

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS  
ANTITOKSOPLASMA SENYAWA ANALOG KUINOLON MENGGUNAKAN  
DESKRIPTOR TEORITIK**

**Quantitative Structure and Activity Relationship Analysis of Quinolones  
Analogues as Antitoxoplasma using Theoretical Descriptors**

**Iqmal Tahir<sup>\*</sup>, Nur Fitri Fatimah, dan Ria Armunanto**

Austrian-Indonesian Centre fo Computational Chemistry, Jurusan Kimia  
Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada Sekip, Utara, Yogyakarta 55281

<sup>\*</sup>Contact person. Tel/Fax : 0274-545188. Email:iqmal@ugm.ac.id

**ABSTRAK**

Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) antitoksoplasma dari 24 senyawa analog kuinolon telah dilakukan berdasarkan analisis regresi multilinear. Jenis deskriptor yang digunakan adalah parameter teoritik hasil perhitungan meliputi deskriptor-deskriptor lipofilisitas ( $\log P$ ), sterik (indeks Harary dan indeks Randic), dan elektronik (muatan bersih atom dan selisih energi HOMO-LUMO). Terhadap setiap senyawa ditentukan nilai  $\log P$  dan indeks sterik, kemudian perhitungan struktur elektronik dilakukan dengan metoda semiempirik AM1 melalui tahapan optimasi geometri. Data aktivitas antitoksoplasma ( $IC_{50}$ ) didapatkan dari literatur dan dinyatakan sebagai nilai  $\log 1/IC_{50}$ . Analisis MLR dilakukan terhadap data awal yang dipisahkan secara acak menjadi data *fitting* dan data uji. Persamaan QSAR akhir diperoleh dengan analisis terhadap data total. Hasil penelitian ditunjukkan dengan model persamaan QSAR terpilih yang dipresentasikan dalam persamaan:

$$\log 1/IC_{50} = 83,287 - 0,522.\Delta E - 225,7.qC_4 + 7,963.qC_5 + 4,285.qX_8 + 32,329.qC_9 \\ - 109,956.qO_1 + 172,007.qO_2 + 0,025.H$$

dengan  $n = 24$ ;  $r = 0,942$ ;  $r^2 = 0,887$ ;  $SE = 0,254$ ;  $F_{hit}/F_{tab} = 5,586$

**Kata Kunci:** kuinolon, QSAR, antitoksoplasma

**ABSTRACT**

Quantitative Structure and Activity Relationship (QSAR) study of 24 quinolones analogues as antitoxoplasma agent have been done based on multilinear regression analysis. The QSAR descriptors that were used i.e. lipophylicity ( $\log P$ ), steric (Harary and Randic indexes) and electronic (atomic net charges, HOMO-LUMO energy band gap) descriptors. Values of  $\log P$  and steric index of each compound are resulted from calculation. The electronic descriptors are produced by geometry optimization step using AM1 semiempirical calculation. The antitoxoplasma activities as  $\log 1/IC_{50}$  were taken from literature. Multilinear regression analysis was worked by separation of the initial data into fitting and testing data by using randomize separation technique. Finally QSAR equation was done to all data. The QSAR model was represented by equation:

$$\log 1/IC_{50} = 83.287 - 0.522\Delta E - 225.7qC_4 + 7.963qC_5 + 4.285qX_8 + 32.329qC_9 \\ - 109.956qO_1 + 172.007qO_2 + 0.025H$$

$n = 24$ ;  $r = 0.942$ ;  $r^2 = 0.887$ ;  $SE = 0.254$ ;  $F_{cal}/F_{tab} = 5.586$

**Keywords:** kuinolon, QSAR, antitoxoplasma

## PENDAHULUAN

Saat ini perkembangan desain obat telah mengalami perkembangan pesat dengan penerapan teknologi kimia komputasi untuk membantu desain, kajian teoritik dan pemodelan secara *in silico*. Salah satu aplikasi kimia komputasi dalam bidang kimia medisinal adalah kajian analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR). Kajian ini telah berkembang cukup pesat seperti diuraikan oleh Kubinyi (1997<sup>a</sup>) diawali dari model QSAR klasik yang menjabarkan aktivitas biologis sebagai fungsi dari parameter fisika kimia dan sifat sterik (analisis Hansch, pendekatan termodinamika ekstra), atau sebagai pendekatan struktur molekul (analisis Free Wilson). Selanjutnya berkembang metoda 3D QSAR dengan teknik pendekatan *Comparative Molecular Field Analysis* (COMFA) yang mempertimbangkan pendekatan struktur secara tiga dimensi.

Analisis QSAR dapat dilakukan dengan menggunakan pendekatan deskriptor-deskriptor hasil perhitungan teoritik untuk menjabarkan parameter yang dikaji dalam hubungannya dengan aktivitas biologis. Aplikasi deskriptor teoritik pada kajian QSAR ini telah berhasil untuk berbagai kajian seperti telah diulas secara komprehensif oleh Kubinyi (1997<sup>b</sup>). Pemanfaatan kajian QSAR masih sangat bermanfaat untuk dikembangkan pada aplikasi desain obat

baru untuk mengatasi berbagai jenis penyakit lainnya, termasuk penyakit akibat bakteri patogen seperti yang sekarang banyak terjadi yakni penyakit toksoplasma.

Toksoplasmosis merupakan penyakit pada sel darah dan limpa yang disebabkan oleh protozoa *Toxoplasma gondii* (Gerard, 2002). *T. gondii* diketahui dapat menginfeksi sepertiga populasi dunia melalui pencernaan makanan atau minuman yang telah terkontaminasi dari kotoran kucing atau pemanasan daging yang kurang matang (Beazley dan Egerman, 1998). Terapi untuk penyakit toksoplasmosis adalah kombinasi pirimetamin dan sulfonamid yang bekerja dengan menghambat tetrahidrofolat-dehidrogenase. Fichera dan Roos (1997) menemukan bahwa beberapa antibiotik seperti azithromycin dan ciprofloksasin dapat menghambat replikasi DNA dalam *apicoplast* sehingga mampu menghambat pertumbuhan toksoplasma. Namun, obat itu kini telah tergantikan oleh senyawa antibiotik lain yang lebih aktif. Beberapa obat untuk antitoksoplasma baru adalah sebagai berikut : 6-fluorokuinolon (Gozalbez *et al.*, 2000; Anquetin *et al.*, 2004; Anquetin *et al.*, 2006) thiosemicarbazida, 4-thiazolidinon dan 1,3,4-thiadiazol (Liesen *et al.*, 2010), 2,4-Diaminopyrido[2,3-d]pyrimidin (Rosowsky *et al.*, 2003); benzaldehid 4-fenil-3-thiosemicarbazon dan asam 2-[(fenilmetilen)hidrazono]-4-oxo-3-fenil-5-

thiazolidineacetat (de Aquino *et al.*, 2008), asam 2-alkilaminoetil-1,1-bisphosphonat (Szajnman *et al.*, 2008; Rosso *et al.*, 2011). Senyawa kuinolon dan florokuinolon merupakan obat antibiotik saat ini banyak digunakan sebagai antitoksoplasma. Mekanisme kerja senyawa ini adalah dengan penghambatan proses sintesis DNA dengan cara menginhibisi enzim DNA *gyrase* atau *topoisomerase* (Soldati, 1999).

Pada senyawa kuinolon dan fluorokuinolon, aktivitas toksoplasma diketahui sangat dipengaruhi oleh masing-masing atom atau substituen pada kerangka cincin kuinolon (Peterson, 2001; Gozalbez *et al.*, 2000), seperti disajikan pada Gambar 1. Analisis QSAR senyawa analog kuinolon ini telah diteliti oleh Llorente *et al.* (1996) yang menunjukkan model terbaik untuk penggunaan deskriptor topologi yang dilakukan untuk meneliti pengaruh masing-masing atom atau substituen pada kerangka struktur kuinolon terhadap aktivitas antitoksoplasma. Penelitian Khan *et al.*, (1996) dan Khan *et al.*, (1999) menunjukkan bahwa di antara florokuinolon hanya trovafloksasin dan beberapa turunannya yang dapat menghambat pertumbuhan toksoplasma pada konsentrasi mikromolar, sedangkan ciprofloksasin menunjukkan kegagalan pada percobaan *in vitro* dan *in vivo*. Kajian QSAR dengan penggunaan deskriptor teoritik masih perlu dikaji lebih lanjut untuk

mengetahui pola keterkaitannya antara aktivitas antitoksoplasma.

Pada penelitian ini akan digunakan tiga buah parameter, yaitu parameter hidrofobik berupa koefisien partisi ( $\log P$ ), parameter sterik berupa deskriptor topologi indeks Harary dan indeks Randic, dan parameter elektronik berupa muatan bersih atom dan selisih energi orbital molekul HOMO dan LUMO (*Highest Occupied Molecular Orbital* dan *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), yang dihitung dengan metode semiempirik AM1. Metoda semiempirik AM1 ini telah berhasil digunakan untuk mempelajari berbagai senyawa analog kuinolon dengan cukup akurat (Gupta *et al.*, 2010; Srivastava *et al.*, 2010). Kajian QSAR dengan menggunakan deskriptor teoritik hasil perhitungan metoda AM1 ini telah dilakukan oleh Tahir *et al.* (2005) dan Hadanu *et al.* (2007). Dengan menggunakan hubungan tersebut, maka aktivitas antitoksoplasma teoritik pada senyawa analog kuinolon akan dapat diprediksi. Hubungan kuantitatif antara efek elektronik, sterik, dan hidrofobik dengan aktivitas antitoksoplasma senyawa analog kuinolon tersebut dikaji berdasarkan pendekatan *Multilinear Regression*.

## METODOLOGI

### Bahan dan alat

Penelitian ini menggunakan model molekul struktur analog kuinolon dengan data sekunder aktivitas antitoksoplasma dari penelitian Gozalbez *et al.*, (2000). Data ini disajikan pada Tabel 1. Dalam penelitian ini digunakan peralatan komputer dengan prosesor Intel Pentium 4 dengan kapasitas 1,5 GHz dan RAM 128 MB. Adapun perangkat lunak yang digunakan adalah *software* ChemDraw Ultra 10.0 (ChemOffice 2006) untuk menggambar struktur 2D molekul, Hyperchem™ versi 7.0 untuk melakukan optimasi geometri semiempirik AM1, perhitungan muatan atom, log P, dan selisih energi HOMO-LUMO, MarvinView (*marvinbeans-4\_1\_13-windows\_with\_jre.exe*) dari ChemAxon untuk menentukan indeks Harary dan indeks Randic, Microsoft Office Excel 2003 untuk perhitungan data, dan SPSS 11.5 for Windows untuk analisis statistik.

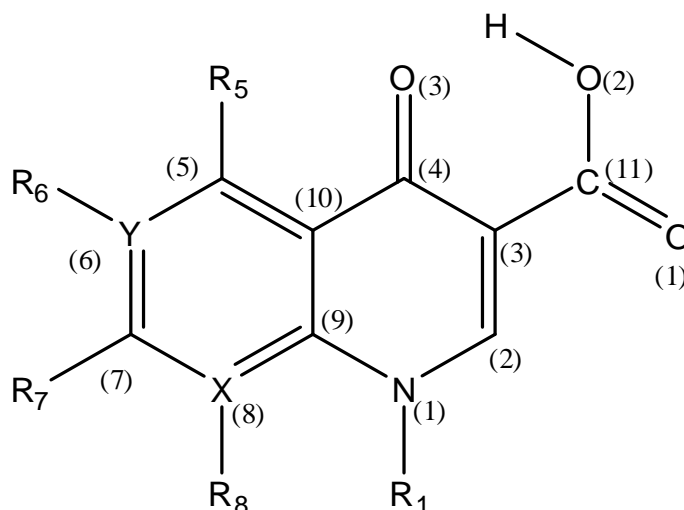
### Prosedur

#### **Perhitungan deskriptor senyawa kuinolon**

Koefisien partisi tiap-tiap molekul dalam satu seri senyawa kuinolon (Tabel 1) ditentukan dengan program Hyperchem menggunakan menu *Compute-QSAR Properties-Log P*. Perhitungan struktur sterik yang terdiri dari indeks Harary dan

indeks Randic dilakukan dengan *Tools-Geometry-Topology Analysis* pada program Marvinview.

Perhitungan deskriptor elektronik diawali dengan pemodelan senyawa analog kuinolon (Tabel 1) melalui penggambaran dalam bentuk 2D kemudian diubah ke dalam bentuk 3D. Selanjutnya dilakukan optimasi geometri menggunakan metode semiempirik AM1 algoritma Polak-Ribiere dengan batas konvergensi 0,001 kkal/(Å.mol) untuk penentuan potensial energi minimum dengan cara pembatasan (*constrain*) pada sudut torsi. Pemodelan struktur bertujuan untuk mendapatkan struktur dengan energi minimum sehingga diperoleh keadaan yang relatif paling stabil. Setelah optimasi selesai, data disimpan dengan melakukan *Start log* dan dilakukan perhitungan *single point* dan *Stop log* untuk mengakhiri perhitungan. Data perhitungan dapat dilihat pada *file.log*. Deskriptor elektronik yang digunakan berupa selisih energi HOMO-LUMO dan muatan bersih atom-atom pada cincin kuinolon yang terdiri dari 14 atom meliputi atom-atom qN<sub>1</sub>, qC<sub>2</sub>, qC<sub>3</sub>, qC<sub>4</sub>, qC<sub>5</sub>, qY<sub>6</sub>, qC<sub>7</sub>, qX<sub>8</sub>, qC<sub>9</sub>, qC<sub>10</sub>, qC<sub>11</sub>, qO<sub>1</sub>, qO<sub>2</sub>, dan qO<sub>3</sub> yang ditampilkan pada gambar 1. Atom-atom X dan Y dapat berupa atom-atom karbon atau nitrogen sedangkan gugus-gugus R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, dan R<sub>8</sub> dapat berupa struktur yang sangat bervariasi.



Gambar 1. Struktur dasar senyawa kuinolon

### ***Analisis persamaan QSAR***

Analisis korelasi dilakukan untuk mengetahui derajat hubungan linier antara aktivitas antitoksoplasma ( $\log 1/IC_{50}$ ) senyawa analog kuinolon (Tabel 1) dengan seluruh deskriptor. Analisis korelasi dilakukan dengan metode *two-tailed* dan koefisien korelasi Pearson.

Analisis MLR melibatkan dua buah variabel, yaitu variabel bebas dan variabel tergantung. Variabel bebas berupa muatan bersih atom pada kerangka struktur induk kuinolon (berjumlah 14 atom) yang dinyatakan dalam *Coulomb*, selisih energi HOMO-LUMO yang dinyatakan dalam eV, nilai  $\log P$ , indeks Harary dan indeks Randic. Variabel tergantung berupa aktivitas antitoksoplasma ( $\log 1/IC_{50}$ ) untuk masing-masing senyawa kuinolon (berjumlah 24 senyawa).

Data seluruh deskriptor yang telah

didapat pada masing-masing stuktur dipisahkan menjadi data *fitting* (18 senyawa) dan data uji (6 senyawa) yang diambil secara acak berdasarkan aktivitasnya, yaitu masing-masing dua senyawa pada aktivitas tinggi, sedang, dan rendah. Senyawa-senyawa yang digunakan untuk data *fitting* meliputi senyawa nomor 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 22, 23, dan 24, sedangkan senyawa-senyawa uji meliputi senyawa nomor 3, 6, 10, 13, 19, dan 21. Senyawa *fitting* dianalisis statistik menggunakan metode regresi multilinear dengan metode *backward* dan diuji validitasnya dengan senyawa uji menggunakan deskriptor terpilih.

Selanjutnya analisis regresi multilinear dilakukan dengan menggunakan total data berdasarkan deskriptor terpilih untuk persamaan QSAR akhir.

Tabel 1. Aktivitas antitoksoplasma dari senyawa analog kuinolon (Gozalbez *et al.*, (2000))

No	Senyawa	X	Y	R1	R8	R5	R6	R7	IC <sub>50</sub> (mg/L)	log 1/IC <sub>50</sub> *
1	Trovafloxacin	N	C	2,4- difluorofenil	---	H	F	Azabisikoheksan	0,4	0,39
2	Grepafloxacin	C	C	siklopropil	H	CH <sub>3</sub>	F	3'-metilpiperazin	2,4	-0,38
3	Gatifloxacin	C	C	siklopropil	-OCH <sub>3</sub>	H	F	3'-metilpiperazin	4,1	-0,61
4	Moxifloxacin	C	C	siklopropil	-OCH <sub>3</sub>	H	F	piperidinopyrolidin	5,1	-0,71
5	Temafloxacin	C	C	2,4- difluorofenil	H	H	F	3'-metilpiperazin	11,5	-1,06
6	Clinafloxacin	C	C	siklopropil	Cl	H	F	3'-metilpiperazin	15,0	-1,18
7	Acrosoxacin	C	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	F	4'-pyridine	20,3	-1,31
8	Enoxacin	N	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	---	H	F	piperazin	20,3	-1,31
9	Lomefloxacin	C	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	H	F	3'-metilpiperazin	21,2	-1,33
10	Rufloxacin	C	C	R1-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-R8		H	F	piperazin	22,3	-1,35
11	Irloxacin	C	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	F	pirol	22,4	-1,35
12	Piromidic Acid	N	N	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	---	H	F	pirolidin	26,2	-1,42
13	Sparfloxacin	C	C	siklopropil	F	NH <sub>2</sub>	F	3'-metilpiperazin	39,5	-1,60
14	Flumequin	C	C	R1-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -O-R8		H	F	H	40,6	-1,61
15	Fleroxacin	C	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	F	H	F	4'-metilpiperazin	46,8	-1,67
16	Oxolinic Acid	C	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	R6-O-CH <sub>2</sub> -O-R7		47,2	-1,67
17	Norfloxacin	C	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	F	piperazin	48,3	-1,68
18	Ofloxacin	C	C	R1-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -O-R8		H	F	4'-metilpiperazin	53,6	-1,73
19	Nalidixic Acid	N	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	---	H	F	CH <sub>3</sub>	73,6	-1,87
20	Ciprofloxacin	C	C	siklopropil	H	H	F	piperazin	79,4	-1,90
21	Pefloxacin	C	C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	F	4'-metilpiperazin	77,7	-1,89
22	Pipemidic Acid	N	N	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	---	H	F	piperazin	116,4	-2,07
23	Levofloxacin	C	C	R1-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -O-R8		H	F	4'-metilpiperazin	159,6	-2,20
24	Cinoxacin	C	N	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	R6-O-CH <sub>2</sub> -O-R7		200,0	-2,30

\* dihitung dari nilai IC<sub>50</sub>

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Rekapitulasi dan analisis korelasi deskriptor

Data hasil perhitungan seluruh deskriptor meliputi muatan bersih atom 24 senyawa analog kuinolon, selisih energi HOMO-LUMO, log P, indeks Harary, dan indeks Randic masing-masing ditunjukkan pada Tabel 2 dan Tabel 3. Perhitungan mekanika kuantum semi empirik AM1 yang digunakan pada penelitian ini relatif cukup baik untuk diterapkan pada

senyawa-senyawa analog kuinolon ini. Senyawa-senyawa yang dimodelkan dengan variasi ikatan rangkap, cincin aromatis, gugus-gugus fungsional yang cukup bervariasi serta keberadaan atom halogen (F dan Cl) semua dapat diperhitungkan dengan memberikan hasil yang relatif baik. Dengan demikian hasil perhitungan deskriptor muatan atom dan energi HOMO/LUMO sebagai deskriptor elektronik pun diharapkan cukup representatif pada kajian QSAR ini.

Tabel 2. Data perhitungan muatan bersih atom 24 senyawa analog kuinolon

No senyawa	Muatan bersih atom (Coulomb)													
	qN <sub>1</sub>	qC <sub>2</sub>	qC <sub>3</sub>	qC <sub>4</sub>	qC <sub>5</sub>	qY <sub>6</sub>	qC <sub>7</sub>	qX <sub>8</sub>	qC <sub>9</sub>	qC <sub>10</sub>	qC <sub>11</sub>	qO <sub>1</sub>	qO <sub>2</sub>	qO <sub>3</sub>
1	-0,097	0,112	-0,329	0,331	-0,055	0,008	0,044	-0,159	0,134	-0,191	0,370	-0,341	-0,279	-0,336
2	-0,159	0,115	-0,351	0,334	0,022	0,002	0,114	-0,246	0,122	-0,186	0,373	-0,356	-0,286	-0,362
3	-0,141	0,114	-0,356	0,329	-0,092	0,038	0,029	0,040	0,084	-0,152	0,373	-0,352	-0,285	-0,351
4	-0,142	0,116	-0,360	0,329	-0,100	0,052	0,019	0,045	0,075	-0,146	0,374	-0,354	-0,286	-0,352
5	-0,144	0,128	-0,347	0,329	-0,084	0,035	0,041	-0,136	0,081	-0,148	0,372	-0,347	-0,283	-0,344
6	-0,149	0,116	-0,352	0,329	-0,086	0,046	0,046	-0,076	0,087	-0,150	0,373	-0,350	-0,284	-0,344
7	-0,183	0,115	-0,352	0,328	-0,047	-0,150	0,012	-0,170	0,093	-0,166	0,372	-0,353	-0,285	-0,353
8	-0,174	0,116	-0,348	0,335	-0,045	0,0001	0,129	-0,224	0,152	-0,213	0,372	-0,350	-0,283	-0,351
9	-0,176	0,115	-0,352	0,328	-0,098	0,056	0,004	0,085	0,053	-0,135	0,373	-0,349	-0,283	-0,345
10	-0,189	0,113	-0,344	0,333	-0,055	0,007	0,16	-0,337	0,121	-0,184	0,372	-0,353	-0,284	-0,354
11	-0,183	0,116	-0,348	0,330	-0,065	0,039	0,101	-0,197	0,104	-0,165	0,372	-0,350	-0,283	-0,347
12	-0,181	0,110	-0,337	0,348	-0,077	-0,237	0,225	-0,293	0,210	-0,340	0,371	-0,352	-0,285	-0,365
13	-0,152	0,117	-0,353	0,346	-0,167	-0,058	0,064	0,016	0,107	-0,224	0,374	-0,350	-0,285	-0,387
14	-0,174	0,115	-0,358	0,328	-0,090	0,065	-0,117	-0,088	0,078	-0,142	0,373	-0,355	-0,285	-0,351
15	-0,182	0,109	-0,347	0,332	-0,063	0,012	0,106	-0,016	0,090	-0,175	0,371	-0,345	-0,285	-0,349
16	-0,179	0,110	-0,347	0,329	-0,034	-0,021	0,070	-0,177	0,100	-0,176	0,372	-0,353	-0,284	-0,355
17	-0,184	0,113	-0,348	0,332	-0,063	0,025	0,109	-0,234	0,113	-0,181	0,372	-0,353	-0,285	-0,354
18	-0,180	0,117	-0,352	0,334	-0,073	0,022	0,122	-0,048	0,072	-0,170	0,373	-0,356	-0,285	-0,354
19	-0,173	0,116	-0,351	0,333	-0,010	-0,221	0,055	-0,189	0,141	-0,219	0,372	-0,351	-0,285	-0,356
20	-0,157	0,119	-0,352	0,333	-0,059	0,008	0,107	-0,210	0,110	-0,181	0,373	-0,355	-0,286	-0,355
21	-0,181	0,116	-0,353	0,328	-0,083	0,032	0,038	-0,145	0,079	-0,151	0,372	-0,352	-0,284	-0,349
22	-0,180	0,111	-0,337	0,346	-0,074	-0,233	0,207	-0,285	0,206	-0,329	0,371	-0,350	-0,284	-0,361
23	-0,180	0,117	-0,352	0,334	-0,073	0,022	0,122	-0,048	0,072	-0,170	0,373	-0,356	-0,285	-0,354
24	-0,156	0,094	-0,275	0,302	-0,032	-0,019	0,077	-0,172	0,079	-0,185	0,375	-0,289	-0,281	-0,324

Tabel 3. Data selisih energi HOMO-LUMO pada 24 senyawa analog kuinolon

No senyawa	E HOMO	E LUMO	$\Delta E$ (eV)	Log P	Indeks Harary	Indeks Randic
1	-9,418	-1,489	7,929	-1,69	126,14	14,56
2	-8,865	-0,760	8,104	-1,28	102,91	12,38
3	-9,098	-0,985	8,113	-2,43	109,35	13,35
4	-8,970	-0,873	8,097	-2,30	121,88	13,99
5	-9,364	-1,277	8,087	-2,56	125,69	14,26
6	-9,179	-1,078	8,101	0,75	97,66	11,88
7	-9,317	-1,127	8,190	-0,66	78,15	10,61
8	-9,163	-1,101	8,062	-0,12	84,25	11,02
9	-9,310	-1,226	8,084	-2,09	96,46	11,85
10	-8,428	-0,945	7,483	-2,71	98,02	11,97
11	-9,281	-1,245	8,035	-1,68	79,32	15,93
12	-9,240	-0,757	8,483	0,93	73,39	10,11
13	-8,685	-1,014	7,671	-3,34	116,19	13,20
14	-9,109	-0,925	8,184	-0,26	66,12	8,99
15	-9,025	-1,046	7,979	-2,32	101,38	12,35
16	-9,090	-0,864	8,226	-1,59	64,81	9,11
17	-9,012	-0,873	8,139	-1,90	84,25	11,02
18	-8,762	-0,833	7,929	-2,64	104,3	12,38
19	-9,396	-0,911	8,485	1,39	53,85	8,04
20	-8,935	-0,778	8,157	-1,85	90,59	11,56
21	-9,227	-0,974	8,253	-1,54	89,27	11,42
22	-9,385	-0,857	8,528	0,04	78,15	10,61
23	-8,762	-0,833	7,929	-2,64	104,3	12,38
24	-9,235	-1,120	8,116	-0,34	64,81	9,11

Seperti halnya hasil kajian oleh Gupta *et al.* (2010) dan Srivastava *et al.* (2010) yang menerapkan aplikasi penggunaan metoda AM1 pada pemodelan struktur kuinolon dengan hasil yang akurat. Nilai deskriptor lipofilitas yakni log P yang dihitung dari software HyperChem juga cukup representatif. Nilai log P yang merupakan ukuran kepolaran suatu molekul yakni semakin besar nilai log P maka senyawa akan semakin non polar (Kubinyi, 1997<sup>a</sup>). Hal ini pun sesuai dengan tinjauan keberadaan gugus-gugus fungsional yang berkontribusi terhadap

kepolaran senyawa akan mengakibatkan nilai log P yang semakin kecil relatif dibandingkan senyawa lain. Indeks Harary dan indeks Randic yang merepresentasikan keadaan sterik dari tiap senyawa dapat terhitung untuk seluruh senyawa.

Selanjutnya dikaji keterkaitan atau korelasi dari tiap deskriptor sebagai variabel bebas khususnya terhadap nilai log (1/IC<sub>50</sub>) sebagai variabel tergantung. Data korelasi antara variabel bebas dengan variabel tergantung ditampilkan pada tabel 4.



Tabel 4. Korelasi antara aktivitas biologi dengan deskriptor hidrofobik, elektronik, dan sterik

Deskriptor	Nilai korelasi terhadap $\log 1/IC_{50}$
qN <sub>1</sub>	0,710*
qC <sub>2</sub>	0,259
qC <sub>3</sub>	-0,206
qC <sub>4</sub>	0,130
qC <sub>5</sub>	-0,079
qY <sub>6</sub>	0,182
qC <sub>7</sub>	-0,237
qX <sub>8</sub>	0,034
qC <sub>9</sub>	0,077
qC <sub>10</sub>	0,149
qC <sub>11</sub>	-0,344
qO <sub>1</sub>	-0,211
qO <sub>2</sub>	0,262
qO <sub>3</sub>	0,058
log P	-0,120
$\Delta E$	0,179
Harary	0,600**
Randic	0,543*

Ket: \* korelasi signifikan pada tingkat 0,05

\*\* korelasi signifikan pada tingkat 0,01

Dari Tabel 4 terlihat bahwa korelasi terbesar antara aktivitas dengan muatan bersih atom (yang ditandai dengan nilai mendekati 1,000) adalah pada qO<sub>2</sub> sebesar 0,262. Namun karena nilai tersebut masih terlampau kecil, maka perubahan yang terjadi seandainya ada substitusi gugus pada posisi ini tidak terlalu besar. Adapun nilai korelasi terbesar antara aktivitas dengan deskriptor sterik adalah pada indeks Randic sebesar 0,543. Nilai korelasi aktivitas dengan indeks Harary meskipun lebih besar tidak bisa digunakan sebagai acuan karena nilai dengan tanda dua bintang hanya signifikan pada tingkat 0,01.

Untuk variabel lainnya, pengaruh terhadap nilai  $\log 1/IC_{50}$  tidak cukup kuat karena ukuran korelasi yang tidak begitu besar. Namun demikian, pengkajian

masih harus dilakukan untuk melihat pengaruh antarvariabel tersebut karena ukuran korelasi saja tidak cukup untuk menarik kesimpulan variabel yang berpengaruh terhadap aktivitas.

Pengkajian variabel berpengaruh lebih lanjut dilakukan dengan analisis menggunakan metode regresi multilinier untuk mendapatkan sebuah persamaan linier dengan melibatkan seluruh deskriptor sebagai variabel bebas yang dikaitkan dengan aktivitas ( $\log 1/IC_{50}$ ) sebagai variabel tergantung.

#### **Analisis persamaan QSAR awal**

Analisis regresi multilinier pada penelitian ini dilakukan dengan metode *backward*. Analisis dilakukan dengan 18 data *fitting* dengan menggunakan 18 deskriptor. Hasil yang diperoleh berupa sembilan model persamaan yang ditampilkan pada Tabel 5.

Tabel 5. Data parameter statistik pada 9 model persamaan linier

No.	Deskriptor	r	r <sup>2</sup>	F <sub>hit</sub>	F <sub>tab</sub>	F <sub>hit</sub> /F <sub>tab</sub>	SE
1	log P, ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qY <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qC <sub>10</sub> , qC <sub>11</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	0,993	0,985	4,137	246,32	0,017	0,332
2	log P, ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qY <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qC <sub>10</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	0,993	0,985	8,825	19,43	0,454	0,235
3	log P, ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qY <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	0,992	0,984	13,223	8,7133	1,518	0,199
4	log P, ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qY <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	0,990	0,981	15,818	5,8933	2,684	0,188
5	ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qY <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	0,989	0,978	18,956	4,68	4,050	0,179
6	ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	0,986	0,973	19,484	4,03	4,835	0,184
7	ΔE, qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	0,984	0,969	21,625	3,64	5,941	0,182
8	ΔE, qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary	0,977	0,955	18,844	3,39	5,559	0,204
9	ΔE, qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary	0,970	0,942	18,125	3,23	5,611	0,220

Tabel 6. Data PRESS<sub>internal</sub> dan PRESS<sub>eksternal</sub>

No	Deskriptor	PRESS <sub>int</sub>	PRESS <sub>ekst</sub>
3	log P, ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>2</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qY <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	2.016	11.141
4	log P, ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qY <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	1.372	6.434
5	ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qY <sub>6</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	1.138	4.532
6	ΔE, qN <sub>1</sub> , qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	1.246	3.516
7	ΔE, qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary, Randic	1.220	3.878
8	ΔE, qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qC <sub>7</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary	1.192	2.636
9	ΔE, qC <sub>4</sub> , qC <sub>5</sub> , qX <sub>8</sub> , qC <sub>9</sub> , qO <sub>1</sub> , qO <sub>2</sub> , Harary	1.050	1.285

\* Catatan : Model 1 dan 2 sudah dieliminir

Model yang terpilih berdasarkan nilai-nilai r, F, dan SE adalah model 3, 4, 5, 6, 7, 8, dan 9 yang kemudian dianalisis dengan regresi multilinear menggunakan data uji dengan melibatkan harga PRESS (*predicted residual sums of squares*). Hasil yang diperoleh ditunjukkan pada Tabel 6.

Model terbaik yaitu model persamaan dengan harga PRESS internal dan PRESS eksternal sama-sama terkecil, yaitu model 9. Model 9 melibatkan deskriptor-deskriptor ΔE, qC<sub>4</sub>, qC<sub>5</sub>, qX<sub>8</sub>, qC<sub>9</sub>, qO<sub>1</sub>, qO<sub>2</sub>, dan indeks Harary. Selanjutnya deskriptor terpilih tersebut digunakan untuk merumuskan persamaan

akhir dengan melibatkan total 24 senyawa. Hal ini dilakukan dengan pertimbangan bahwa semakin banyak data akan memberikan hasil yang lebih representatif.

#### Perumusan persamaan QSAR dengan total data

Persamaan terbaik terpilih, yaitu persamaan 9 diujikan dengan 24 seri senyawa analog kuinolon. Analisis MLR dilakukan dengan metode *enter* dengan deskriptor variabel berpengaruh pada persamaan terpilih. Data 24 seri senyawa analog kuinolon dengan variabel berpengaruh dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Data perhitungan deskriptor hidrofobik, sterik, dan elektronik 24 senyawa analog kuinolon dengan parameter variabel berpengaruh

No senyawa	log 1/IC <sub>50</sub> (eksp)	log 1/IC <sub>50</sub> (pred)	PRESS
1	0,40	0,32	0,0058
2	-0,38	-0,75	0,1374
3	-0,61	-0,62	0,0000
4	-0,71	-0,65	0,0030
5	-1,06	-1,12	0,0046
6	-1,18	-1,36	0,0374
7	-1,31	-1,28	0,0005
8	-1,31	-1,10	0,0425
9	-1,33	-1,53	0,0449
10	-1,35	-1,38	0,0010
11	-1,35	-1,54	0,0385
12	-1,42	-1,97	0,3095
13	-1,60	-1,52	0,0047
14	-1,61	-1,78	0,0309
15	-1,67	-1,91	0,0585
16	-1,67	-1,66	0,0000
17	-1,68	-1,70	0,0005
18	-1,73	-1,92	0,0394
19	-1,87	-1,73	0,0166
20	-1,90	-1,74	0,0248
21	-1,89	-1,77	0,0141
22	-2,07	-1,72	0,1194
23	-2,20	-1,92	0,0757
24	-2,30	-2,31	0,0000

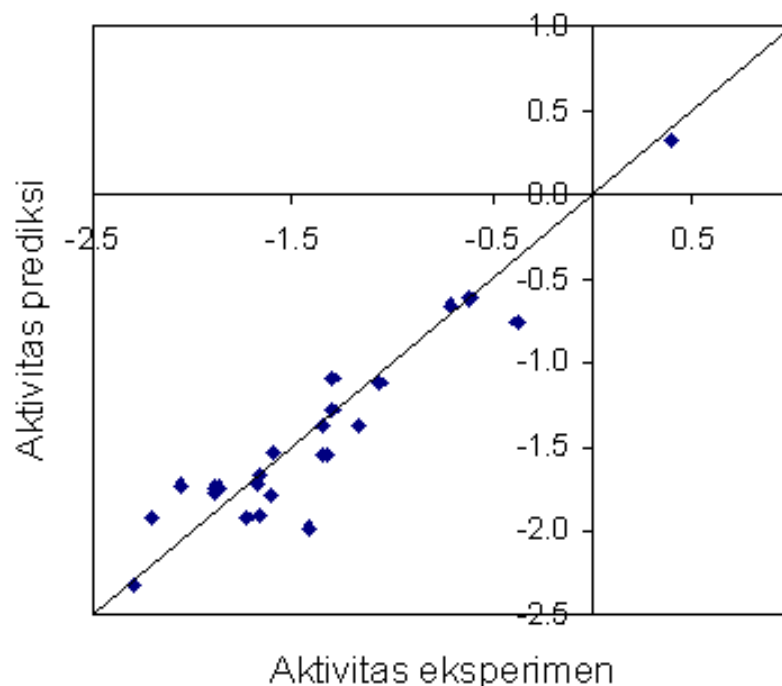
Analisis MLR terhadap total data menggunakan deskriptor berpengaruh memberikan hasil yang cukup baik dengan nilai koefisien korelasi yang cukup tinggi, yaitu 0,942. Hasil ini juga didukung oleh nilai-nilai SE yang kecil, yaitu 0,254 serta nilai rasio  $F_{hit}/F_{tab}$  yang cukup besar,

5,586. Grafik korelasi antara aktivitas (log 1/IC<sub>50</sub>) prediksi dan eksperimen yang ditunjukkan pada Gambar 2 juga memperlihatkan *slope* yang mendekati 1. Ini berarti bahwa persamaan yang dihasilkan mampu memberikan tingkat prediksi yang cukup baik.

Dari perhitungan didapatkan persamaan HKSA yang dituliskan pada persamaan berikut.

$$\begin{aligned} \log 1/IC_{50} = & 83,287 - 0,522.\Delta E - 225,7.qC_4 + \\ & 7,963.qC_5 + 4,285.qX_8 + 32,329.qC_9 - \\ & 109,956.qO_1 + 172,007.qO_2 + 0,025.H \end{aligned}$$

$$n = 24; r = 0,942; r^2 = 0,887; SE = 0,254; F_{hit}/F_{tab} = 5,586$$



Gambar 2. Grafik korelasi antara aktivitas ( $\log 1/IC_{50}$ ) prediksi dan eksperimen pada 24 seri senyawa analog kuinolon. Garis lurus merujuk pada kondisi korelasi jika Aktivitas prediksi = Aktivitas eksperimen.

### Tinjauan struktur-aktivitas antitoksoplasma

Dari persamaan HKSA dapat dilihat bahwa deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas antitoksoplasma kuinolon adalah selisih energi HOMO-LUMO ( $\Delta E$ ), muatan bersih atom-atom  $qC_4$ ,  $qC_5$ ,  $qX_8$ ,  $qC_9$ ,  $qO_1$ ,  $qO_2$ , dan indeks Harary.

Selisih energi HOMO-LUMO penting dalam penentuan indeks stabilitas molekul. Energi HOMO berhubungan langsung dengan potensial ionisasi dan sifat kerentanan molekul dalam penyerangan terhadap elektrofil, sedangkan energi LUMO berhubungan langsung dengan afinitas elektron dan sifat kerentanan molekul dalam penyerangan terhadap nukleofil (Katritzky *et al.*, 1996). Molekul dengan selisih

energi HOMO-LUMO yang besar memiliki stabilitas yang tinggi. Semakin stabil senyawa obat, maka akan semakin baik aktivitas obat tersebut, karena reaktivitasnya rendah.

Gugus-gugus karbonil dan karboksilat diketahui berpengaruh dalam hal fiksasi dan substituen pada  $R_5$  berperan sebagai aktivitas antibakteri. Dalam penelitian ini, muatan atom  $qC_4$  yang merupakan atom karbonil serta muatan atom  $qO_1$  dan  $qO_2$  yang merupakan atom O pada gugus-gugus karbonil diketahui telah terlibat dalam persamaan HKSA terpilih. Dengan demikian perubahan muatan bersih atom-atom tersebut akan berpengaruh terhadap aktivitas antitoksoplasma senyawa analog kuinolon.

Selain itu muatan atom yang terlibat lainnya adalah  $qX_8$ , dengan X adalah

atom karbon atau nitrogen. Perubahan muatan bersih atom  $qX_8$  dipengaruhi oleh adanya substituen yang bersifat penarik maupun penyumbang elektron yang terikat pada atom tersebut. Keberadaan gugus-gugus penarik elektron akan mengakibatkan muatan bersih atom  $qX_8$  menjadi lebih elektropositif, sedangkan adanya gugus-gugus penyumbang elektron akan mengakibatkan muatan bersih atom  $qX_8$  menjadi lebih elektronegatif.

Muatan atom yang berpengaruh lainnya yaitu muatan atom pada posisi 9. Pada posisi ini, muatan bersih atom karbon terutama dipengaruhi oleh dua atom yang terikat di posisi 1 dan 8. Perubahan muatan bersih atom posisi 9 yang dipengaruhi oleh atom posisi 1 adalah karena adanya substituen yang terikat pada posisi tersebut.

Dengan mengetahui deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas ( $\log 1/IC_{50}$ ), maka akan dapat dilakukan prediksi aktivitas antitoksoplasma terhadap senyawa kuinolon dengan mempertimbangkan deskriptor-deskriptor yang berpengaruh tersebut. Pola serupa ini juga diterapkan oleh Llorente *et al.* (1996), Khan *et al.* (1999) dan Peterson (2001) untuk analisis QSAR senyawa kuinolon dengan menggunakan deskriptor berbeda dari yang digunakan pada penelitian ini.

## KESIMPULAN

Secara kuantitatif terdapat satu hubungan yang cukup kuat antara aktivitas antitoksoplasma 24 senyawa analog kuinolon dengan struktur kimia senyawa tersebut. Hal ini telah dibuktikan dengan menggunakan analisis QSAR berdasarkan pendekatan regresi multilinear dengan menggunakan deskriptor-deskriptor teoritik meliputi efek hidrofobik ( $\log P$ ), sterik (indeks Harary dan indeks Randic), dan elektronik (muatan bersih atom dan selisih energi HOMO-LUMO). Persamaan QSAR yang diperoleh selanjutnya akan dapat digunakan untuk membantu memprediksi nilai aktivitas analog baru dari senyawa kuinolon sebelum kemudian dipilih untuk disintesis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anquetin, G., Greiner, J., Mahmoudi, N., Santillana-Hayat, M., Gozalbes, R., Farhati, K., Derouin, F., Aubry, A., Cambau, E., & Vierling, P., 2006, Design, synthesis and activity against *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium* spp., and *Mycobacterium tuberculosis* of new 6-fluoroquinolones, *Europ. J. Med. Chem.*, 41, 12, 1478-1493
- Anquetin, G., Rouquayrol, M., Mahmoudi, N., Santillana-Hayat, M., Gozalbes, R., Greiner, J., Farhati, K., Derouin, F., Guedj, R., & Vierling, P., 2004, Synthesis of new fluoroquinolones and evaluation of their in vitro activity on *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium* spp, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 14, 11, 2773-2776
- Beazley, D.M., & Egerman, R.S., 1998, Toxoplasmosis Original, *Seminars in Perinatology*, 22, 4, 332-338
- de Aquino, T.M., Liesen, A.P., da Silva, R.E.A., Lima, V.T., Carvalho, C.S., de Faria, A.R., de Araújo, J.M., de Lima, J.G., Alves, A.J., de Melo, E.J.T., & Góes, A.J.S., 2008, Synthesis, anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of benzaldehyde 4-phenyl-3-thiosemicarbazones and 2-[(phenylmethylene)hydrazono]-4-oxo-3-phenyl-5-thiazolidineacetic acids, *Bioorg. & Med. Chem.*, 16, 1, 446-456
- Fichera, M.E., & Roos, D.S. 1997, A plastid organelle as a drug target in apicomplexan parasites, *Nature*, 390, 407-409.
- Gerard, J.T., Berdell, R.F., & Christine, C., 2002, *Microbiology an introduction media update, 7<sup>th</sup> Ed.*, Benjamin Cummings, San Fransisco.
- Gozalbez, R., Brun-Pascaud, M., Garcia-Domenech, R., Galvez, J., Girard, P., Doucet, J., & Derouin, F., 2000, Anti-toxoplasma activities of 24 quinolones and fluoroquinolones in vitro: prediction of activity by molecular topology and virtual computational techniques, *J. Antimicrob. Agents. Chemother.*, 10, 44, 2771-2776.
- Gupta, A.K., Sabarwal, N., Agrawal, Y.P., Prachand, S., & Jain, S., 2010, Insights through AM1 calculations into the structural requirement of 3,4,6-substituted-2-quinolone analogs towards FMS kinase inhibitory activity, *Europ. J. Med. Chem.* 45, 8, 3472-3479
- Hadanu R., Matsjeh, S., Jumina, Mustofa, Sholikhah E.N., Wijayanti M.A. & Tahir, I., 2007, Quantitative structure-activity relationship analysis (QSAR) of antimalarial 1,10-phenantrolines derivatives compounds, *Indo. J. Chem.*, 7, 1, 72-77
- Katritzky, A.R., Karelson, M., & Lobanov, V.S., 1996, Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3, 1027 -1044.
- Khan, A.A., Araujo, F.G. Brighty., K.E. Gootz., T.D. & Remington, J.S., 1999, Anti-*Toxoplasma gondii* activities and structure-activity relationship of novel fluoroquinolone related to trovafloxacin, *J. Antimicrob. Agents. Chemoter.*, 43, 1783-1787.
- Khan, A.A., Slifer., T. Araujo., F.G. & Remington, J.S., 1996, Trovafloxacin is active againts *Toxoplasma gondii*, *J. Antimicrob. Agents. Chemoter.*, 40, 1855-1859.
- Kubinyi, H., 1997<sup>a</sup>, QSAR and 3D QSAR in drug design Part 1: methodology, *Drug Discovery Today*, 2, 11, 457-467.
- Kubinyi, H., 1997<sup>b</sup>, QSAR and 3D QSAR in drug design Part 2: applications and problems, *Drug Discovery Today*, 2, 12, 538-546
- Liesen, A.P., de Aquino, T.M., Carvalho, C.S., Lima, V.T., de Araújo, J.M., de Lima, J.G., de Faria, A.R., de Melo, E.T., Alves, A.J., Alves, E.W., Alves, A.Q., & Góes, A.J.S., 2010, Synthesis and evaluation of anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial activities of thiosemicarbazides, 4-thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles, *Europ. J. Med. Chem.*, 45, 9, 3685-3691
- Llorente, B., Leclerc, F., & Cedergren, R., 1996, Using SAR and QSAR analysis to model the activity and structure of the quinolone—DNA complex, *Bioorg. & Med. Chem.*, 4, 1, 61-71
- Peterson, L.R., 2001, Quinolone molecular structure-activity relationships:

what we have learned about improving antimicrobial activity, *Clinical Infectious Diseases*, 33, (Suppl 3), S180–6

Rosowsky, A., Chen, H., Fu, H., & Queener, S.F., 2003, Synthesis of new 2,4-diaminopyrido[2,3-d]pyrimidine and 2,4-diaminopyrrolo[2,3-d]pyrimidine inhibitors of pneumocystis carinii, toxoplasma gondii, and mycobacterium avium dihydrofolate reductase, *Bioorg. & Med. Chem.*, 11, 1, 59-67

Rosso, V.S., Szajnman, S.H., Malayil, L., Galizzi, M., Moreno, S.N.J., Docampo, R., & Rodriguez, J.B., 2011, Synthesis and biological evaluation of new 2-alkylaminoethyl-1,1-bisphosphonic acids against Trypanosoma cruzi and Toxoplasma gondii targeting farnesyl diphosphate synthase, *Bioorg. & Med. Chem.*, 19, 7, 2211-2217

Soldati, D., 1999, The apicoplast as a potential therapeutic target in toxoplasma and other apicomplexan parasites, *Parasitol, Today*, 15, 5-7.

Srivastava, A.K., Pathak, V.K., Srivastava, A., & Pandey, A., 2010, Molecular modeling of 8-methoxy quinolone analogues by using quantitative structure activity relationship, *J. Saudi Chem. Soc.*, 14, 2, 217-222

Szajnman, S.H., Garcí'a, G.E., Li, Z.H., Jiang, C., Galizzi, M., Bontempi, E.J., Ferella, M., Moreno, S.N.J., Docampo, R., & Rodriguez, J.B., 2008, Synthesis and biological evaluation of 2-alkylaminoethyl-1,1-bisphosphonic acids against Trypanosoma cruzi and Toxoplasma gondii targeting farnesyl diphosphate synthase, *Bioorg. & Med. Chem.*, 16, 6, 3283-3290

Tahir, I., Mudasir, Yulistia, I., & Mustofa, 2005, Hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas senyawa turunan vinkadiformina sebagai senyawa antiplasmodial strain sensitif khlorokuin, *Indo. J. Chem.*, 5 (3), 255-260