

## **BAB V**

### **SIMPULAN**

#### **5.1. Simpulan**

Dari pemodelan interaksi 14 senyawa yang sudah disintesis, 46 yang belum disintesis dan 9 senyawa pembanding analgetika terhadap reseptor siklooksigenase - 2, maka dapat disimpulkan bahwa keempat senyawa yang belum disintesis (asam O-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat, asam O-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat, asam O-(2-fluorobenzoil)salisilat dan asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat) memiliki interaksi yang lebih baik dengan reseptor enzim siklooksigenase – 2 dibandingkan asam O-(3-metilklorobenzoil)salisilat yang sudah disintesis dan sediaan paten analgetika lain kecuali Indomethacin. Keempat senyawa tersebut berinteraksi dengan reseptor siklooksigenase – 2 pada residu Tyrosine 385, Leusine 531, Tyrosine 355 dan Arginine 120.

#### **5.2. Alur Penelitian Selanjutnya**

- 1) Pemodelan interaksi turunan potensial asam benzoil salisilat dengan reseptor enzim siklooksigenase – 1.
- 2) Sintesis dan uji aktivitas analgesik 4 senyawa potensial (asam O-(2-trifluorometoksibenzoil)salisilat, asam O-(2,4-dimetilbenzoil)salisilat, asam O-(2-fluorobenzoil)salisilat dan asam O-(2,3-dimetilklorobenzoil)salisilat).

## DAFTAR PUSTAKA

Accelrys Software Inc., 2012, **Discovery Studio Modeling Environment**, Release 3.5, California : San Diego.

Berman H, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat T, Weissig H, Shindyalov I, Bourne P., 2000, The protein data bank . URL [www.pdb.org](http://www.pdb.org).

Brogden R.N., 1998, **Non-Steroidal Anti-inflammatory Analgesics Matory Analgesics**, In Drugs (Supp.4): 27-45.

Chairun W., 2007, Obat – obat analgetika, **Obat – Obat Penting untuk Pelayanan Kefarmasian**, Edisi Revisi, Universitas Gajah Mada: Jogjakarta.

Chandra Y.D., 2007, Sintesis Asam 4-trifluorometilbenzoil Salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya.

DeLano WL., 2002, The PyMOL molecular graphics system. <http://www.pymol.org>.

Dewi Y.K.I., 2007, Sintesis Asam 4-metoksibenzoil Salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya.

Devita A., 2007, Sintesis Asam 4-nitrobenzoil Salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya.

Friesner R.A., Banks J.L., Murphy R.B., Halgren T.A., Klicic J.J., Mainz D.T., Repasky M.P., Knoll E.H., Shaw D.E., Shelley M., Perry J.K., Francis P., Shenkin P.S., 2004, Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy, **J.Med.Chem.**47,1739-1749.

Gunawan S.G., Rianto S., Nafrialdi dan Elysbeth., 2007, **Farmakologi dan Terapi**, Ed. V, Universitas Indonesia: Jakarta.

Handoko L.I., 2007, Sintesis Asam Benzoil Salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya.

Halgren T.A., Murphy, R.B., Friesner R.A., Beard H.S., Frye L.L., Pollard W.T., Banks J.L., 2004, Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 2. Enrichment factors in database screening, **J.Med.Chem.** 47, 1750-1759.

Indriawati F., 2007, Sintesis Asam 4-fluorobenzoil Salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya.

Jamal S, 1987, **Persediaan Obat dirumah tangga dan Pengobatan Diri Sendiri**, *Medica* 13 (2): 152-156.

Jones G.W., 1997, Development and Validation of a Genetic Algorithm for Flexible Docking, **Jurnal of Molecular Biology.** 267, 727-748.

Kitchen D.B., Helene D., John F.R., Jurgen B., 2004, Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: methods and applications, **Nature Reviews Drug Discovery.** 3, 935-949.

Kubinyi H., 2002, Chemical Similarity and Biological Activities, **J.Braz.Chem.Soc.** Vol. 13, No. 6, 717-726.

Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., 2001, Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings, **Advanced Drug Delivery Reviews.** 46, 3-26.

Leonarto, Bambang S., Irwan S., Siti S., dan Caroline, 2009, Sintesis Asam 2-(4-tercier-butyl-benzoiloksi)-benzoat dan Uji Aktivitas Analgesik terhadap Mencit (*Mus musculus*), **Presentasi Oral di Seminar Nasional Kimia (Senaki) IX**, ITS: Surabaya.

Martak R., Bambang S., Siti S., Caroline dan Irwan S., 2009, Synthesis of 4-Chloromethylbenzoyl Salicylic Acid and Its Analgesic Activity on Mice (*Mus musculus*), **Poster Presentation in Bandung International Conference on Medicinal Chemistry**, School of Pharmacy: Bandung

Nayal, M., dan Honig, B., 2006, On the Nature of Cavities of Protein Surface: Application to the Identification of Drug-Binding Site, **Proteins**, 63, 862.

Novitasari A., 2007, Sintesis Asam 3-klorobenzoil salisilat dan Penentuan ED<sub>50</sub> Analgesik terhadap Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya.

Pratiwi V.D., 2009, Sintesis Asam 3-klorometilbenzoil Salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya

Siswandono dan Soekardjo B., 2000, **Kimia Medisinal 1**, Airlangga University Press: Surabaya.

Siswandono dan Soekardjo B., 2000, **Kimia Medisinal 2**, Airlangga University Press: Surabaya.

Sutikno D.A., 2007, Sintesis Asam 4-metilbenzoil salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya.

Soekardjo B., Irwan Setyabudi dan Caroline, 2009, Sintesis dan Hubungan Kuantitatif Struktur dengan Aktivitas Analgesik terhadap Mencit (*Mus musculus*) dari Turunan Asam Benzoil Salisilat, **Hibah PHK-A2 Research Project**, Unika Widya Mandala: Surabaya

Sholikah M., 2007, Sintesis dan Uji Aktivitas Analgesik asam *O*-(2,4-diklorobenzoil)salisilat pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Airlangga University Press: Surabaya.

Tanzil E., 2007, Sintesis Asam Valeril Salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya.

Tjay, T.H., Raharja, K., 2002, **Obat – obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek – efek Sampingnya**, edisi 5, PT Elexmedia Komputindo, Jakarta.

Widiani M., Bambang S., Caroline, Siti Surdijati dan Irwan Setyabudi, 2009, Synthesis of 4-(Trifluoromethoxy)Benzoyl Salicylic Acid and Its Analgesic Activity on Mice (*Mus musculus*), **Poster Presentation in Bandung International Conference on Medicinal Chemistry**, School of Pharmacy: Bandung



Yuliani T., 2011, Perbandingan Kinetika Reaksi Hidrolisis Asam *O*-Asetilsalisilat dan Asam *O*-Benzoilsalisilat pada PH 11, **Skripsi Sarjana Farmasi**, Airlangga University Press: Surabaya.

Yunita N., 2009, Sintesis Asam 2-klorobenzoil salisilat dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*), **Skripsi Sarjana Farmasi**, Unika Widya Mandala: Surabaya.



LAMPIRAN A

DAFTAR TETAPAN SUBSTITUEN YANG UMUM DIGUNAKAN  
DALAM HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS

Gugus	$\pi$ (ar)	$\pi$ (al)	MR	Es	$\sigma_{meta}$	$\sigma_{para}$	$\sigma_i$	$\sigma^*$	F	R
H	0,00	0,00	1,03	1,24	0,00	0,00	0,00	0,49	0,00	0,00
B(OH) <sub>2</sub>	-0,55		11,04		-0,01	0,12	-0,08		-0,07	0,18
Br	0,86	0,60	8,88	0,08	0,39	0,23	0,44	2,80	0,44	-0,17
Cl	0,71	0,39	6,03	0,27	0,37	0,23	0,47	2,68	0,41	-0,15
F	0,14	-0,17	0,92	0,78	0,34	0,06	0,52	3,08	0,43	-0,34
I	1,12	1,00	13,94	-0,16	0,35	0,18	0,39	2,38	0,40	-0,19
IO <sub>2</sub>	-3,46		63,51		0,68	0,78	0,68		0,63	0,20
NO	-0,12		5,20				0,12	0,34		
NO <sub>2</sub>	-0,28	-0,85	7,36	-1,28	0,71	0,78			0,67	0,16
NH <sub>2</sub>	-1,23	-1,19	5,42	0,63	-0,16	-0,66	0,12		0,02	-0,68
N+H <sub>3</sub>		-4,19			0,86	0,60	0,61		0,94	-0,27
NHOH	-1,34		7,22		-0,04	-0,34			0,06	-0,40
NHNH <sub>2</sub>	-0,88		8,44		-0,02	-0,55	0,14		0,17	-0,71
NHCN			10,14		0,21	0,06	0,37		0,26	-0,18
NHCHO	-0,98		10,31		0,19	0,00	0,26		0,25	-0,23
NHCH <sub>3</sub>	-0,47	-0,67	10,33		-0,30	-0,84			-0,11	-0,74
NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,08		14,98		-0,24	-0,61			-0,11	-0,51
NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,37		30,04		-0,12	-0,40			-0,02	-0,38
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,18	-0,30	15,55		-0,15	-0,83	0,06	0,62	0,10	-0,92
N+(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-5,96	-5,26			0,88	0,82	0,93		0,89	0,00
NHCONH <sub>2</sub>	-1,30		13,72		-0,03	-0,24			0,04	-0,28
NHCSNH <sub>2</sub>	-1,40		22,19		0,22	0,16			0,23	-0,05
NHCOCH <sub>3</sub>	-0,97		14,93		0,21	0,00			0,28	-0,26
NHCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,49		34,64		-0,19	0,02			0,09	-0,27
NHCSCH <sub>3</sub>			23,40		0,24	0,12			0,27	-0,13
NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-1,18		18,17		0,20	0,03	0,42		0,25	-0,20
NHSO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-1,73		16,78							
NNC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,69		31,31		0,32	0,39	0,25		0,28	0,13
NCO			8,82		0,27	0,19			0,29	-0,08
NCS	1,15		17,24		0,48	0,38			0,51	-0,09
O-	-3,87				-0,47	-0,81			-0,35	-0,49
OH	-0,67	-1,16	2,85	0,69	0,12	-0,37	0,29	1,55	0,29	-0,64
OCH <sub>3</sub>	-0,02	-0,47	7,87	0,69	0,12	-0,27	0,27	1,81	0,26	-0,51
OCF <sub>3</sub>	1,04		7,86		0,38	0,35			0,38	0,00
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,38	0,03	12,47		0,10	-0,24	0,27	1,64	0,22	-0,44
OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1,05		17,06		0,10	-0,25	0,27	1,57	0,22	-0,45
O(CH <sub>2</sub> )(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			17,06		0,10	-0,45	0,26		0,30	-0,72
O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		1,03	21,66		0,10	-0,32	0,27	1,55	0,25	-0,55
OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,08		27,68		0,25	-0,03	0,39	2,24	0,34	-0,35
OCOCH <sub>3</sub>	-0,64	-0,27	12,47		0,39	0,31	0,33	1,29	0,41	-0,07
OCNH <sub>2</sub>	-1,05		11,28							
OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,46		32,33		0,21	0,13			0,23	-0,08
OSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0,88		16,99		0,39	0,36			0,39	0,00
OSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,93		36,70		0,36	0,33			0,36	0,00

Gugus	$\pi$ (ar)	$\pi$ (al)	MR	Es	$\sigma_{meta}$	$\sigma_{para}$	$\sigma_I$	$\sigma^*$	F	R
CB <sub>3</sub>			28,81	-2,43	0,28	0,29	0,26		0,27	0,04
CCl <sub>3</sub>		1,31	20,12	-2,06	0,32	0,33	0,31	2,65	0,31	0,05
CF <sub>3</sub>	0,88	1,07	5,02	-1,16	0,43	0,54	0,42	2,85	0,38	0,19
CH <sub>3</sub>	0,56	0,50	5,65	0,00	-0,07	-0,17	-0,04	0,00	-0,04	-0,13
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1,02	1,00	10,30	-0,07	-0,07	-0,15	-0,05	-0,10	-0,05	-0,10
CH=CH <sub>2</sub>	0,82		10,99		0,05	-0,02	0,09	0,52	0,07	-0,08
C=CH	0,40	0,48	9,55		0,21	0,23	0,35		0,19	0,05
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1,55	1,50	19,62	-1,54	-0,07	-0,13	-0,03	-0,12	-0,06	-0,08
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,53		14,96	-0,47	-0,07	-0,15	-0,03	-0,19	-0,05	-0,10
CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>			24,24	-1,98				-0,23		
CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	1,10		14,49				0,00	0,23		
CH=CHCH <sub>3</sub>			15,61			-0,04		0,36		
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1,98		19,62	-1,54	-0,10	-0,20	-0,07	-0,30	-0,07	-0,13
C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>			33,55	-3,80						
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>			19,59	-0,39	-0,08	-0,16	-0,04	-0,13	-0,06	-0,11
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>			24,24	-0,40	-0,08	-0,15		-0,16	-0,06	-0,09
CH=NOH	-0,38	-1,22	10,28		0,22	0,10	0,27		0,25	-0,13
CH <sub>2</sub> Br	0,79		13,39	-0,27	0,12	0,14		1,00	0,10	0,05
CH <sub>2</sub> Cl	0,17		10,49	-0,24	0,11	0,12	0,15	1,05	0,10	0,03
CH <sub>2</sub> F			5,43	-0,24				1,10		
CH <sub>2</sub> I		1,50	18,60	-0,37	0,10	0,11	0,16	0,85	0,09	0,03
CH <sub>2</sub> OH	-1,03		7,19	0,03	0,00	0,00	0,05	0,56	-0,01	0,01
CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-0,78		12,06	-0,19		0,03	0,07	0,52		
CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>			12,01	-1,47				1,73		
CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-1,04		9,09				0,00			
CH <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	-4,09			-2,30			0,36			
CH <sub>2</sub> CN	-0,57		10,11	-1,14	0,16	0,01	0,18	1,30	0,21	-0,18
CH <sub>2</sub> SCN	-0,14		18,05			0,14				
CH <sub>2</sub> COOH	-0,72		11,88			-0,07	0,40	1,05		
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,01		30,01	-0,38	-0,08	-0,09		0,22	-0,08	-0,01
CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,66		31,74	-0,33	0,06	0,07		0,85	0,05	0,03
CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			37,85		0,15	0,16		1,37	0,14	0,03
CH <sub>2</sub> SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			37,93					0,66		
CH=CHCHO			16,88		0,24	0,13				-0,12
CH=CHCOOH	0,00		17,91		0,14	0,90		1,01	-0,15	1,04
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	0,96		16,04	-1,00			-0,80	0,49		
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0,82		15,15	-0,90			-0,02	0,39		
CHBr-CH <sub>3</sub>			18,04	-0,69				0,90		
CHClCH <sub>3</sub>			15,15	-0,50				0,94		
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-0,77		11,84				0,00	0,21		
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	-0,29		16,52	-0,97	-0,03	-0,07			-0,02	-0,05
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,66		34,65	-0,38		-0,12		0,08		
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1,96	2,13	25,36		0,06	-0,01		0,60	0,08	-0,08
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>ortho</i> )	2,69		29,98					-0,03		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>meta</i> )	2,69		29,98			0,01		0,48		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ( <i>para</i> )	2,69		29,98			-0,07		0,46		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <i>meta</i> )			30,36			0,09		0,85		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl ( <i>para</i> )			30,36			0,08		0,75		

Gugus	$\pi$ (ar)	$\pi$ (al)	MR	Es	$\sigma_{meta}$	$\sigma_{para}$	oi	$\sigma^*$	F	R
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br (meta)			33,21		0,09	0,08		0,86	0,08	0,00
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br (para)			33,21			0,07		0,74		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F (meta)			25,25					0,82		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F (para)			25,25					0,62		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>3</sub> (meta)			29,35			0,12		0,89		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>3</sub> (para)			29,35					0,96		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN (meta)			30,66					0,98		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN (para)			30,66			0,21		1,05		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (meta)			31,69			0,17		1,09		
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> (para)			31,69			0,23		1,14		
C <sub>6</sub> Cl <sub>5</sub>			49,53	0,09	0,25	0,24			0,24	0,02
C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>			23,98	-0,34	0,34	0,41		4,07	0,30	0,13
CH(OH)CH <sub>3</sub>			11,82	-0,33		-0,07		0,46		
CH(OH)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			16,44	-0,31				0,45		
CH(OH)C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			21,12	-0,81						
CH(OH)C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>			25,71	-0,07						
CH(OH)CH <sub>2</sub> OH			13,36	-1,19						
CH(OH)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,54		31,52	-1,76				0,76		
CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			34,66					0,11		
CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>			54,34	0,73				0,41		
CH(OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>			57,85					1,90		
CN	-0,57	-0,84	6,33		0,56	0,66	0,53	3,64	0,51	0,19
CHO	-0,65		6,88		0,35	0,42	0,25		0,31	0,13
CO <sub>2</sub>	-4,36	-4,67	6,05		-0,10	0,00	-0,17		-0,15	0,13
COOH	-0,32	-0,78	6,93		0,37	0,45	0,39	2,94	0,33	0,15
CONH <sub>2</sub>	-1,49	-1,71	9,81		0,28	0,36	0,27		0,24	0,14
CONHCH <sub>3</sub>	-1,27		14,57		0,35	0,36			0,34	0,05
COCH <sub>3</sub>	-0,55	-0,71	11,18		0,38	0,50	0,29	1,65	0,32	0,20
COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,05		30,33		0,34	0,43			0,30	0,16
COOCH <sub>3</sub>	-0,01	-0,27	12,87		0,37	0,45	0,34	2,00	0,33	0,15
COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,51				0,37	0,45	0,21		0,33	0,15
COOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>			30,15		0,37	0,44			0,33	0,13
PO <sub>3</sub>					-0,02	-0,16			0,02	-0,18
PO <sub>3</sub> H			19,93		0,20	0,26			0,17	0,11
P(O)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			21,87		0,42	0,62			0,33	0,31
P(O)(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			21,19		0,42	0,53			0,37	0,19
P(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,44		30,49		0,03	0,31	0,08		-0,08	0,39
P(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>			60,55		0,10	0,13			0,08	0,06
P(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>			59,29		0,11	0,19			0,07	0,12
P(O)(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0,70				0,38	0,53		1,68	0,31	0,24
SO <sub>2</sub>					-0,02	-0,05			-0,02	-0,03
SO <sub>3</sub>	-4,76			0,17	0,05	0,09			0,03	0,07
SO <sub>3</sub> H			10,38		0,55					
SH	0,39	0,28	9,22		0,25	0,15	0,26		0,28	-0,11
SCN	0,41	-1,85	13,40		0,41	0,52	0,55		0,36	0,19
SF <sub>3</sub>	1,23		9,89		0,61	0,68	0,57		0,57	0,15



Gugus	$\pi$ (ar)	$\pi$ (al)	MR	Es	$\sigma_{meta}$	$\sigma_{para}$	$\sigma_i$	$\sigma^*$	F	R
SCF <sub>3</sub>	1,44		13,81		0,40	0,50	0,42		0,35	0,18
SCH <sub>3</sub>	0,61	0,45	13,82	0,17	0,15	0,00	0,23	1,47	0,20	-0,18
S <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>					1,00	0,90			1,02	-0,04
SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,07		18,42		0,18	0,03	0,25	1,44	0,23	-0,18
SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>			24,12					1,38		
SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,32		34,29			0,18	0,30			
SOCH <sub>3</sub>	-1,58		13,70		0,52	0,49	0,49	-0,48	0,52	0,01
SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-1,82		12,28		0,46	0,57	0,46		0,41	0,19
SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-1,63		13,49		0,60	0,72	0,59		0,54	0,22
SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,27		33,20		0,61	0,70	0,57		0,56	0,18
SOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,07		33,41			0,47	0,52			
SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	0,55		12,86		0,40	0,50	0,78		0,73	0,26
SCOCH <sub>3</sub>	0,10		18,42		0,39	0,44	0,21		0,36	0,11
Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,59		24,96		-0,04	-0,07	-0,13		-0,04	-0,04
Siklopropil	2,14	1,30	22,02	-0,51		-0,02		-0,20		
Siklobutil		1,80	17,88	-0,06		-0,15		-0,16		
Siklopropilmetil		1,80	18,18					0,01		
Siklopentil	2,14	2,14	22,02	-0,51		-0,02		-0,20		
Sikloheksil	2,51	2,51	26,69	-0,79		-0,22		-0,15		
Sikloheptil			31,34	-1,10				-0,13		
Sikloheksilmetil			31,34	-0,98				-0,06		
3-Indolil	2,14		36,44							
2-Fenantril	2,33		34,51							
2-Benzoksazolil			32,74		0,30	0,33			0,28	0,07
2-Benzotiazolil	2,13		38,88		0,27	0,29			0,25	0,06
1-Naftil			41,59					-0,02		
2-Tienil	1,61		24,04		0,09	0,05		0,93	0,10	-0,04
3-Tienil	1,81		24,04		0,03	-0,02		0,65	0,04	-0,06
1-Andamantil			40,63		-0,12	-0,13		-0,16	-0,12	-0,02

(Data diambil dari Martin YC, *Quantitative Drug Design, A Critical Introduction*, New York, Basel: Marcel Dekker Inc., 1978, hal. 378-392).

## LAMPIRAN B

### NILAI SUBSTITUEN YANG DIGUNAKAN PADA SUBSTITUSI AROMATIK MENURUT MODEL PENDEKATAN TOPLISS

Substituen	Nilai $\pi$	Nilai $\sigma$
H	0,00	0,00
4-Cl	0,70	0,23
3,4-Cl <sub>2</sub>	1,25	0,52
4-Cl,3-CF <sub>3</sub>	1,59	0,66
4-NO <sub>2</sub> ,3-CF <sub>3</sub>	0,60	1,21
4-CF <sub>3</sub>	0,88	0,54
4-Br	0,86	0,23
4-I	1,12	0,18
2,4-Cl <sub>2</sub>	1,42	0,46
4-NO <sub>2</sub>	-0,28	0,78
4-CH <sub>3</sub>	0,56	-0,17
3-Cl	0,76	0,37
3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,18	-0,15
3-CH <sub>3</sub>	0,51	-0,07
2-Cl	0,71	0,23
2-CH <sub>3</sub>	0,56	-0,17
2-OCH <sub>3</sub>	-0,02	-0,27
4-F	0,14	0,06
4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1,98	-0,20
3-CF <sub>3</sub>	0,88	0,43
3,5-Cl <sub>2</sub>	1,25	0,75
4-OCH <sub>3</sub>	-0,04	-0,27
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,18	-0,83
4-NH <sub>2</sub>	-1,23	-0,66
4-OH	-0,61	-0,37
4-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,76	-0,45
3-CH <sub>3</sub> ,4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0,69	-0,90

(Disadur dari Topliss (1972), *J. Med. Chem.*, **15**, 1007, dalam Taylor JB, Kenneswell PD, *Introductory Medicinal Chemistry*, Chichester : Ellis Horwood Limited, 1981, hal. 82-85, dengan modifikasi).

## LAMPIRAN C

### PARTIAL LIST OF DRUGS IN ABSORPTION AND PERMEABILITY STUDIES (LIPINSKI)

*C.A. Lipinski et al. / Advanced Drug Delivery Reviews 23 (1997) 3-25*

11

Table 1  
Partial list of drugs in absorption and permeability studies

Drug name	MLogP	OH+NH <sup>a</sup>	MWT	N+O <sup>d</sup>	Alert <sup>e</sup>
Aciclovir <sup>a,b</sup>	-0.09	4	225.21	8	0
Alprazolam <sup>a</sup>	4.74	0	308.77	4	0
Aspirin <sup>a,b</sup>	1.70	1	180.16	4	0
Atenolol <sup>a</sup>	0.92	4	266.34	5	0
Azithromycin <sup>a</sup>	0.14	5	749.00	14	1
AZT <sup>a</sup>	-4.38	2	267.25	9	0
Benzyl-penicillin <sup>a</sup>	1.82	2	334.40	6	0
Caffeine <sup>a</sup>	0.20	0	194.19	6	0
Candoxatril <sup>b</sup>	3.03	2	515.65	8	0
Captopril <sup>a</sup>	0.64	1	217.29	4	0
Carbamazepine <sup>a</sup>	3.53	2	236.28	3	0
Chloramphenicol <sup>b</sup>	1.23	3	323.14	7	0
Cimetidine <sup>a,b</sup>	0.82	3	252.34	6	0
Clonidine <sup>b</sup>	3.47	2	230.10	3	0
Cyclosporine <sup>a</sup>	-0.32	5	1202.64	23	1
Desipramine <sup>a,b</sup>	3.64	1	266.39	2	0
Dexamethasone <sup>a</sup>	1.85	3	392.47	5	0
Diazepam <sup>a</sup>	3.36	0	284.75	3	0
Diclofenac <sup>a</sup>	3.99	2	286.15	3	0
Diltiazem-HCl <sup>a</sup>	2.67	0	414.53	6	0
Doxorubicin <sup>a</sup>	-1.33	7	543.53	12	1
Enalapril-maleate <sup>a</sup>	1.64	2	376.46	7	0
Erythromycin <sup>a</sup>	-0.14	5	733.95	14	1
Famotidine <sup>a</sup>	-0.18	8	337.45	9	0
Felodipine <sup>a,b</sup>	3.22	1	384.26	5	0
Fluorouracil <sup>a</sup>	-0.63	2	130.08	4	0
Flurbiprofen <sup>a</sup>	3.90	1	244.27	2	0
Furosemide <sup>a</sup>	0.95	4	330.75	7	0
Glycine <sup>a</sup>	-3.44	3	75.07	3	0
Hydrochlorothiazide <sup>a</sup>	-1.08	4	297.74	7	0
Ibuprofen <sup>a</sup>	3.23	1	206.29	2	0
Imipramine <sup>a</sup>	3.88	0	280.42	2	0
Itraconazole <sup>a</sup>	5.53	0	705.65	12	1
Ketacozazole <sup>a</sup>	4.45	0	380.92	1	0
Ketoprofen <sup>a</sup>	3.37	1	254.29	3	0
Labelalol-HCl <sup>a</sup>	2.67	5	328.42	5	0
Lisinopril <sup>a</sup>	1.11	5	465.50	8	0
Mannitol <sup>b</sup>	-2.50	6	182.18	6	0
Methotrexate <sup>b</sup>	1.60	7	454.45	13	1
Metoprolol-tartrate <sup>a,b</sup>	1.65	2	267.37	4	0
Nadolol <sup>a</sup>	0.97	4	309.41	5	0
Naloxone <sup>a</sup>	1.53	2	327.38	5	0
Naproxen-sodium <sup>a,b</sup>	2.76	1	230.27	3	0
Nitroglycerine-HCl <sup>a</sup>	4.14	1	263.39	1	0
Ofenprazole <sup>a</sup>	-4.38	2	267.25	9	0
Phenytoin <sup>a</sup>	2.20	2	451.49	10	0
Piroxicam <sup>a</sup>	0.00	2	331.35	7	0
Prazosin <sup>a</sup>	2.05	2	383.41	9	0
Propranolol-HCl <sup>a,b</sup>	2.53	2	259.35	3	0
Quinidine <sup>a</sup>	2.19	1	324.43	4	0
Ranitidine-HCl <sup>a</sup>	0.66	2	314.41	7	0
Scopolamine <sup>b</sup>	1.42	1	303.36	5	0
Tenidap <sup>a</sup>	1.95	2	320.76	5	0
Terfenadine <sup>a</sup>	4.94	2	471.69	3	0
Testosterone <sup>a</sup>	3.70	1	288.43	2	0
Trovafloxacin <sup>b</sup>	2.81	3	415.36	7	0
Valproic-acid <sup>d</sup>	2.06	1	144.22	2	0
Vinblastine <sup>a</sup>	2.96	3	811.00	13	1
Ziprasidone <sup>a</sup>	3.71	1	412.95	5	0

<sup>a</sup>Standard or drug in FDA bioequivalence study.

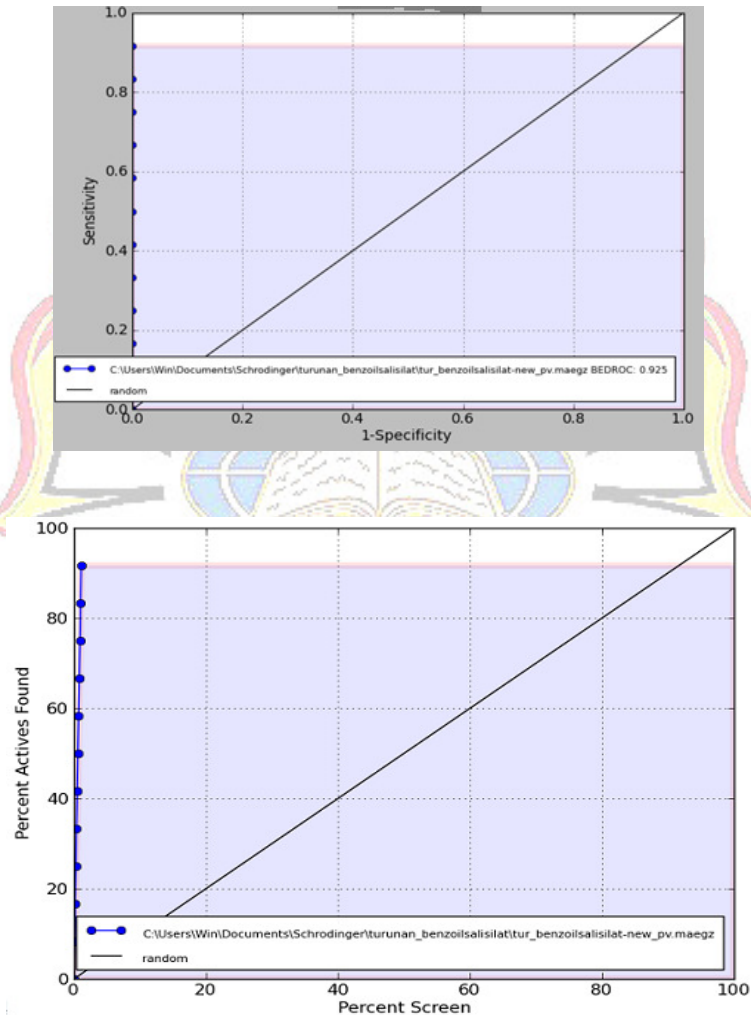
<sup>b</sup>Studied in CACO-2 permeation.

<sup>c</sup>Sum of OH and NH H-bond donors.

<sup>d</sup>Sum of N and O H-bond acceptors.

<sup>e</sup>Computational alert according to the rule of 5; 0, no problem detected; 1, poor absorption or permeation are more likely.

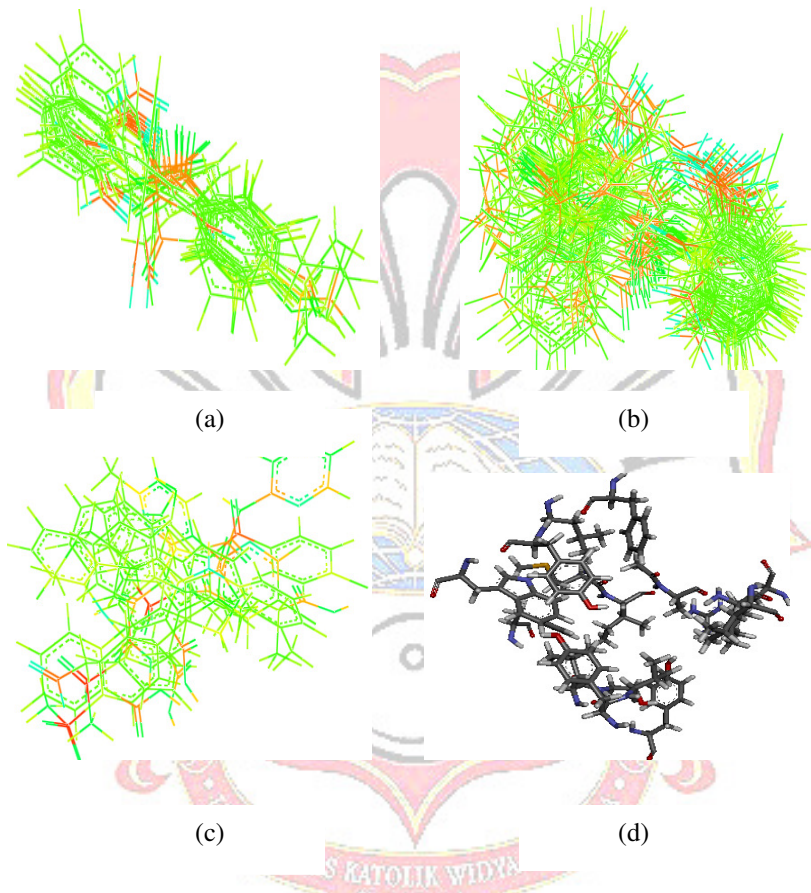
**LAMPIRAN D**  
**GRAFIK ROC (RECEIVER OPERATIC CHARACTERISTIC) DAN**  
**ENRICHMENT OUTPUT**





## LAMPIRAN E

### OPTIMASI LIGAN DAN RESEPTOR



Hasil optimasi (a) Optimasi 14 ligan turunan benzoilsalisilat yang sudah disintesis, (b) Optimasi 46 ligan turunan benzoilsalisilat yang belum disintesis, (c) Optimasi ligan senyawa analgetika paten yang beredar di masyarakat, (d) Protein 1PTH yang merupakan enzim siklooksigenase – 2 dengan ligan salisilat

**LAMPIRAN F**  
**DATA SIFAT FISIKA KIMIA DAN AKTIVITAS SENYAWA**  
**TURUNAN ASAM BENZOIL SALISILAT**

No	Gugus (R)	$\pi$	$\sigma$			Es	ED <sub>50</sub>	Log 1/ED <sub>50</sub>
			$\sigma_m$	$\sigma_p$	$\sigma_{mp}$			
1	3-CH <sub>2</sub> Cl	0.17	0.11	0	0.11	-0.24	<b>15.73</b>	-1.1967
2	4-CH <sub>2</sub> Cl	0.17	0	0.20	0.20	-0.24	<b>19</b>	-1.2789
3	4-OCF <sub>3</sub>	1.04	0	0.35	0.35	0	22.62	-1.3545
4	2-Cl	0.71	0	0	0	0.27	40.31	-1.6054
5	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1.98	0	-0.20	-0.20	-1.54	26.65	-1.4257
6	3,5-Cl <sub>2</sub>	1.42	1.5	0	1.5	0.54	25.32	-1.4035
7	4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2.24	-0.16	0	-0.16	-0.39	58	-1.7634
8	H	0	0	0	0	1.24	32	-1.5051
9	4-NO <sub>2</sub>	-0.28	0	0.78	0.78	-1.28	43	-1.6335
10	4-OCH <sub>3</sub>	-0.02	0	-0.27	-0.27	0.69	23	-1.3617
11	4-CH <sub>3</sub>	0.56	0	-0.17	-0.17	0	22	-1.3424
12	3-Cl	0.71	0.37	0	0.37	0.27	<b>20.09</b>	-1.3030
13	4-F	0.14	0	0.06	0.06	0.78	21.09	-1.3241
14	4-CF <sub>3</sub>	0.88	0	0.54	0.54	-1.16	21	-1.3222

(Pustaka: Pratiwi. dkk., 2009, Martak. dkk., 2009, Widiani. dkk., 2009, Yunita. dkk., 2009, Leonarto. dkk., 2009, Tanzil. dkk., 2007, Handoko. dkk., 2007, Devita. dkk., 2007, Dewi. dkk., 2007, Sutikno. dkk., 2007, Novitasari. dkk., 2007, Indriawati. dkk., 2007, Chandra. dkk., 2007)

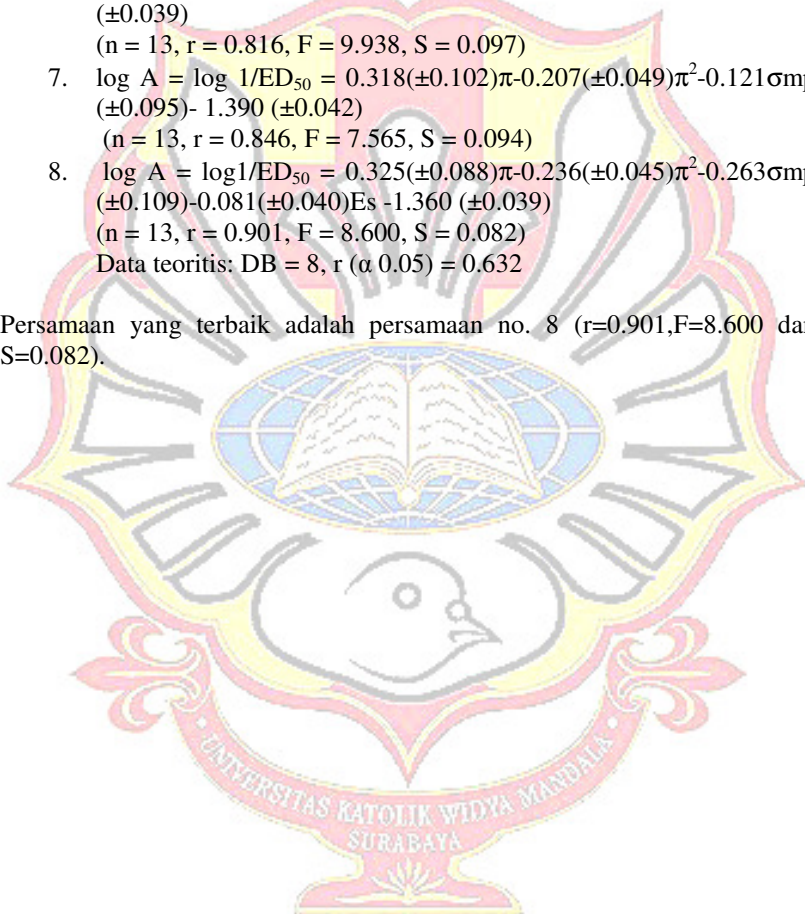
Dari tabel diatas dilakukan studi hubungan kuantitatif menggunakan program SPSS dan diperoleh beberapa persamaan berikut:

1.  $\log A = \log 1/ED_{50} = -0.068 (\pm 0.056) \pi - 1.368 (\pm 0.057)$   
(n = 14, r = 0.331, F = 1.480, S = 0.129)
  2.  $\log A = \log 1/ED_{50} = 0.241 (\pm 0.134) \pi - 0.160 (\pm 0.064) \pi^2 - 1.420 (\pm 0.052)$   
(n = 14, r = 0.654, F = 4.117, S = 0.129)
  3.  $\log A = \log 1/ED_{50} = 0.231 (\pm 0.138) \pi - 0.161 (\pm 0.066) \pi^2 - 0.089 \sigma_{mp} (\pm 0.133) - 1.405 (\pm 0.058)$   
(n = 14, r = 0.673, F = 2.757, S = 0.133)
  4.  $\log A = \log 1/ED_{50} = 0.239 (\pm 0.134) \pi - 0.190 (\pm 0.068) \pi^2 - 0.232 \sigma_{mp} (\pm 0.171) - 0.081 (\pm 0.063) Es - 1.374 (\pm 0.061)$   
(n = 14, r = 0.733, F = 2.611, S = 0.129)
- Data teoritis: DB = 9, r ( $\alpha$  0.05) = 0.602

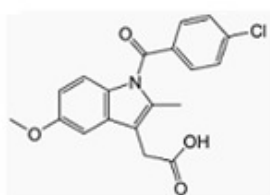
Karena  $r$  hitung mendekati harga  $r$  tabel, maka dilakukan perhitungan *outlayer*. Jika dianggap 2-Cl adalah *outlayer*, maka diperoleh persamaan berikut:

5.  $\log A = \log 1/ED_{50} = -0.068 (\pm 0.055) \pi - 1.354 (\pm 0.056)$   
( $n = 13, r = 0.351, F = 1.547, S = 0.150$ )
6.  $\log A = \log 1/ED_{50} = 0.327(\pm 0.104)\pi - 0.204(\pm 0.051)\pi^2 - 1.412$   
( $\pm 0.039$ )  
( $n = 13, r = 0.816, F = 9.938, S = 0.097$ )
7.  $\log A = \log 1/ED_{50} = 0.318(\pm 0.102)\pi - 0.207(\pm 0.049)\pi^2 - 0.121 \sigma mp$   
( $\pm 0.095$ ) - 1.390 ( $\pm 0.042$ )  
( $n = 13, r = 0.846, F = 7.565, S = 0.094$ )
8.  $\log A = \log 1/ED_{50} = 0.325(\pm 0.088)\pi - 0.236(\pm 0.045)\pi^2 - 0.263 \sigma mp$   
( $\pm 0.109$ ) - 0.081 ( $\pm 0.040$ ) Es - 1.360 ( $\pm 0.039$ )  
( $n = 13, r = 0.901, F = 8.600, S = 0.082$ )  
Data teoritis: DB = 8,  $r (\alpha 0.05) = 0.632$

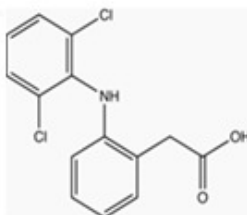
Persamaan yang terbaik adalah persamaan no. 8 ( $r=0.901, F=8.600$  dan  $S=0.082$ ).



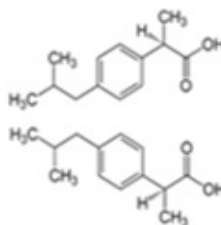
**LAMPIRAN G**  
**GAMBAR STRUKTUR PEMBANDING**



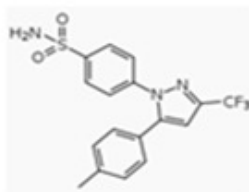
(a)



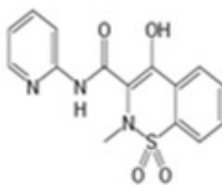
(d)



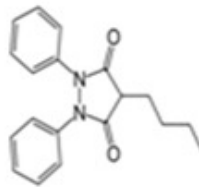
(g)



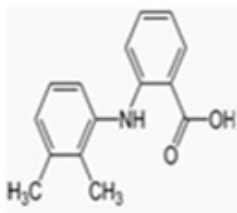
(b)



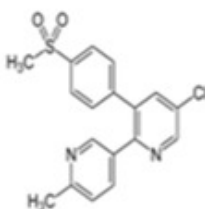
(e)



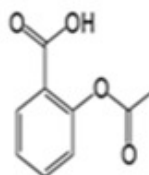
(h)



(c)



(f)



(i)

Struktur pembanding (a) Indomethacin, (b) Celecoxib, (c) Asam Mefenamat, (d) Diklofenak, (e) Piroksikam, (f) Etoricoxib, (g) Ibuprofen, (h) Fenilbutazon, (i) Asam Asetilsalisilat



## LAMPIRAN H

### GUGUS YANG MEMPUNYAI EFEK INDUKSI DAN KONJUGASI

Elektro-negativitas	1,8	2,0	2,1	2,4	2,5	2,8	3,0	3,5	4,0
Elemen Kimia	Si Sb	B As	H P Te	Se	C S I	Br	N Cl	O	F

(Disadur dari Korolkovas A. *Essentials of Molecular Pharmacology, Background for Drug Design*, New York, London, Sydney, Toronto : Wiley Interscience, 1970, hal. 64).

Efek	Gugus
-I	$N^+H_3$ , $N^+R_3$ , $NO_2$ , CN, COOH, COOR, ClO, COR, F, Cl, Br, I, OH, OR, $OCH_3$ , SH, SR, $CH=CH_2$ , $CR=CR_2$ , $C=CH$
+I	$CH_3$ , $CH_2R$ , $CHR_2$ , $CR_3$ , COO'

(Disadur dari Korolkovas A. *Essentials of Molecular Pharmacology, Background for Drug Design*, New York, London, Sydney, Toronto : Wiley Interscience, 1970, hal. 64).

Efek	Gugus
-R, -I	$NO_2$ , CN, COOH, COOR, CHO, COR, $CONH_2$ , $SO_2R$ , $CF_3$
+R, +I	O', S', $CH_3$ , $CR_3$
+R, -I	F, Cl, Br, I, OH, OR, OCOR, $OCH_3$ , SH, SR, $NH_2$ , $NR_2$ , NHCOR

(Disadur dari Korolkovas A. *Essentials of Molecular Pharmacology, Background for Drug Design*, New York, London, Sydney, Toronto : Wiley Interscience, 1970, hal. 66).

Urutan intensitas efek induksi gugus-gugus adalah sebagai berikut :

Efek -I :  $F > Cl > Br > I > OCH_3 > C_6H_5$

Efek +I :  $CH_3 < CH_2CH_3 < CH(CH_3)_2 < CH_2CH_2CH_3 < C(CH_3)_3$