

Studi Qsar Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida Sebagai Inhibitor Enzim Dipeptidil Peptidase-IV (DPP IV) Menggunakan Metode Semiempirik AM1

QSAR Studies on Triazolopiperazine Amide Derivatives as Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP IV) Enzyme Using Semiempirical AM1

Anjar Purba Asmara, Mudasir, dan Dwi Siswanta
Jurusan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Gadjah Mada

Abstrak

Studi QSAR (*Quatitative Structure-Activity Relationship*) telah dilakukan untuk senyawa turunan triazolopiperazin amida sebagai inhibitor enzim DPP IV (dipeptidil peptidase-IV) yang merupakan penyebab diabetes melitus tipe 2. Studi ini dilakukan dengan pemodelan struktur senyawa turunan triazolopiperazin amida dan perhitungan deskriptor QSAR dilakukan dengan metode semiempirik AM 1 (*Austin Model 1*) yang tersedia dalam program Hyperchem®. Analisis QSAR dilakukan dengan metode analisis regresi multilinear untuk parameter elektronik dan molekular dengan program SPSS®. Model persamaan terbaik yang diperoleh dengan metode ini sebagai berikut.

$$-\log IC_{50} = 155,259 + (13,149 * qC1) + (1692,869 * qC9) + (1300,431 * qC10) + (601,809 * qO25) + (4,762 * E_H)$$
$$n = 18; r^2 = 0,566; \text{adjusted } r^2 = 0,385; F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 1,007; \text{PRESS} = 5,500 \times 10^{-5}$$

Kata kunci: QSAR, triazolopiperazin amida, DPP IV, AM1

Abstract

QSAR (*Quatitative Structure-Activity Relationship*) study has been done on derivatives of triazolopiperazine amide as inhibitors of dipeptidyl peptidase-IV (DPP IV) enzyme that causes diabetes mellitus type 2. The studies was begun by modeling the structures of the derivatives of triazolopiperazine amide and calcutating the descriptors of QSAR by semiempirical AM 1 (*Austin Model 1*) which is available on Hyperchem® program. QSAR analysis was done by multilinear regression method analysis which is available on SPSS® program using electronic and molecular parameters. The best QSAR equation model for the method are as follow.

$$-\log IC_{50} = 155.259 + (13.149 * qC1) + (1692.869 * qC9) + (1300.431 * qC10) + (601.809 * qO25) + (4.762 * E_H)$$
$$n = 18; r^2 = 0.566; \text{adjusted } r^2 = 0.385; F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}} = 1.007; \text{PRESS} = 5.500 \times 10^{-5}$$

Keywords: QSAR, triazolopiperazine amide, DPP IV, AM1

1. Pendahuluan

Telah bertahun-tahun, para ilmuwan menggantungkan penelitiannya pada hasil uji toksisitas melalui model hewan percobaan untuk mendapatkan estimasi toksisitas dan aktivitas obat pada manusia. Pemodelan suatu obat membutuhkan langkah yang panjang sehingga berpengaruh pada lamanya waktu yang dibutuhkan dan besarnya biaya yang harus dikeluarkan. Penelitian tentang obat ini juga sering menunjukkan hasil uji toksisitas dan aktivitas yang tidak lebih baik dari obat yang sudah ada.

Kimia komputasi adalah bidang ilmu kimia yang menggunakan fasilitas perangkat lunak dan perangkat keras komputer untuk mempelajari sifat-sifat suatu molekul berdasarkan persamaan mekanika kuantum. Kimia komputasi telah mengubah secara substansial hubungan antara teori dan eksperimen. Dengan menggunakan metode-metode yang telah ada, ilmuwan bisa mensimulasikan suatu reaksi kimia yang sulit dijalankan secara

eksperimental, seperti reaksi yang membutuhkan tekanan dan suhu yang sangat tinggi atau reaksi kimia yang menghasilkan senyawa yang berbahaya. Komputasi kimia mampu memprediksi aktivitas dan cara kerja yang dimiliki oleh suatu molekul termasuk obat-obatan.

Salah satu ruang lingkup kimia komputasi yang banyak digunakan adalah *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR). QSAR dapat digunakan untuk mempelajari hubungan antara struktur molekul dengan aktivitas biologisnya yang dinyatakan secara kuantitatif. Bidang pendesainan obat adalah yang paling banyak menggunakan ruang lingkup ini. Metode QSAR mampu mengurangi biaya dan resiko dalam industri obat-obatan.

Metode ini sangat cocok untuk memprediksikan senyawa obat untuk penyakit-penyakit yang mematikan. Salah satu penyakit tersebut adalah penyakit gula atau *diabetes mellitus*. *Diabetes mellitus* dibagi menjadi dua tipe, yaitu tipe 1 karena kegagalan produksi insulin dan tipe 2 karena kegagalan sel dalam menggunakan insulin (Shoback *et al.*, 2011). Penyebab timbulnya penyakit diabetes tipe 2 adalah adanya enzim dipeptidil peptidase IV (DPP IV) atau yang dikenal sebagai protein kompleks adenosin deaminase 2.

Dengan diketahuinya DPP IV sebagai penyebab timbulnya diabetes tipe 2, para ilmuwan bidang kimia medisinal mengembangkan senyawa yang dapat berfungsi sebagai penghambat kinerja enzim DPP IV. Senyawa inhibitor DPP IV ada dua macam, yaitu: *substrate-like inhibitor* dan *nonsubstrate-like inhibitor*. Golongan *substrate-like inhibitor* meliputi: sianopirolidin, vidagliptin, dan saksagliptin. Golongan *nonsubstrate-like inhibitor* terdiri dari sitagliptin dan alogliptin (Monika *et al.*, 2009).

Dari beberapa senyawa obat untuk terapi medis diabetes tipe 2, senyawa jenis sitagliptin lebih menarik dan menjanjikan. Beberapa kerugian yang ditimbulkan senyawa obat antara lain: hipoglikemia oleh sulfonilurea dan meglitinida; kegemukan oleh sulfonilurea, meglitinida dan thiazolidinedion; serta intoleransi gastrointestinal oleh metformin dan inhibitor alfa-glukosida. Hal inilah yang mendorong program pengembangan sitagliptin sebagai terapi medis yang baru untuk diabetes tipe 2. Sitagliptin dikembangkan dengan mekanisme aksi yang berbeda dari senyawa obat sebelumnya, lebih aman dan toleran bagi tubuh, serta memiliki tingkat kemujaraban dan ketahanan yang tinggi.

Sitagliptin merupakan senyawa yang termasuk ke dalam golongan triazolopiperazin amida. Triazolopiperazin amida merupakan senyawa obat yang memiliki sifat farmakokinetik yang sangat bagus (Monika *et al.*, 2009). Saqib dan Shiddiqi (2009) telah mampu melakukan studi QSAR terhadap senyawa turunan triazolopiperane amida. Saqib *et al.* mengkorelasikan struktur atau sifat deskriptor senyawa ini dengan aktivitas eksperimentalnya. Penelitian ini mampu menghasilkan petunjuk yang bermanfaat bagi modifikasi struktur senyawa inhibitor ini sehingga membantu penelitian berikutnya untuk mengembangkan turunan senyawa triazolopiperazin amida yang lebih aktif.

Penelitian ini bermaksud untuk mengembangkan senyawa turunan triazolopiperazin amida yang baru yang diharapkan memiliki aktivitas biologis yang lebih tinggi dari senyawa sebelumnya. Penelitian ini merupakan studi QSAR dengan menggunakan metode semiempirik. Metode ini dipilih karena tingkat ketelitiannya cukup tinggi sedangkan waktu perhitungannya relatif cepat (Pranowo, 2003). Metode statistika yang digunakan pada penelitian ini adalah metode analisis regresi multilinear karena deskriptor yang dihasilkan dari metode semiempirik relatif banyak.

2. Metode Penelitian

2.1 Optimasi Geometri

Sebanyak 22 senyawa turunan triazolopiperazin amida yang digunakan sebagai bahan penelitian dibuat struktur dua dimensi (2D) menggunakan program Hyperchem[®] 7.0, kemudian struktur tersebut dilengkapi dengan atom hidrogen untuk mendapatkan struktur yang lengkap sekaligus bentuk tiga dimensinya (3D). Struktur bentuk 3D tersebut dibentuk model molekulnya (*model build*) untuk memperoleh struktur yang mendekati keadaan paling stabil. Langkah selanjutnya adalah optimasi geometri, yaitu untuk mencari struktur molekul yang paling stabil. Metode semiempirik yang digunakan untuk optimasi geometri adalah metode semiempirik yang paling mendekati eksperimen sesuai dengan langkah validasi metode di atas. Batas konvergensi sebesar 0,001 kkal/A yaitu batas gradient perubahan energi per perubahan posisi. Batas iterasi yang digunakan adalah sebesar 32767. Metode optimasi yang digunakan adalah metode gradien sekawan (*Conjugate gradient*) dengan algoritma *Polak Ribiere*.

2.2 Perhitungan Parameter Elektronik dan Molekular

Struktur hasil optimasi tersebut 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[®].

2.3 Analisis QSAR

Untuk memperoleh model persamaan QSAR penelitian ini menggunakan analisis regresi multilinear. Analisis regresi multilinear dilakukan dengan program SPSS[®] 13 menggunakan metode *enter* dan *backward*. Parameter yang digunakan sebagai variabel bebas adalah parameter elektronik dan molekular yang diperoleh dari *file.log* dan *QSAR Properties*, sedangkan variabel terikat adalah aktivitas inhibisi dari senyawa turunan triazolopiperazin amida yang tercermin pada harga $-\log IC_{50}$.

2.4 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 (n), energi hidrasi (E_H), polarisabilitas molekular (a), total energi (ET), energi ikatan (E_b), energi atomik terisolasi (E_{at.is}), energi elektronik (E_e), interaksi inti-inti (E_{int}), luas permukaan (SA), volum (V), refraktivitas molar (RM), massa molekular (MW), dan panas pembentukan (AH_f). Variabel terikat yang digunakan adalah $-\log IC_{50}$.

Langkah-langkah penelitian untuk mencari model persamaan QSAR terbaik adalah sebagai berikut:

- Memilih empat senyawa uji secara acak dari total senyawa turunan triazolopiperazin amida yang digunakan. Senyawa uji ini digunakan untuk validasi model persamaan QSAR yang terbaik. Senyawa sisanya (sebanyak 18 senyawa) digunakan sebagai senyawa *fitting* untuk mencari model persamaan QSAR.
- Dalam mencari model persamaan QSAR digunakan analisis regresi multilinear dengan metode *enter* dan *backward* dari program SPSS[®]. Model persamaan QSAR yang diperoleh dengan berbagai kombinasi variabel bebas.
- Pemilihan model persamaan QSAR yang terbaik dengan memperhatikan parameter-parameter statistik seperti harga r, r², *adjusted* r², F, dan PRESS.
- Validasi model persamaan QSAR yang terbaik dengan membuat kurva hubungan $-\log$

IC₅₀ eksperimen Vs -log IC₅₀ prediksi dari empat senyawa uji yang telah dipilih di awal tadi.

2.5 Pemilihan Model Persamaan QSAR Terbaik dari Analisis QSAR Menggunakan Parameter Elektronik dan Molekular

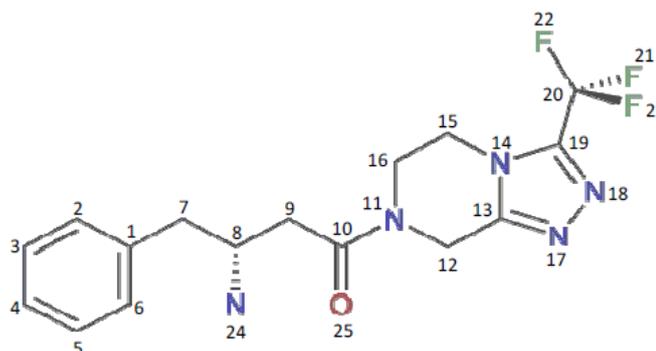
Model persamaan QSAR terbaik ditentukan dari hasil analisis QSAR dengan parameter elektronik dan molekular. Model persamaan yang dapat memprediksi harga aktivitas biologis (-log IC₅₀) yang paling mendekati harga aktivitas biologis (-log IC₅₀) eksperimen merupakan model persamaan QSAR yang terbaik. Hal ini dapat dilihat dari kurva hubungan -log IC₅₀ eksperimen Vs -log IC₅₀ prediksi.

2.6 Desain Senyawa Baru

Model persamaan QSAR terbaik yang telah diperoleh tersebut digunakan untuk mendesain senyawa turunan triazolopiperazin amida dengan aktivitas sebagai antidiabetik yang lebih baik dari senyawa turunan triazolopiperazin amida yang telah ada sebelumnya. Desain senyawa baru dilakukan dengan mengubah jenis dan posisi substituen. Semua senyawa baru yang telah didesain tersebut dicari struktur yang paling stabil menggunakan *Hyperchem*⁹ dengan metode semiempirik hasil validasi metode. Seperti halnya langkah membuat model persamaan QSAR sebelumnya, desain senyawa baru ini juga dihitung parameter elektronik dan molekular kemudian parameter-parameter tersebut dimasukkan pada model persamaan QSAR terbaik yang telah diperoleh sebelumnya untuk memprediksi harga aktivitas antidiabetiknya (-log IC₅₀). Bila harga -log IC₅₀ dari senyawa baru lebih besar dari senyawa sebelumnya, maka senyawa baru tersebut mempunyai aktivitas inhibisi yang lebih baik daripada senyawa sebelumnya.

3. Hasil dan Pembahasan

Sebanyak 18 senyawa turunan triazolopiperazin amida dihitung dioptimasi dengan metode semiempirik AM1 untuk mengetahui besarnya variabel elektronik dan molekular. Gambar induk senyawa ini ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur 2D senyawa induk triazolopiperazin amida dengan nama: (2R)-4-Oks-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-fenilbutan-2-amina

3.1 Analisis QSAR dengan Metode Semiempirik AM1

Analisis ini menghasilkan 12 model persamaan QSAR. Pemilihan model persamaan QSAR terbaik memperhitungkan parameter-parameter statistik seperti harga r² (koefisien korelasi), *adjusted r*², SD (Standar Deviasi), Fhit/Ftab, PRESS (*Predicted Residual Sum of Square*). Berdasarkan pertimbangan tersebut, tiga model layak untuk diusulkan sebagai model persamaan yang terbaik, yaitu: model 10; model 11; dan model 12. Hasil validasi menggunakan senyawa uji adalah sebagai berikut:

Model 10: $y = 0,989x$
 $r^2 = 0,965$

Model 11: $y = 0,977x$
 $r^2 = 0,888$

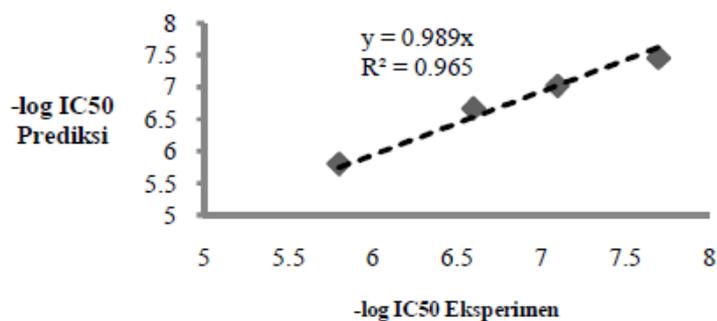
Model 12: $y = 0,992x$
 $r^2 = 0,945$

Hasil analisis ini menunjukkan bahwa *slope* yang paling mendekati satu adalah model 12. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa untuk parameter elektronik dan molekular, model persamaan QSAR terbaik adalah model 12. Model persamaan QSAR no 12 metode AM1 secara lengkap ditulis sebagai berikut:

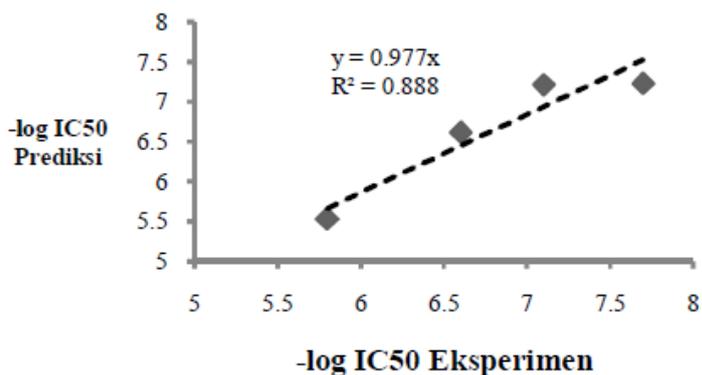
$$-\log IC_{50} = 155,259 + (13,149 \cdot qC1) + (1692,869 \cdot qC9) + (1300,431 \cdot qC10) + (601,809 \cdot qO25) + (4,762 \cdot E_H)$$

$n = 18$; $r^2 = 0,566$; *adjusted* $r^2 = 0,385$;

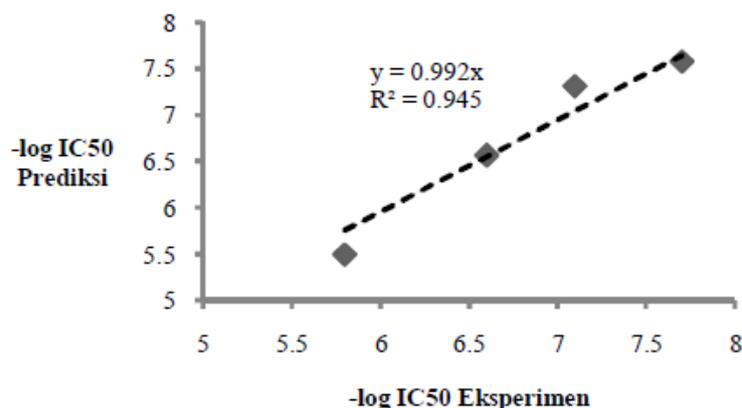
$F_{hit}/F_{tab} = 1,007$; $PRESS = 5,500 \times 10^{-5}$



Gambar 2a. Kurva hubungan $-\log IC_{50}$ eksperimen dengan $-\log IC_{50}$ prediksi untuk model 10



Gambar 2b. Kurva hubungan $-\log IC_{50}$ eksperimen dengan $-\log IC_{50}$ prediksi untuk model 11



Gambar 2c Kurva hubungan $-\log IC_{50}$ eksperimen dengan $-\log IC_{50}$ prediksi untuk model 12

3.2 Desain Senyawa Baru

Penentuan substituen di gugus fenil juga memperhatikan hasil penelitian Saqib *et al.* (2009). Penelitiannya menganalisis pengaruh faktor sterik, elektrostatis, dan hidrofobisitas substituen di gugus fenil terhadap aktivitas biologisnya dengan metode CoMFA dan CoMSIA. Hasil penelitian tersebut dapat dijadikan petunjuk dalam mengembangkan senyawa turunan triazolopiperazin amida yang diharapkan mempunyai aktivitas biologis yang lebih tinggi daripada senyawa sebelumnya.

Model 12 sebagai model persamaan QSAR terbaik metode semiempirik AMI digunakan untuk mendesain senyawa baru dan memprediksi aktivitas biologisnya. Desain senyawa baru tersebut dioptimasi secara geometri kemudian dihitung dengan parameter-parameter yang terdapat pada model 12, yaitu parameter $qC1$, $qC9$, $qC10$, $qO25$, dan Eh . Harga $-\log IC_{50}$ pada senyawa baru yang telah diprediksi menggunakan model persamaan QSAR terbaik metode semiempirik AM1 disajikan pada Tabel 1.

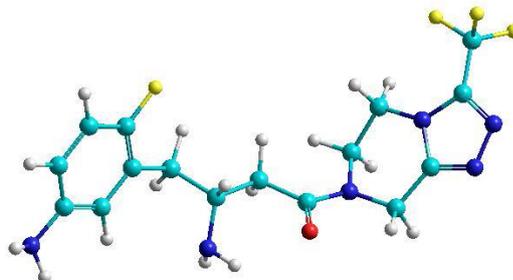
Senyawa-senyawa baru yang dirancang menggunakan model terbaik dari metode semiempirik AM ini memberikan harga $-\log IC_{50}$ yang cukup memuaskan. Dari 17 senyawa yang diusulkan, hanya 2 senyawa yang memiliki harga aktivitas inhibisi yang lebih tinggi dari senyawa terbaik sebelumnya ($-\log IC_{50} > 7,74$). Sisanya memiliki harga $-\log IC_{50} < 7,74$. Senyawa yang harga aktivitas inhibisinya lebih baik perlu dikaji secara kimia untuk menentukan kemungkinan bisa-tidaknya senyawa tersebut disintesis dan tingkat kestabilan senyawa tersebut secara fisiokimia.

Senyawa no 25 dengan substituen 2-F-5-NH₂ memberikan harga $-\log IC_{50} = 8,207$. Senyawa ini memiliki substituen atom N yang termasuk atom yang elektronegatif sehingga mampu membuat jaringan ikatan hidrogen. Pada umumnya, ikatan hidrogen yang terbentuk lebih kuat daripada ikatan hidrogen yang dibangun oleh atom F. Dari sudut pandang inilah, senyawa no 24 bisa dijelaskan memiliki aktivitas inhibisi lebih tinggi dari senyawa terbaik sebelumnya, yaitu senyawa no 9 dan 21. Substituen ini juga cukup memenuhi kantung S1 karena ukuran atom F dan gugus NH₂ relatif sedang dibandingkan atom H dan halogen lainnya. Dilihat dari faktor sterik, letak kedua substituen juga tidak terlalu dekat sehingga gaya tolakan keduanya minimal.

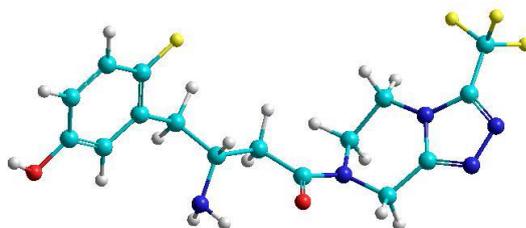
Tabel 1. Harga $-\log IC_{50}$ prediksi pada senyawa baru turunan triazolopiperazin amida hasil perhitungan metode AM1

No	Nama Senyawa	R	$-\log IC_{50}$ Prediksi
24	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(4-amino-2-fluorofenil)butan-2-amina	2-F-4-NH ₂	7,374
25	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(5-amino-2-fluorofenil)butan-2-amina	2-F-5-NH ₂	8,207
26	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(6-amino-2-fluorofenil)butan-2-amina	2-F-6-NH ₂	6,517
27	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(4,6-diamino-2-fluorofenil)butan-2-amina	2-F-4,6-di-NH ₂	7,451
28	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(3-bromo-2-fluorofenil)butan-2-amina	2-F-3-Br	7,370
29	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(4-bromo-2-fluorofenil)butan-2-amina	2-F-4-Br	7,238
30	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-2-amina	2-F-5-Br	6,998
31	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(5-siano-2-klorofenil)butan-2-amina	2-Cl-5-CN	5,389
32	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(3,5-disiano-2-klorofenil)butan-2-amina	2-Cl-3,5-di-CN	6,512
33	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(3-amino-2-klorofenil)butan-2-amina	2-Cl-3-NH ₂	7,322
34	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(4-amino-2-klorofenil)butan-2-amina	2-Cl-4-NH ₂	7,224
35	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(6-amino-2-klorofenil)butan-2-amina	2-Cl-6-NH ₂	7,542
36	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(4,6-diamino-2-klorofenil)butan-2-amina	2-Cl-4,6-di-NH ₂	6,836
37	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2-fluoro-4-hidroksifenil)butan-2-amina	2-F-4-OH	6,726
38	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2-fluoro-6-hidroksifenil)butan-2-amina	2-F-6-OH	7,068
39	(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	2-F-4,6-di-OH	6,887
40	(2R)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2-fluoro-5-hidroksifenil)butan-2-amina	2-F-5-OH	8,570

Senyawa no 40 dengan substituen 2-F-5-OH memberikan harga $-\log IC_{50} = 8,570$. Senyawa ini memiliki substituen atom O yang juga termasuk atom yang elektronegatif sehingga mampu membuat jaringan ikatan hidrogen. Pada umumnya, atom O akan memebentuk ikatan hidrogen yang paling kuat daripada ikatan hidrogen yang dibangun oleh atom F dan N. Dari sudut pandang inilah, senyawa no 25 bisa dijelaskan memiliki aktivitas inhibisi lebih tinggi dari senyawa terbaik sebelumnya, yaitu senyawa no 9 dan 21, dan senyawa prediksi terbaik no 25. Substituen ini juga cukup memenuhi kantung S1 karena ukuran atom F dan gugus -OH relatif sedang dibandingkan atom H dan halogen lainnya.



Gambar 3a. Senyawa prediksi terbaik: (2*R*)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]-1-(5-amino-2-fluorofenil)butan-2-amina dalam model 3D *balls and cylinders*



Gambar 3b. Senyawa prediksi terbaik: (2*R*)-4-Okso-4-[3-(Trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il]-1-(2-fluoro-5-hidroksa-fenil)butan-2-amina dalam model 3D *balls and cylinders*

4. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dan pembahasan di atas, kesimpulan yang dapat ditarik sebagai berikut.

1. Metode semiempirik AM1 dapat digunakan untuk memodelkan senyawa turunan triazolopiperazin amida dengan baik karena hasil perhitungannya mendekati hasil perhitungan metode *ab initio* yang akurat.
2. 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:

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

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

Daftar Pustaka

- 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
- Monika, G., Sarbjot , S., dan Punam, G., 2009, Dipeptidyl Peptidase-4Inhibitors: A New Approach in Diabetes Treatment, *Int J. Drug Dev. & Res.* Vol. 1 Issue 1 hal 146156
- 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
- Pranowo, H. D., 2003, *Kimia Komputasi*, Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria, Kimia FMIPA UGM, Yogyakarta
- Saqib, U., dan Siddiqi, M. I., 2009, 3D-QSAR studies on triazolopiperazin amide inhibitors of dipeptidyl peptidase-IV as anti-diabetic agents, *SAR and QSAR in Environmental Research* Vol. 20 No. 5 Hal. 519-535
- Sastrohamidjojo, I., dan Pranowo, H. D., 2009, *Sintesis Senyawa Organik*, Erlangga, Jakarta.
- Shoback, 2011, (terjemahan oleh David G. Gardner, Dolores). Greenspan's basic & clinical endocrinology (9th ed.). New York: McGraw- Hill Medical. ISBN 0-07-162243-8
- Vilsbøll, T., Hare, K. J., Bagger, J. O., dan Knop, F. K., 2009, Glucagon-like peptide-1 and diabetes treatment, *Review Article* Vol. 21 No 1