

Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida Menggunakan Metode Semiempirik AM1

Anjar Purba Asmara
Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Ar Raniry Banda Aceh
Email: anjarpa@ar-raniry.ac.id

Mudasir
Jurusan Kimia, FMIPA, UGM Yogyakarta

Dwi Siswanta
Jurusan Kimia, FMIPA, UGM Yogyakarta

Abstract: QSAR studies had done on derivatives of triazolopiperazine amide as inhibitors DPP IV enzyme that causes diabetes mellitus type 2. The studies had began by modeling the structures of the derivatives of triazolopiperazine amide and calculating the descriptors of QSAR by semiempirical AM1 method which available on Hyperchem® program. QSAR analysis had done by multilinear regression method analysis which is available on SPSS® program using electronic and molecular parameters. The best QSAR equation model for method of semiempirical AM1:

$$-\log IC_{50} = 152.252 + (18.295 * qC1) + (2.343 * qC5) + (2263.448 * qC9) + (1662.252 * qC10) - (350.806 * qC15) + (639.687 * qO25) + (6.515 * E_H)$$

$n = 18; r^2 = 0.712; adjusted\ r^2 = 0.510; F_{hit}/F_{tab} = 1.124; PRESS = 0.006$

The main side of the compound can be determined through the equation. It can be used to study in preventing the disease of DM2 by inhibiting of enzyme DPP IV.

Keywords: HKSA, triazolopiperazine amide, enzyme DPP IV, semiempirical AM1.

1. Pendahuluan

Penelitian dengan metode eksperimen untuk mendapatkan estimasi toksisitas dan aktivitas obat pada manusia membutuhkan kerja beberapa tim yang terdiri dari tim analisis dan pengembangan senyawa obat, tim penguji aktivitas obat, dan tim kerja lainnya yang tergantung pada jenis obat yang diteliti. Dari banyaknya tim tersebut, pemodelan suatu obat membutuhkan langkah yang panjang sehingga berpengaruh pada lamanya waktu yang dibutuhkan dan besarnya biaya yang harus dikeluarkan. Kelemahan

tersebut dapat di komputasi yang sangat sesuai dengan kemajuan bidang informasi dan teknologi yang berbasis pada dunia digital.

Kimia teori dan komputasi merupakan bidang ilmu kimia yang mempelajari materi kimia berdasarkan perhitungan yang melibatkan struktur atomnya. Kajian yang sangat berguna bagi kegiatan eksperimen lanjutan salah satunya adalah HKSA. HKSA membahas tentang hubungan antara struktur molekul dengan aktivitas biologisnya yang dinyatakan secara kuantitatif. Metode ini sangat cocok untuk memprediksikan senyawa obat untuk penyakit-penyakit yang mematikan yang salah satunya adalah penyakit gula atau *diabetes mellitus* (DM). Penyakit tersebut sangat menguatirkan karena jumlah penderitanya, khususnya DM tipe 2, akan membengkak pada tahun 2030.

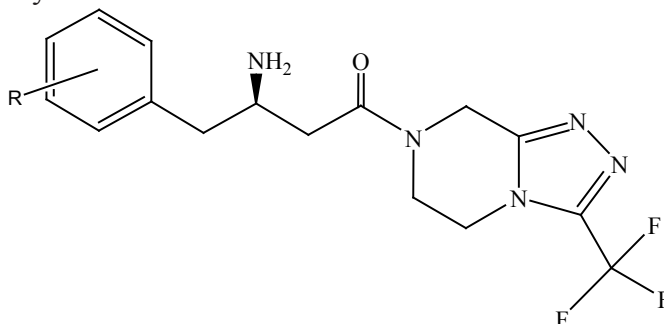
Penyakit DM tipe 2 disebabkan faktor eksternal tubuh berupa pola makan yang tidak sehat dan istirahat yang kurang. Faktor internal tubuh diketahui berupa enzim DPP IV (dipeptidyl peptidase IV). Enzim ini menyebabkan penurunan kuantitas produksi hormon insulinotropik seperti GLP-1 dan GIP dengan jalan memotong ikatan N-penghubung dari dua asam aminonya. Salah satu jalan mengendalikan resiko timbulnya penyakit ini adalah dengan cara menghambat kerja enzim DPP IV dengan memasukkan senyawa inhibitor ke dalam tubuh pasien. Saqib dan Siddiqi (2009) telah memetakan sisi senyawa turunan triazolopiperazin amida yang potensial untuk divariasi substituenya sehingga bisa meningkatkan aktivitas biologisnya. Mereka menggunakan deskriptor fisikokimia menjadi parameter untuk menghitung hidrofobisitas, topologi, sifat elektronik, dan efek sterik secara komputasional.

Penelitian ini bermaksud untuk mengetahui parameter yang paling sesuai untuk menggambarkan hubungan struktur turunan triazolopiperazin amida. Penelitian ini menggunakan metode semiempirik AM1 yang memiliki tingkat ketelitiannya cukup tinggi dan waktu perhitungannya relatif cepat. Model persamaan ini menghitung medan gaya pada elektron valensi atom-atom dalam suatu molekul. Parameter yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah parameter elektronik dan molekular. Pemilihan parameter elektronik didasarkan pada interaksi senyawa inhibitor menggunakan interaksi ikatan antarmolekul yang tergantung pada elektron valensinya. Pemilihan parameter molekular didasarkan

pada karakter senyawa target yang sangat selektif terhadap ukuran dan struktur molekul substrat. Metode statistika yang digunakan pada penelitian ini adalah analisis regresi multilinear karena deskriptor yang dihasilkan dari metode semiempirik relatif banyak.

Metode

Penelitian ini menggunakan data struktur senyawa turunan triazolopiperazin amida sebagai inhibitor DPP IV beserta data aktivitasnya secara *in vivo*.



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

Gambar 1. Kerangka utama senyawa turunan triazolopiperazin amida

Penelitian ini menggunakan perangkat komputer dengan

prosesor Intel® Pentium 4 3GHz, RAM 512 GB, Harddisk 60 GB. Penelitian ini menggunakan perangkat lunak (*software*) Hyperchem® 7.0 for Windows® untuk pemodelan molekul senyawa dan *software* SPSS® 13 for Windows® untuk analisis persamaan QSAR.

a. Perhitungan parameter elektronik dan molekular

Struktur hasil optimasi tersebut di-*upload* kembali kemudian dilakukan perhitungan *single point* dengan output data dikumpulkan pada file rekaman (*file.log*). Untuk memulai rekaman dilakukan *start log* dan untuk mengakhiri rekaman dilakukan *stop log*. Data yang terdapat dalam file rekaman adalah data-data energi dan muatan bersih atom. Data muatan atom parsial, luas permukaan, volume, energi hidrasi, log P, refraktivitas molar, polarisabilitas molekular dan massa molekular dapat dilihat pada *QSAR properties* dari program Hyperchem®.

b. Analisis QSAR dengan parameter elektronik dan molekular

Variabel bebas yang digunakan pada analisis QSAR dengan parameter elektronik dan molekular ini adalah log P, muatan bersih atom (q), momen dwikutub (μ), energi hidrasi (E_H), polarisabilitas molekular (α), total energi (E_T), energi ikatan (E_b), energi atomik terisolasi ($E_{at.is}$), energi elektronik (E_e), interaksi inti-inti (E_{int}), luas permukaan (SA), volume (V), refraktivitas molar (RM), massa molekular (MW), dan panas pembentukan (ΔH_f). Variabel terikat yang digunakan sama dengan analisis QSAR dengan parameter elektronik, yaitu $-\log IC_{50}$.

c. Pemilihan model persamaan QSAR terbaik dari analisis QSAR menggunakan parameter elektronik dan molekular

Model persamaan QSAR terbaik ditentukan dari hasil analisis QSAR dengan parameter elektronik dan molekular. Model persamaan yang dapat memprediksi harga aktivitas biologis ($-\log IC_{50}$) yang paling mendekati harga aktivitas biologis ($-\log IC_{50}$) eksperimen merupakan model persamaan QSAR yang terbaik. Hal ini dapat dilihat dari kurva hubungan $-\log IC_{50}$ eksperimen Vs $-\log$

IC₅₀ prediksi.

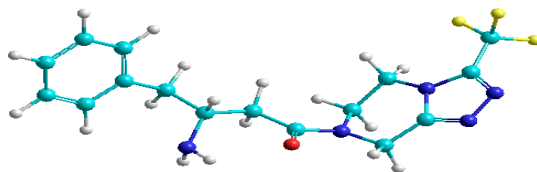
2. Hasil Dan Pembahasan

a. Hasil Optimasi Geometri Senyawa Induk Triazolopiperazin Amida Menggunakan Metode Semiempirik AM1

Senyawa induk dari triazolopiperazin amida yang digunakan pada penelitian ini dioptimasi menggunakan metode yang telah divalidasi sebelumnya, yaitu metode semiempirik AM1. Hasil optimasi geometri dari senyawa induk triazolopiperazine amida dengan metode AM1 disajikan pada Gambar 2 menggunakan model *balls and cylinders*. Atom C digambarkan dengan bola pejal warna biru muda, atom N digambarkan dengan bola pejal warna biru tua, atom O dengan warna merah, atom F dengan warna kuning, dan atom H dengan warna putih. Selanjutnya, senyawa tersebut digambarkan dengan model *tubes* pada Gambar 3 yang dilengkapi dengan muatan bersih atom untuk masing-masing atom.

Berdasarkan Gambar 3, analisis struktur dan muatan atom dapat dijabarkan sebagai berikut.

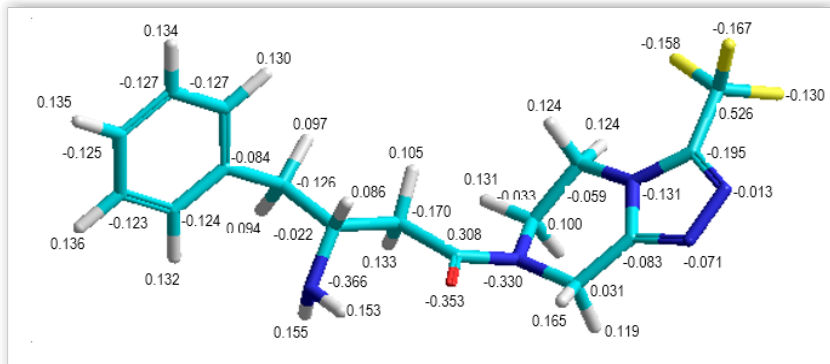
- a. Semua atom C pada gugus fenil bermuatan negatif karena elektronegativitas atom C lebih besar dari pada atom H sehingga pasangan elektron ikatannya lebih tertarik ke arah atom C. Khusus untuk atom C fenil (C1) yang mengikat C alifatik (C7) memiliki harga muatan negatif yang lebih kecil (-0,084) dibandingkan atom C dalam gugus (rentang antara -0,124 s/d -0,127) disebabkan atom tersebut mendistribusikan pasangan elektron ikatannya ke 3 atom C yang lain disamping ke atom H.



Gambar 2 Struktur 3D senyawa induk triazolopiperazin amida: (2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-fenilbutan -2-amina, menggunakan metode AM1 dengan model balls and cylinders

- b. Atom C yang mengikat gugus amino (C8) memiliki harga

muatan negatif yang kecil karena pasangan elektron ikatannya tertarik kuat ke arah atom N yang lebih elektronegatif.



Gambar 3 Struktur 3D senyawa induk trizolopiperazin amida: (2*R*)-4-Oksa-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]-1-fenilbutan -2-amina, menggunakan metode AM1 dengan model *tubes* yang dilengkapi dengan muatan bersih atom

- c. Atom C yang mengikat oksigen (C10) muatannya berharga positif karena dua atom lain yang mengikatnya merupakan atom-atom yang elektronegativitasnya besar, yaitu O dan N di gugus triazolo.
- d. Satu atom C pada gugus triazolo (C12) memiliki muatan positif sedangkan atom C yang lain pada gugus yang sama (C13, C15 dan C16) bermuatan negatif. Hal ini disebabkan atom C12 mengikat N11 yang sangat elektronegatif (-0,330) dan terikat pada atom C13 yang memiliki ikatan tunggal dengan N14 dan ikatan rangkap dengan N17 sehingga muatan C12 terpengaruh oleh imbas tarikan atom N pada C13.
- e. Satu atom C pada gugus piperazin (C19) memiliki muatan negatif karena atom ini berikatan rangkap dua dengan N18.
- f. Atom C pada gugus trifluorometil (C20) bermuatan positif karena atom ini dikelilingi oleh 3 atom F yang elektronegativitasnya sangat besar.

b. Analisis HKSA dengan Metode Analisis Regresi Multilinear

Analisis HKSA yang dilakukan pada penelitian ini adalah menggunakan analisis regresi multilinear karena variabel yang digunakan jumlahnya lebih dari satu. Analisis regresi multilinear dilakukan dengan program SPSS[®] 13 for Windows[®] menggunakan metode *enter* dan *backward*.

Sebelum analisis HKSA dilakukan, data senyawa turunan triazolopiperazin amida yang telah diketahui aktivitas inhibisinya dibagi menjadi dua, yaitu senyawa *fitting* dan senyawa uji. Senyawa *fitting* terdiri dari 18 senyawa untuk membuat model persamaan HKSA. Senyawa uji terdiri dari 4 senyawa untuk menguji validasi model persamaan HKSA yang diperoleh dari analisis regresi multilinear menggunakan senyawa *fitting*.

Parameter elektronik yang digunakan sebagai variabel bebas dalam analisis HKSA adalah muatan bersih atom (q), momen dwikutub (μ), energi hidrasi (E_H), polarisabilitas molekular (α), energi total (E_T), energi ikatan (E_b), energi atom terisolasi ($E_{at. is}$), energi elektronik (E_e) dan interaksi inti-inti (E_{int}). Parameter molekular yang meliputi parameter hidrofobik dan sterik yang digunakan sebagai variabel bebas dalam analisis HKSA adalah analog dengan yang digunakan pada parameter elektronik dengan penambahan log P untuk parameter hidrofobik.

Tabel 1. Model persamaan QSAR metode AM1 hasil analisis regresi multilinear dengan parameter elektronik dan molekular

Model	Variabel	r	r ²	Adj. r ²	SD	F _{hitung}	F _{tabel}	F _{hit} /F _{tab}	PRESS
1	qC1, qC3, qC4, qC5, qC6, qC8, qC9, qC10, qN11, qO15, qC16, qO25, μ , E_H , grad, E_e	0,937	0,879	-1,059	0,657	0,454	246,464	0,002	28,515
2	qC1, qC3, qC4, qC5, qC6, qC9, qC10, qN11, qC15, qC16, qO25, μ , E_H , grad, E_e	0,937	0,878	-0,040	0,467	0,957	19,429	0,049	1,051

Model	Variabel	r	r ²	Adj. r ²	SD	F _{hitung}	F _{tabel}	F _{hit} / F _{tab}	PRESS
3	qC1, qC3, qC4, qC5, qC6, qC9, qC10, qN11, qC15, qO25, μ , E _{HP} , grad, E _e	0,934	0,872	0,275	0,390	1,461	8,715	0,168	0,060
4	qC1, qC3, qC4, qC5, qC6, qC9, qC10, qN11, qC15, qO25, E _{HP} , grad, E _e	0,928	0,861	0,409	0,352	1,904	5,891	0,323	200,674
5	qC1, qC3, qC4, qC5, qC6, qC9, qC10, qC15, qO25, E _{HP} , grad, E _e	0,900	0,811	0,356	0,367	1,785	4,678	0,382	50,977
6	qC1, qC3, qC4, qC5, qC9, qC10, qC15, qO25, E _{HP} , grad, E _e	0,892	0,795	0,419	0,349	2,115	4,027	0,525	62,253
7	qC1, qC3, qC4, qC5, qC9, qC10, qC15, qO25, E _{HP} , E _e	0,876	0,767	0,434	0,344	2,305	3,637	0,634	0,034
8	qC1, qC4, qC5, qC9, qC10, qC15, qO25, E _{HP} , E _e	0,867	0,751	0,472	0,332	2,687	3,388	0,793	0,671
9	qC1, qC5, qC9, qC10, qC15, qO25, E _{HP} , E _e	0,856	0,732	0,494	0,325	3,072	3,230	0,951	0,206
10	qC1, qC5, qC9, qC10, qC15, qO25, E _H	0,844	0,712	0,510	0,320	3,523	3,136	1,124	0,006
11	qC1, qC5, qC9, qC10, qO25, E _H	0,906	0,649	0,457	0,337	3,388	3,095	1,095	0,003
12	qC1, qC9, qC10, qO25, E _H	0,752	0,566	0,385	0,359	3,129	3,106	1,007	5,500 x 10 ⁻⁵

Untuk parameter sterik, penelitian ini menggunakan gradien (grad), perkiraan luas permukaan (SurApp), kisi luas permukaan (SurGrid), volume (V), refraktivitas molar (RM), massa molekular

(MW), dan panas pembentukan (ΔH_f). Muatan bersih atom yang digunakan di sini adalah muatan bersih atom dari senyawa induk triazolopiperazin amida, yaitu untuk atom C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, N8, C9, C10, N11, C12, C13, N14, C15, C16, N17, N18, C19, C20, F21, F22, F23, N24, dan O25. Variabel terikat yang digunakan adalah $-\log IC_{50}$. Harga $-\log IC_{50}$ ini mencerminkan aktivitas inhibisi senyawa turunan triazolopiperazin amida yang diuji pada tikus. Model persamaan HKSA metode AM1 yang diperoleh dari analisis regresi multilinear disajikan pada Tabel 1.

Dari 12 model persamaan HKSA di atas, dipilih tiga kandidat model persamaan HKSA terbaik. Pemilihan model persamaan HKSA terbaik memperhitungkan parameter-parameter statistik seperti harga r^2 (koefisien korelasi), *adjusted* r^2 , SD, F_{hit}/F_{tab} , PRESS. Bila dilihat dari harga r^2 , maka semua model persamaan HKSA mempunyai harga r^2 di atas 0,5 sehingga semua model persamaan HKSA tersebut memenuhi syarat sebagai model persamaan HKSA yang baik. Berdasarkan parameter F_{hit}/F_{tab} , model persamaan HKSA di atas yang memiliki harga F_{hit}/F_{tab} lebih dari satu hanya model 10, model 11, dan model 12. Bila ditinjau dari perbandingan jumlah variabel dengan jumlah senyawa *fitting*, tiga kandidat model persamaan HKSA bisa diusulkan sebagai persamaan yang terbaik. Sudut pandang ini didasarkan pada kenyataan bahwa makin banyak parameter maka makin buruk persamaannya. Rincian ketiga model tersebut sebagai berikut:

a. Model 10 :

$$-\log IC_{50} = 152,252 + (18,295 * qC1) + (2,343 * qC5) + (2263,448 * qC9) + (1662,252 * qC10) - (350,806 * qC15) + (639,687 * qO25) + (6,515 * E_H)$$

$n = 18; r^2 = 0,712; \textit{adjusted} r^2 = 0,510; F_{hit}/F_{tab} = 1,124; \textit{PRESS} = 0,006$

b. Model 11 :

$$-\log IC_{50} : 202,696 + (16,205 * qC1) + (2,246 * qC5) + (2255,024 * qC9) + (1569,227 * qC10) + (664,742 * qO25) + (5,928 * E_H)$$

$n = 18; r^2 = 0,649; \textit{adjusted} r^2 = 0,457; F_{hit}/F_{tab} = 1,095; \textit{PRESS} = 0,003$

c. Model 12 :

$$-\log IC_{50} = 155,259 + (13,149 * qC1) + (1692,869 * qC9) + (1300,431 * qC10) + (601,809 * qO25) + (4,762 * E_H)$$

$$n = 18; r^2 = 0,566; \text{adjusted } r^2 = 0,385; F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 1,007; \text{PRESS} = 5,500 \times 10^{-5}$$

Model yang terbaik adalah model yang memiliki harga r dan r^2 yang relatif lebih mendekati 1. Hal ini menandakan korelasi antara parameter elektronik dan molekuler (variabel bebas) dengan aktivitas inhibisinya (IC_{50}) sangat kuat. Artinya adalah harga IC_{50} senyawa tersebut dapat diubah dengan cara merekayasa molekul sehingga parameter elektronik dan molekuler berubah. Harga $F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}}$ yang lebih dari 1 menandakan bahwa H_1 diterima dan korelasi antara parameter elektronik dan molekuler (variabel bebas) dengan aktivitas inhibisinya bersifat signifikan dan memiliki tingkat kepercayaan sebesar 95%.

Tabel 2 Data perbandingan aktivitas inhibisi eksperimen dan prediksi yang dihitung dengan model 10, 11 dan 12

Senyawa uji	-log IC_{50} eksperimen	-log IC_{50} prediksi		
		Model 10	Model 11	Model 12
Senyawa 3	6,6	6,671	6,621	6,567
Senyawa 5	7,1	7,021	7,215	7,313
Senyawa 17	5,8	5,799	5,539	5,499
Senyawa 20	7,7	7,453	7,229	7,576

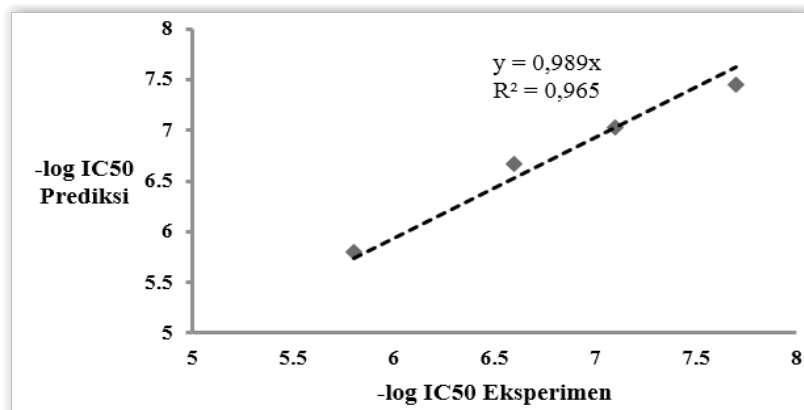
Harga PRESS (*Predicted Residual Sum of Square*) menunjukkan ukuran seberapa dekat aktivitas inhibisi yang diberikan model persamaan dari suatu metode HKSA terhadap aktivitas inhibisi senyawa-senyawa sebenarnya yang telah ada di alam. Harga PRESS ini dicari dengan rumus:

$$\text{PRESS} = \Sigma(\text{aktivitas inhibisi eksperimental} - \text{aktivitas inhibisi prediktif})^2$$

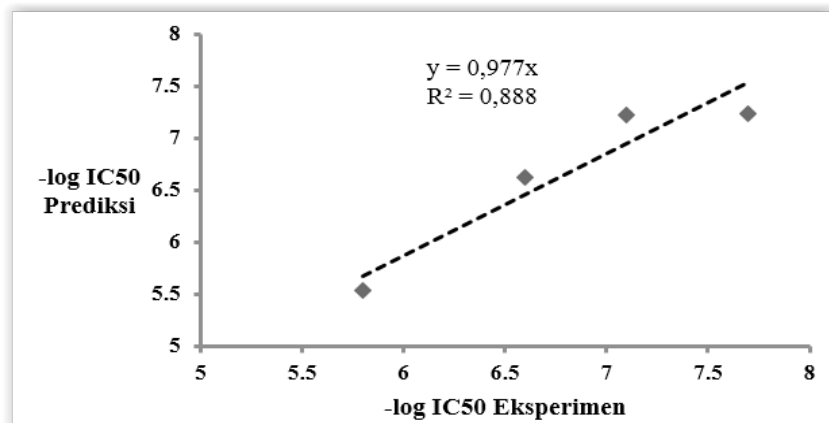
Jika harga PRESS semakin kecil maka model persamaan yang digunakan semakin akurat karena semakin kecil selisih perbedaan aktivitas inhibisi eksperimental dengan aktivitas inhibisi prediktif

yang dihasilkan dari model persamaan tersebut.

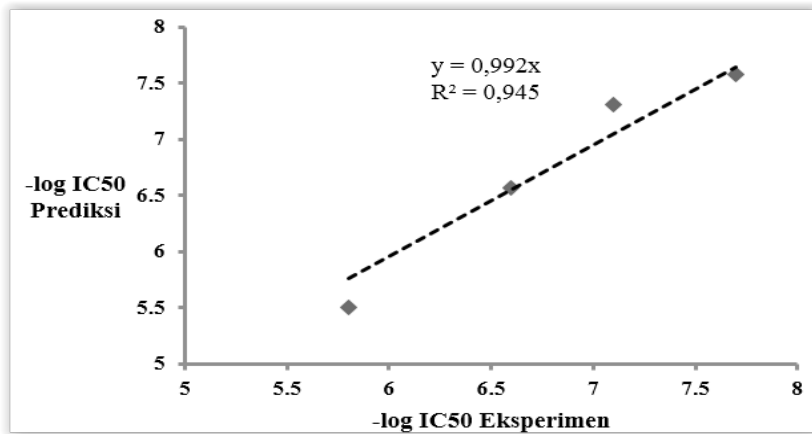
Untuk memilih model persamaan QSAR terbaik dari ketiga kandidat tersebut, uji validasi dilakukan dengan menggunakan empat senyawa uji yang telah ditentukan sebelumnya. Uji validasi tersebut dilakukan dengan memprediksi aktivitas inhibisi menggunakan ketiga model tersebut seperti yang terlihat pada Tabel 2, kemudian membuat kurva hubungan $-\log IC_{50}$ eksperimen dengan $-\log IC_{50}$ prediksi seperti yang disajikan pada Gambar 4a, 4b, dan 4c.



Gambar 4a Kurva hubungan $-\log IC_{50}$ eksperimen dengan $-\log IC_{50}$ prediksi untuk model 10



Gambar 4b Kurva hubungan $-\log IC_{50}$ eksperimen dengan $-\log IC_{50}$ prediksi untuk model 11



Gambar 4c Kurva hubungan $-\log IC_{50}$ eksperimen dengan $-\log IC_{50}$ prediksi untuk model 12

Penentuan model terbaik didasarkan pada harga koefisien korelasi, r^2 , dari grafik yang dihasilkan. Harga r^2 yang mendekati 1 menunjukkan bahwa korelasi antara variabel bebas dengan variabel terikat bersifat signifikan namun jika harga r^2 mendekati 0 maka korelasi keduanya tidak signifikan. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa untuk parameter elektronik dan molekular, model persamaan QSAR terbaik adalah model 10. Model persamaan QSAR no 10 metode AM1 secara lengkap ditulis sebagai berikut.

$$-\log IC_{50} = 152,252 + (18,295 * qC1) + (2,343 * qC5) + (2263,448 * qC9) + (1662,252 * qC10) - (350,806 * qC15) + (639,687 * qO25) + (6,515 * E_H)$$

$n = 18$; $r^2 = 0,712$; *adjusted* $r^2 = 0,510$; $F_{hit} / F_{tab} = 1,124$; PRESS = 0,006

3. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan pembahasan di atas, kesimpulan yang diperoleh adalah hubungan parameter elektronik dan molekular senyawa turunan triazolopiperazin amida dengan aktivitas inhibisinya dapat dianalisis menggunakan metode regresi multilinear. Model persamaan QSAR terbaik yang diperoleh adalah:

$$-\log IC_{50} = 152,252 + (18,295 * qC1) + (2,343 * qC5) + (2263,448 * qC9) + (1662,252 * qC10) - (350,806 * qC15) + (639,687 * qO25) + (6,515 * E_H)$$

n = 18; r² = 0,712; adjusted r² = 0,510; F_{hit}/F_{tab} = 1,124; PRESS = 0,006

Daftar Kepustakaan

- [1.] Asmara, A.P., Mudasir, Dwi Siswanta, Studi QSAR Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida sebagai Inhibitor Enzim Dipeptidil Peptidase-IV (DPP IV) Menggunakan Metode Semiempirik AM1, *Berkala MIPA*, 23(3), September 2013.
- [2.] Chyan, Y. J., dan Chuang, L. M., 2007, Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors: An Evolving Treatment for Type 2 Diabetes from the Incretin Concept, *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* Vol. 1 hal. 15-24.
- [3.] Drucker, D. J., 2007, Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* Vol. 30 no. 6 hal. 1335-1343.
- [4.] Hadanu, R., Idris, S., dan Sutapa, I W., QSAR Analysis of Benzothiazole Derivatives of Antimalarial Compounds Based on AM1 Semi-Empirical Method, *Indones. J. Chem.*, 2015, 15 (1), 86 – 92.
- [5.] Hansch, C., Kiehs, K., dan Lawrence, G., 1965, Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Study on Phenol Derivatives Series, *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 87 hal. 5770.
- [6.] Jensen, F., 1999, Introduction for Computational Chemistry, second edition, John Willey and Sons, Inc, Ney York.
- [7.] Kim, D., Wang, L., Beconi, M., Eiermann, G. J., Fisher, M. H., He, H., Hickey, G. J., Kowalchick, J. E., Leiting, B., Lyons, K., Marsilio, F., McCann, M. E., Patel, R. A., Petrov, A., Scapin, G., Patel, S. B., Roy, R. S., Wu, J. K., Wyvratt, M. J., Zhang, B. B., Zhu, L., Thornberry, N. A., dan 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, *J. Med. Chem.* Vol. 48 hal. 141-151.
- [8.] Kowalchick, J. E., Leiting, B., Pryor, K. A. D., Marsilio, F., Wu, J. K., He, H., Lyons, K. A., Eiermann, G. J., Petrov, A., Scapin, G., Patel, R. A., Thornberry, N. A., Weber, A. E., dan Kim, D., 2007, Design, synthesis, and biological evaluation of triazolopiperazin-

- based β -amino amides as potent, orally active dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol. 17 hal. 5934–5939.
- [9.] Kubinyi, H, 1993, *QSAR: Hansh Analysis and Related Approaches*, VCH verlagsgesellschaft, Weinheim.
- [10.] Mudasir, Iqmal T., dan Ida P. A. M. P., 2003, Quantitative Structure and Activity Relationship Analysis of 1,2,4-Thiadiazoline Fungicides Based on Molecular Structure Calculated by AM1 Method, *Indo. J. Chem.*, Gadjah Mada University, Yogyakarta.
- [11.] Nurhadi, D., 2006, *Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Elektronik dan Aktivitas Antiinflamasi Senyawa Turunan Kurkumin Menggunakan Pendekatan Principal Component Regression*, Tesis, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- [12.] Pranowo, H. D., 2003, *Kimia Komputasi*, Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria, Kimia FMIPA UGM, Yogyakarta.
- [13.] Saqib, U., dan Siddiqi, M. I., 2009, 3D-QSAR studies on triazolopiperazin amide inhibitors of dipeptidyl peptidase-IV as anti-diabetic agents, *SAR QSAR Environ. Res.* Vol. 20 No. 5 Hal. 519-535.
- [14.] Scapin, G., 2008, *Structural Biology and Molecular Modeling in the Design of Novel DPP-4 Inhibitors*, International School of Crystallography, Erice (Italy).
- [15.] Sebaugh, J. L., 2011, Guidelines for Accurate EC_{50}/IC_{50} Estimation, *Pharmaceut. Statist.*, Vol 10, hal. 128–134.
- [16.] Shoback, David, G., Gardner, dan Dolores, 2011, *Greenspan's basic & clinical endocrinology* (9th ed.), McGraw-Hill Medical, New York.
- [17.] Thiel, Walter, 2000, Semiempirical Methods, *Mod. Meth. and Alg. of Quan. Chem.*, Vol. 3, hal. 261-283.
- [18.] Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., dan King, H., 2004. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 27 (5): 1047–53