungan metode *ab initio*. Jumlah data yang relatif sama dengan data *ab initio* dari metode AM1 dan PM3 lebih banyak daripada data perhitungan metode CNDO dan MNDO. Secara teoritis, metode AM1 dan PM3 juga lebih disukai karena kedua metode ini merupakan hasil parameterisasi metode sebelumnya. Kedua metode ini juga tepat digunakan untuk senyawa organik yang mengandung gugus fenil di dalamnya (Pranowo, 2003).

3.2. Analisis HKSA

Model persamaan HKSA metode PM3 yang diperoleh dari analisis regresi multilinear disajikan pada Tabel 5. Tabel tersebut menunjukkan bahwa terjadi pengurangan jumlah variabel. Berdasarkan jumlah variabel yang ideal untuk persamaan yang baik, model 4, 5, dan 6 yang masuk dalam kandidat persamaan terbaik. Namun berdasarkan harga F_{hit}/F_{tab} , hanya model 5 dan 6 yang layak diajukan sebagai persamaan yang terbaik.

Rincian persamaan yang berasal dari model 5 dan 6 sebagai berikut.

a. Model 5 :

$$-\log IC_{50} = 79,955 - (11,635 \cdot qC1) - (2,094 \cdot qC2) - (34,6 \cdot qN11) + (797,684 \cdot qC15) + (0,288 \cdot \mu)$$

(n = 18; r = 0,714; adjusted r² = 0,305; F_{hit}/F_{tab} = 1,239; PRESS = 0,017)

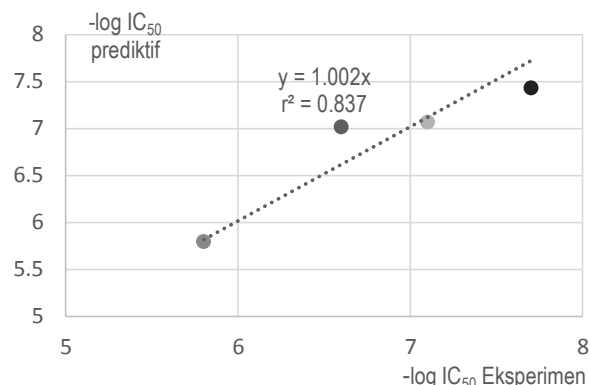
b. Model 6 :

$$-\log IC_{50} = 77,654 - (6,594 \cdot qC1) - (41,308 \cdot qN11) + (781,078 \cdot qC15) + (0,318 \cdot \mu)$$

(n = 18; r = 0,661; adjusted r² = 0,263; F_{hit}/F_{tab} = 1,004; PRESS = 3,423 x 10⁻⁶)

Kedua model tersebut lebih layak diajukan sebagai model persamaan HKSA metode PM3 yang terbaik karena jumlah variabelnya sedikit, harga PRESS yang diberikan kecil, dan harga F_{hit}/F_{tab} juga besar. Dari model 5 dan 6, pemilihan model persamaan yang terbaik dilakukan uji validasi dengan menggunakan empat senyawa uji yang telah ditentukan sebelumnya. Uji validasi dilakukan dengan memprediksi aktivitas inhibisi menggunakan kedua model tersebut seperti yang terlihat pada Tabel 6, kemudian membuat kurva hubungan -log IC₅₀ eksperimen dengan -log IC₅₀ prediktif seperti yang disajikan pada Gambar 2 dan 3.

menunjukkan persamaan tersebut berkategori baik. Dari gambar tersebut, model persamaan terbaik adalah model 5. Hal ini ditunjukkan oleh parameter statistiknya lebih baik daripada model 6.



Gambar 2. Kurva -log IC₅₀ eksperimen vs -log IC₅₀ prediktif untuk model 5

Tabel 5.

Daftar parameter elektronik dan molekuler terpilih dari enam model hasil analisis regresi multilinear

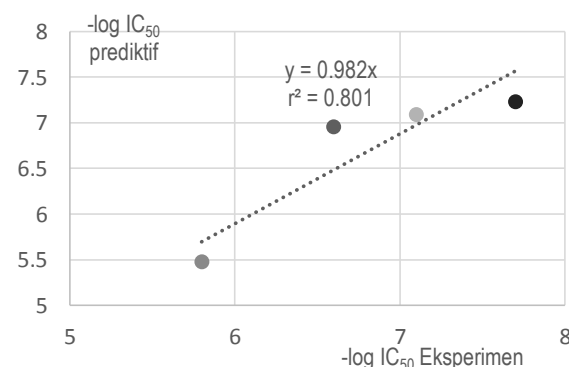
Model	Parameter	r	r ²	Adjusted r ²	SD	F _{hitung}	F _{tabel}	F _{hit} /F _{tab}	PRESS
1	qC1, qC2, qN11, qC15, qC16, qO25, μ, SurGrid, log P	0,727	0,528	-0,002	0,508	0,996	3,388	0,294	13,515
2	qC1, qC2, qN11, qC15, qC16, qO25, μ, log P	0,726	0,527	0,107	0,369	1,255	3,229	0,389	1090,395
3	qC1, qC2, qN11, qC15, qO25, μ, log P	0,721	0,520	0,184	0,256	1,546	3,135	0,493	2,812 x 10 ⁻⁵
4	qC1, qC2, qN11, qC15, μ, log P	0,715	0,512	0,245	0,165	1,920	3,095	0,620	0,021
5	qC1, qC2, qN11, qC15, μ	0,714	0,509	0,305	0,090	3,848	3,106	1,239	0,017
6	qC1, qN11, qC15, μ	0,661	0,436	0,263	0,092	3,192	3,179	1,004	3,423 x 10 ⁻⁶

Tabel 6.

Data perbandingan aktivitas inhibisi eksperimen dan prediksi yang dihitung dengan model 5 dan 6

Senyawa Uji	-log IC ₅₀ eksperimen	-log IC ₅₀ prediksi	
		Model 5	Model 6
3	6,6	7,020	6,954
5	7,1	7,070	7,089
17	5,8	5,795	5,476
20	7,7	7,433	7,230

Kurva yang memiliki harga -log IC₅₀ prediktif mendekati -log IC₅₀ eksperimen akan mempunyai harga slope dan r² yang mendekati satu. Harga ini



Gambar 3. Kurva -log IC₅₀ eksperimen vs -log IC₅₀ prediktif untuk model 6

3.3. Desain Senyawa Baru

Model persamaan HKSA terbaik, model 5, digunakan untuk memprediksi bioaktivitas senyawa-senyawa baru hasil modifikasi menggunakan data deskriptornya. Data tersebut diperoleh dari optimasi geometri molekulnya kemudian dipilih parameter-parameter yang bersesuaian dengan model 5, yaitu $qC1$, $qC2$, $qN11$, $qC15$, dan μ . Parameter-parameter tersebut menentukan bioaktivitas senyawa-senyawa baru yang diusulkan. Harga $-\log IC_{50}$ prediktif senyawa baru disajikan pada Tabel 7.

Tabel 7.

Daftar harga $-\log IC_{50}$ prediktif dari senyawa-senyawa usulan hasil optimasi dengan metode semiempirik PM3

No	R	$-\log IC_{50}$ prediksi
24	2-F-4-NH ₂	7,834
25	2-F-5-NH ₂	7,496
26	2-F-6-NH ₂	7,612
27	2-F-4,6-di-NH ₂	8,196
28	2-F-3-Br	6,978
29	2-F-4-Br	6,947
30	2-F-5-Br	7,173
31	2-Cl-5-CN	7,696
32	2-Cl-3,5-di-CN	6,926
33	2-Cl-3-NH ₂	6,913
34	2-Cl-4-NH ₂	7,798
35	2-Cl-6-NH ₂	7,542
36	2-Cl-4,6-di-NH ₂	8,118
37	2-F-4-OH	7,517
38	2-F-6-OH	8,268
39	2-F-4,6-di-OH	8,601
40	2-F-5-OH	6,616

Sebanyak 17 senyawa baru hasil modifikasi substituen memberikan harga $-\log IC_{50}$ prediktif yang beragam. Enam diantaranya memiliki harga bioaktivitas prediktif lebih baik dari senyawa sebelumnya ($-\log IC_{50} > 7,74$). Kajian secara fisikokimia teoritis dilakukan untuk memprediksi tingkat kestabilannya baik secara individual maupun saat berinteraksi dengan reseptor.

Empat dari enam senyawa baru ini memiliki harga $-\log IC_{50} > 8$. Kecuali senyawa no. 38, senyawa no. 27, 36, dan 39 memiliki substituen di C2, C4, dan C6. Senyawa no. 38 hanya memiliki substituen di C2 dan C6. Hal ini menunjukkan bahwa substituen yang elektronegatif pada atom C2, C4, dan C6 akan mengurangi muatan negatif atom C tersebut dan menaikkan muatan negatif atom C tetangga (C1, C3, dan C5).

Setelah dibandingkan dengan muatan atom-atom C di senyawa terbaik sebelumnya, hasil perhitungan ini sesuai dengan keadaan optimal senyawa turunan triazolopiperazin amida yang telah diproduksi massal. Keadaan ini mempengaruhi muatan substituen yang terikat di gugus fenil menjadi dekat dengan awan elektron. Semakin dekat dengan awan elektron dengan kata lain makin negatif substituen maka makin kuat jaringan ikatan hidrogen yang dibentuk dengan kantong S1. Hal ini menyebabkan makin tinggi tingkat inhibisinya terhadap aktivitas DPP IV.

Keenam senyawa dengan bioaktivitas yang sangat memuaskan ini memiliki jenis substituen yang berbeda-beda. Senyawa no.39 dengan bioaktivitas prediksi terbaik ($-\log IC_{50} = 8,601$) memiliki substituen 2-F-4,6-di-OH. Senyawa ini mengandung substituen optimal 2-F yang dilengkapi dua gugus OH yang akan membentuk ikatan hidrogen yang kuat dan memenuhi kantong S1 dengan ukurannya yang relatif lebih besar dari atom halogen. Senyawa no. 38 memiliki bioaktivitas prediksi sedikit di bawahnya ($-\log IC_{50} = 8,268$) hanya memiliki substituen 2-F dan 6-OH. Penurunan harga bioaktivitas ini dimungkinkan karena tidak dipasangnya substituen di C4 sehingga kantong S1 kurang terisi penuh.

Senyawa no. 27 dengan harga $-\log IC_{50} = 8,196$ memiliki substituen 2-F-4,6-di-NH₂. Penurunan harga bioaktivitas prediktif senyawa ini dimungkinkan karena berkurangnya kemampuan gugus -NH₂ untuk membentuk jaringan ikatan hidrogen yang kuat dengan kantong S1. Elektronegativitas atom N lebih rendah dibandingkan atom O sehingga kekuatan ikatan hidrogen yang terbentuk juga lebih lemah. Senyawa no. 36 yang memiliki substituen 2-Cl-4,6-di-NH₂ memberikan harga $-\log IC_{50} = 8,118$. Bioaktivitas prediktifnya sedikit turun karena penggantian atom F dengan atom Cl yang harga keelektronegatifannya lebih rendah.

Senyawa berikutnya adalah no. 24 dengan substituen 2-F-4-NH₂ yang memiliki harga $-\log$

IC₅₀=7,834. Berkurangnya bioaktivitas prediktif senyawa ini selain ikatan hidrogennya lebih lemah keempat senyawa di atasnya juga karena berkurangnya kemampuan substituenya untuk memenuhi kantung S1. Senyawa terbaik yang terakhir adalah senyawa no. 34 dengan harga $-\log IC_{50} = 7,798$. Senyawa ini memberikan gaya antarmolekul yang paling lemah dibandingkan lima senyawa terbaik lainnya karena adanya substituen Cl yang elektronegativitasnya lebih kecil daripada atom N, O, dan F.

Dilihat dari ukurannya, substituen-substituen (-NH₂ dan -OH) yang diusulkan pada senyawa-senyawa terbaik di atas termasuk spesies yang relatif kecil (*nonbulky*). Ukuran kedua gugus ini relatif lebih kecil dibandingkan gugus elektronegatif lainnya, seperti: -NHR, -OR, -SR, -CF₃, dan -R (alkil). Pemilihan kedua gugus ini sesuai dengan petunjuk yang disampaikan oleh Saqib dan Siddiqi (2009) bahwa substituen *nonbulky* pada cincin fenil akan meningkatkan aktivitas inhibisi senyawa turunan triazolopiperazin amida. Kajian lebih lanjut tentang rute sintesis yang mungkin untuk senyawa-senyawa baru tersebut perlu dilakukan baik secara teoritis maupun empiris untuk mengembangkan obat anti T2DM yang lebih kompetitif.

4. Kesimpulan

Penelitian ini berhasil membuktikan bahwa terdapat hubungan antara struktur senyawa turunan triazolopiperazin amida dengan bioaktivitasnya yang dikaji dengan metode semiempirik PM3. Melalui analisis regresi multilinear, hubungan tersebut dinyatakan dalam persamaan:

$$-\log IC_{50} = 79,955 - (11,635 * qC1) - (2,094 * qC2) - (34,6 * qN11) + (797,684 * qC15) + (0,288 * \mu)$$

(n = 22; r = 0,714; adjusted r² = 0,305; F_{hit}/F_{tab} = 1,239; PRESS = 0,017)

Berdasarkan model persamaan HKSA terbaik di atas, penelitian ini juga berhasil mengusulkan senyawa baru bioaktivitas prediktifnya lebih baik dari senyawa triazolopiperazin amida sebelumnya, yaitu $-\log IC_{50} = 8,601$. Senyawa yang dimaksud adalah: (2R)-4-Oxo-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2-fluoro-4,6-dihidroksifenil)butan-2-amina

Daftar pustaka

- Asmara, A.P., Mudasir, & Siswanta, D. (2013). Studi QSAR senyawa turunan triazolopiperazin amida sebagai inhibitor enzim Dipeptidil Peptidase-IV (DPP IV) menggunakan metode semiempirik AM1. *Berkala MIPA*, 23(3), 288-296.
- Kim, D., Wang, L., Beconi, M., Eiermann, G.J., Fisher, M.H., He, H., ... Weber, A.E. (2005). (2R)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro [1,2,4]triazolo [4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(1), 141-151.
- Kowalchick, J.E., Leiting, B., Pryor, K.A.D., Marsilio, F., Wu, J.K., He, H., ... Kim, D. (2007). Design, synthesis, and biological evaluation of triazolopiperazin-based β-amino amides as potent, orally active dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(21), 5934–5939.
- Lambert, P., & Bingley, P.J. (2002). What is type 1 diabetes?. *Medicine*, 30(1): 1–5.
- Monika, G., Sarbjot, S., & Punam, G. (2009). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a new approach in diabetes treatment. *International Journal of Drug Development & Research*, 1(1), 146-156.
- Pranowo, H.D. (2003). *Kimia Komputasi*, Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria, Kimia FMIPA UGM, Yogyakarta.
- Saqib, U., & Siddiqi, M.I. (2009). 3D-QSAR studies on triazolopiperazin amide inhibitors of dipeptidyl peptidase-IV as anti-diabetic agents. *SAR QSAR in Environmental Research*, 20(5-6), 519-535.
- Gardner, D.G., & Shoback, D. (2011). *Greenspan's basic & clinical endocrinology* (9th ed.). New York: McGraw-Hill Medical.
- Vilsbøll, T., Hare, K.J., Bagger, J.O., & Knop, F.K. (2009). Glucagon-like peptide-1 and diabetes treatment. *International Diabetes Monitor*, 21(1), 1-7.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047–1053.