DESAIN SENYAWA TURUNAN COUMARIN-PYRAZOLINE SEBAGAI ANTIMALARIA

DESIGN OF COUMARIN-PYRAZOLINE DERIVATIVE COMPOUNDS AS ANTIMALARIALS

Zesi Nur Albaina[1] I Gusti Made Sanjaya[2] dan Muhammad Ikhlas Abdjan[3]
Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Universitas Negeri Surabaya
Jl. Ketintang, Surabaya (60231), Telp. 031-8298761

**Corresponding author, email: zesi.22118@mhs.unesa.ac.id*

Abstrak. *Coumarin–pyrazoline merupakan senyawa hibrida yang berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat karena aktivitas biologinya yang beragam. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kuantitatif antara struktur kimia dan aktivitas biologis senyawa turunan coumarin–pyrazoline menggunakan pendekatan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA). Sebanyak sepuluh senyawa turunan dianalisis secara in silico. Struktur molekul divisualisasikan dalam bentuk dua dimensi (2D) menggunakan ChemDraw Ultra 12.0 dan dioptimasi secara geometri. Parameter deskriptor lipofilik (LogP dan LogS), elektronik (energi total/Etot dan EHOMO), serta sterik (berat molekul/MW dan volume van der Waals/vW) dihitung menggunakan ChemDraw 3D dan ADMET Lab. Analisis statistik dilakukan menggunakan regresi linier berganda (multiple linear regression, MLR) dengan metode backward melalui perangkat lunak IBM SPSS Statistics v22 untuk memperoleh model HKSA terbaik. Analisis statistik dilakukan menggunakan regresi linier berganda (multiple linear regression, MLR) dengan metode backward elimination melalui perangkat lunak IBM SPSS Statistics v22 untuk memperoleh model HKSA terbaik. Hasil analisis menunjukkan bahwa model terbaik diperoleh dengan nilai adjusted R^2 sebesar 0,719. Parameter Etot merupakan deskriptor paling signifikan ($p < 0,05$), sedangkan LogS berperan sebagai parameter pendukung dalam model. Berdasarkan hasil prediksi aktivitas, satu senyawa menunjukkan potensi tertinggi sebagai kandidat senyawa aktif. Model HKSA yang diperoleh diharapkan dapat digunakan sebagai dasar perancangan senyawa coumarin–pyrazoline dengan aktivitas biologis yang lebih optimal.*

Kata kunci *: **coumarin, pyrazoline, HKSA, regresi linier berganda, deskriptor***

Abstract. *Coumarin–pyrazoline derivatives are hybrid compounds with promising biological activities and can be explored using in silico approaches. This study aimed to analyze the quantitative relationship between chemical structure and biological activity of coumarin– pyrazoline derivatives using a Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) approach. A total of ten derivatives were investigated based on biological activity data obtained from the literature. Molecular structures were visualized in two-dimensional (2D) form using ChemDraw Ultra 12.0 and subsequently subjected to geometry optimization. Molecular descriptors, including lipophilic (LogP and LogS), electronic (total energy/Etot and EHOMO), and steric parameters (molecular weight and van der Waals volume) were calculated using ChemDraw 3D and ADMET Lab. Statistical analysis was performed using multiple linear regression (MLR) with the backward elimination method implemented in IBM SPSS Statistics v22 to obtain the best QSAR model. The results showed that the optimal model exhibited an adjusted R^2 value of 0.719. Total energy (Etot) was identified as the most significant descriptor ($p < 0.05$), while LogS acted as a supporting parameter in the model. Based on activity prediction, one compound was identified as the most promising candidate. The developed*

QSAR model is expected to provide a useful guideline for the rational design of new coumarin–pyrazoline derivatives with improved biological activity.

Key words: Coumarin, pyrazoline, QSAR, multiple linear regression, descriptors

PENDAHULUAN

Salah satu penyakit yang masih menjadi tantangan global dalam bidang kesehatan adalah malaria. Penyakit ini disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk. Menurut *World Health Organization* tercatat sekitar 241 juta kasus malaria di seluruh dunia dengan angka kematian mencapai 627.000 jiwa pada tahun 2020. Sebagian besar terjadi di wilayah tropis dan subtropis, terutama di Afrika, Asia Tenggara, dan Amerika Selatan menyumbang 95% kasus malaria diseluruh dunia (WHO, 2021). Di Indonesia sendiri, jumlah kasus malaria diperkirakan mencapai 18,6 juta kasus per tahun [1] Meskipun berbagai obat antimalaria seperti klorokuin, artemisinin, dan derivatnya telah dikembangkan, munculnya resistansi parasit terhadap obat-obat konvensional menjadi masalah serius yang menghambat upaya pengendalian malaria secara global [2].

Hibridisasi molekuler (*Molecular Hybridization*, MH**)** merupakan pendekatan desain obat secara rasional dengan memanfaatkan identifikasi subunit farmakofor dari dua atau lebih senyawa bioaktif yang telah diketahui. Melalui penggabungan subunit-subunit tersebut secara terarah, dapat dibentuk struktur hibrida baru yang tetap mempertahankan sifat-sifat unggul dari molekul asalnya. Obat berbasis hibrida dikembangkan untuk mengurangi efek samping yang muncul dari komponen lain dalam molekul, meningkatkan efektivitas melalui interaksi dengan target biologis tambahan, atau memungkinkan satu molekul bekerja pada beberapa target sekaligus. Strategi ini juga dapat meminimalkan risiko interaksi antarobat serta mengatasi masalah resistensi [3]. Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, pengembangan turunan *Coumarin-Pyrazoline* dilakukan dengan tujuan meningkatkan aktivitas antimalaria serta menurunkan toksisitasnya. Modifikasi struktur molekul *Coumarin-Pyrazoline* dengan substitusi penggabungan dengan gugus farmakofor lain, diharapkan dapat menghasilkan senyawa baru dengan profil farmakologis yang lebih baik [4]

Proses penemuan dan pengembangan obat antibiotik baru memerlukan waktu sekitar sepuluh tahun, yang terdiri dari tiga tahun tahap penemuan dan tujuh tahun tahap pengembangan, serta melibatkan berbagai tahapan eksperimental seperti perancangan, sintesis, pemurnian, identifikasi, dan uji aktivitas. Setiap tahap dalam penemuan obat antibiotik baru bersifat kompleks, mahal, dan memakan waktu, serta memiliki kemungkinan kesalahan yang cukup besar. Oleh karena itu, metode eksperimental ini perlu didukung oleh pendekatan teoritis atau pemodelan untuk mengurangi biaya dan waktu penelitian. Hubungan antara struktur elektronik dan geometri molekul dengan aktivitas spesifik suatu senyawa dapat dipelajari melalui pendekatan kimia kuantum. Pendekatan ini dikenal dengan istilah Hubungan Kuantitatif Struktur–Aktivitas (HKSA) atau *Quantitative Structure–Activity Relationship* (QSAR) [1].

Metode HKSA berperan penting dalam membantu peneliti merancang dan mensintesis senyawa obat baru. Melalui kimia komputasi, dapat diperoleh gambaran struktur molekul dalam berbagai bentuk atau model yang merepresentasikan aktivitasnya, berdasarkan prinsip mekanika kuantum yang dikembangkan dari konsep fisika klasik. Dasar pemikiran utama dari metode HKSA adalah adanya hubungan kuantitatif antara sifat mikroskopis (struktur molekul) dengan sifat makroskopis atau empiris (aktivitas biologis) suatu senyawa [5].

METODE PENELITIAN

Bahan

Pada penelitian ini digunakan data set yang berisi struktur molekul hybrid serta nilai aktivitas antimalaria (IC_{50}) dari dua kelompok senyawa, yaitu 10 senyawa turunan *Coumarin-Pyrazoline* tersubstitusi berdasarkan hasil penelitian [6]. Untuk menilai potensi aktivitas kedua kelompok senyawa tersebut, dilakukan pula perbandingan dengan *Chloroquine*, yaitu obat antimalaria klasik yang telah lama digunakan sebagai standar referensi dalam berbagai studi QSAR dan pengujian aktivitas antiplasmodial.

Chloroquine dipilih sebagai pembanding karena profil farmakologinya telah terdokumentasi dengan baik, meskipun efektivitasnya menurun akibat resistensi *Plasmodium falciparum* [7].

Alat

Perangkat yang digunakan pada penelitian ini adalah perangkat keras berupa satu set laptop yang mampu melakukan perhitungan kimia komputasi dengan spesifikasi: Laptop Hp dengan prosesor AMD Ryzen 3 3250U with Radeon Graphics CPU @2.60 GHz, RAM 8.00 GB, SSD 477 GB. Serta perangkat lunak dengan sistem operasi yang digunakan adalah Windows 11 untuk pemodelan dan perhitungan deskriptor diperoleh dari ChemDraw Professional 12.0 dan *website online* ADMET Lab 3.0 (https://admetlab3.scbdd.com). Data statistik dianalisis dengan IBM® SPSS® Statistic Version 22, dan Microsoft® Excel™ 2020.

Prosedur Penelitian

Visualisasi Strutur Molekul Hybrid

Tahap awal penelitian ini diawali dengan visualisasi struktur senyawa turunan coumarin–pyrazoline. Struktur molekul dua dimensi (2D) dibangun berdasarkan data literatur menggunakan perangkat lunak ChemDraw Ultra 12.0. Tahap visualisasi ini bertujuan untuk memastikan bahwa setiap senyawa memiliki struktur yang benar serta posisi substituen yang sesuai dengan rancangan penelitian. Seluruh struktur senyawa hasil modifikasi digambar dalam bentuk 2D, kemudian dikonversi ke dalam format SMILES agar dapat diinput ke dalam web ADMET Lab 3.0 untuk dilakukan analisis deskriptor. Penggunaan aplikasi ini berfungsi untuk menggambar struktur dalam bentuk 2D, melihat nama IUPAC, dan menentukan nama SMILE dari masing-masing senyawa modifikasi *Coumarin-Pyrazoline*.

Optimasi Geometri dan Pengumpulan Data Deskriptor

Parameter hidrofobik berperan penting dalam menentukan kemampuan suatu senyawa menembus membran sel, yang selanjutnya memengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat dalam sistem biologis. Senyawa dengan tingkat hidrofobisitas yang sesuai umumnya lebih mudah berdifusi melalui membran lipid sel [8][9]. Pada penelitian ini, parameter hidrofobik yang digunakan adalah Log P (logaritma koefisien partisi oktanol/air) dan Log S (logaritma kelarutan dalam air), yang diperoleh melalui platform ADMET Lab 3.0. Kedua parameter ini digunakan untuk menggambarkan keseimbangan sifat lipofilik dan kelarutan senyawa turunan coumarin–pyrazoline. Parameter elektronik berkaitan erat dengan sifat reaktivitas molekul dan kemampuannya dalam berinteraksi dengan target biologis melalui mekanisme transfer elektron [10]. Parameter elektronik yang dianalisis meliputi energi total (Etot) sebagai indikator kestabilan konformasi molekul paling stabil serta energi orbital HOMO (EHOMO) yang menggambarkan kemampuan molekul sebagai donor elektron. Nilai-nilai parameter elektronik tersebut diperoleh menggunakan perangkat lunak ChemDraw 3D, yang banyak digunakan dalam studi HKSA untuk perhitungan deskriptor elektronik dasar [9]. Parameter sterik mencerminkan ukuran, bentuk, dan volume molekul yang memengaruhi interaksi ligan–reseptor serta proses transportasi senyawa dalam sistem seluler [5]. Pada penelitian ini, parameter sterik yang digunakan adalah berat molekul (MW) dan volume *van der Waals* (vW). Nilai kedua parameter tersebut diperoleh melalui platform ADMET Lab 3.0 yang menyediakan prediksi sifat fisikokimia berbasis struktur molekul. Parameter sterik ini digunakan untuk mengevaluasi pengaruh ukuran molekul terhadap aktivitas antimalaria senyawa turunan coumarin–pyrazoline.

Analisis Statistika untuk membentuk model HKSA

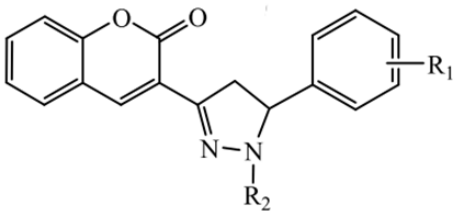
Tahap terakhir adalah analisis statistik, yang dilakukan menggunakan program SPSS. Pada tahap ini, Analisis hubungan kuantitatif struktur dan aktivitas (HKSA) dilakukan untuk mengetahui hubungan matematis antara parameter struktur molekul dan aktivitas antimalaria senyawa turunan *Coumarin–Pyrazoline*. Nilai deskriptor lipofilik (LogP dan LogS), elektronik (Etot dan EHOMO), serta sterik (berat molekul dan volume van der Waals) yang telah diperoleh dari perhitungan sebelumnya digunakan sebagai variabel bebas (X), sedangkan nilai aktivitas antimalaria (IC_{50}) digunakan sebagai variabel terikat (Y). Seluruh data kemudian dianalisis menggunakan perangkat lunak IBM® SPSS® Statistic Version 22 dengan metode regresi linier berganda menggunakan pendekatan *backward elimination*. Metode ini dilakukan dengan

mengeliminasi variabel yang tidak signifikan secara bertahap hingga diperoleh model HKSA terbaik berdasarkan nilai koefisien determinasi (R^2), *adjusted* R^2, nilai signifikansi statistik (p-value), serta kesalahan standar (Standard Error). Model yang dihasilkan digunakan untuk menginterpretasi kontribusi masing-masing deskriptor terhadap aktivitas antimalaria dan sebagai dasar dalam prediksi aktivitas senyawa turunan *Coumarin–Pyrazoline* lainnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Visualisasi struktur 2 dimensi

Tahap awal yang dilakukan dalam penelitian ini adalah memvisualisasikan struktur dua dimensi (2D) dari senyawa *dasar Coumarin–Pyrazoline* sebagai kerangka induk *(scaffold)* molekul. Visualisasi dilakukan menggunakan perangkat lunak ChemDraw untuk memastikan bahwa setiap struktur turunan yang akan dianalisis telah digambar dengan benar, lengkap, dan memenuhi aturan valensi kimia. Senyawa dasar ini menjadi acuan dalam penyusunan turunan (derivat) berdasarkan posisi substituen yang dilaporkan dalam penelitian sebelumnya.



Gambar 1. Senyawa dasar *3-(1-methyl-5-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2H-chromen-2-one* [6].

Setelah struktur induk diperoleh, dilakukan pengumpulan 10 senyawa turunan *Coumarin–Pyrazoline* tersubstitusi dari sumber pustaka, hasil sintesis dari penelitian [6] pada Tabel 1.

Tabel 1. Senyawa Turunan *Coumarin-Pyrazoline*

No.	R_1	R_2	Nama IUPAC	IC_{50} (μg/mL)
1.	H	COMe	3-(1-acetyl-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2H-chromen-2-one	25,008
2.	4-OMe	COMe	3-(1-acetyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2H-chromen-2-one	23,109
3.	H	Ph	3-(1,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2H-chromen-2-one	14,710
4.	4-OMe	Ph	3-(5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-2H-chromen-2-one	13,360
5.	H	COC_6H_4N	2-amino-5-(3-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzamide	10,610
6.	4-OMe	COC_6H_4N	2-amino-5-(5-(4-methoxyphenyl)-3-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzamide	10,577
7.	3,4-diOMe	COC_6H_4N	2-amino-5-(5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzamide	9,735
8.	3,4,5-triOMe	COC_6H_4N	2-amino-5-(3-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzamide	9,684
9.	4-Me	COC_6H_4N	2-amino-5-(3-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-5-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzamide	10,936
10.	4-Cl	COC_6H_4N	2-amino-5-(5-(3-chlorophenyl)-3-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)benzamide	11,523

Optimasi Geometri

Deskriptor molekuler yang telah dihitung menggunakan program komputasi selanjutnya dimanfaatkan dalam pengembangan model Hubungan Kuantitatif Struktur–Aktivitas (HKSA) untuk memprediksi aktivitas biologis senyawa turunan *Coumarin–Pyrazoline* sebagai antimalaria. Deskriptor yang digunakan telah

dipilih dan disesuaikan dengan parameter utama dalam pendekatan Hansch, yaitu parameter elektronik, lipofilik, dan sterik. Nilai-nilai deskriptor yang diperoleh kemudian dianalisis secara kuantitatif dan digunakan sebagai variabel dalam penyusunan model HKSA. Hasil perhitungan nilai deskriptor untuk setiap senyawa turunan Coumarin–Pyrazoline selengkapnya disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Nilai Deskriptor

Kode senyawa	Lipofilik		Elektronik		Sterik	
	LogP	LogS	Etot (Kcal/mol)	EHOMO	MW	vW
CP1	2.796	-4.039	26.8790	-9.369	332.12	342.25
CP2	2.73	-4.13	26.9180	-9.369	362.13	368.336
CP3	3.878	-4.718	26.3767	-8.199	366.14	388.814
CP4	4.082	-5.008	32.6058	-8.190	396.15	414.9
CP5	2.767	-4.227	28.2026	-7.041	424.15	434.258
CP6	2.417	-4.149	34.1911	-7.036	454.16	460.344
CP7	2.114	-4.113	39.8126	-7.046	484.17	486.43
CP8	2.176	-4.183	46.0134	-7.049	514.19	512.516
CP9	3.143	-4.574	28.2051	-7.035	438.17	451.554
CP10	3.311	-4.663	27.9669	-7.045	458.11	449.469
Chroloquine	3.950	-6,920	31.8663	-7.959	319.87	337.79

Keterangan: Log P = logaritma koefisien partisi oktanol/air, Log S = logaritma kelarutan dalam air, Etot = energi total (kcal/mol), EHOMO = energi HOMO (eV), MW = berat molekul dan vW = volume *van der Waals* (vW).

Berdasarkan hasil optimasi geometri yang disajikan pada Tabel 2**.** diperoleh struktur tiga dimensi senyawa turunan coumarin–pyrazoline dengan konformasi paling stabil yang ditandai oleh nilai energi total (Etot) minimum. Proses optimasi geometri bertujuan untuk memperoleh susunan atom yang paling energetik menguntungkan sehingga dapat merepresentasikan kondisi molekul yang mendekati keadaan sebenarnya dalam sistem biologis. Senyawa dengan nilai Etot yang lebih rendah menunjukkan tingkat kestabilan molekul yang lebih tinggi, yang berpotensi meningkatkan kemampuan interaksi dengan target biologis.

Perbedaan nilai energi total antar senyawa dipengaruhi oleh variasi jenis dan posisi substituen pada kerangka *Coumarin–Pyrazoline*. Substituen dengan sifat donor elektron, seperti gugus metoksi (–OCH_3), cenderung memberikan kontribusi terhadap stabilisasi sistem melalui efek resonansi dan distribusi elektron yang lebih merata pada struktur molekul. Sebaliknya, substituen dengan ukuran sterik lebih besar atau sifat elektronik tertentu dapat meningkatkan tegangan sterik dan menyebabkan peningkatan nilai energi total. Hasil optimasi geometri ini menjadi dasar penting dalam perhitungan deskriptor elektronik selanjutnya, seperti energi HOMO, yang digunakan dalam analisis HKSA untuk mengkaji hubungan antara struktur molekul dan aktivitas antimalaria.

Analisis Hubungan Struktur dan Aktivitas

Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) dilakukan untuk memperoleh hubungan matematis antara parameter struktur molekul dan aktivitas antimalaria senyawa turunan *Coumarin–Pyrazoline.* Parameter struktur yang digunakan dalam analisis ini meliputi deskriptor lipofilik (LogP dan LogS), deskriptor elektronik (Etot dan EHOMO), serta deskriptor sterik (berat molekul (MW) dan volume *Van der Waals* (VW). Aktivitas biologis dinyatakan dalam nilai IC_{50} ($\mu g/mL$) terhadap *Plasmodium falciparum*, yang digunakan sebagai variabel terikat (Y).

Berdasarkan hasil *Model Summary*, model terbaik diperoleh pada Model CP3 dengan parameter LogS dan Etot sebagai prediktor utama. Model ini memiliki nilai adjusted R^2 sebesar 0,719 dan kesalahan standar terendah, sehingga mampu menjelaskan hubungan struktur–aktivitas secara optimal dibandingkan model lainnya dengan hasil perhitungan Multiple Linear Regression (MLR) disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Perhitungan Multiple Linear Regression (MLR)

Parameter	Beta	Std. Err. of Beta	B	Std. Err. of B	t	p-level
Intercept	-	-	-2,505	97,452	-0,026	0,980
LogS	0,219	0,193	23,079	19,298	1,196	0,271
Etot	0,801	0,097	0,426	0,097	4,376	0,003

Berdasarkan Tabel 3. parameter Etot menunjukkan kontribusi paling signifikan terhadap aktivitas antimalaria dengan nilai p-level < 0,05 dan koefisien beta tertinggi. Hal ini mengindikasikan bahwa kestabilan konformasi molekul merupakan faktor utama dalam menentukan aktivitas biologis senyawa turunan coumarin-pyrazoline. Parameter LogS tidak signifikan secara statistik, namun tetap dipertahankan dalam model karena meningkatkan kualitas model HKSA secara keseluruhan. Berdasarkan analisis HKSA yang diperoleh persamaan berikut:

$$IC_{50} = -2{,}505 + 23{,}079(\text{LogS}) + 0{,}426(\text{Etot})$$

Hasil analisis koefisien regresi menunjukkan bahwa parameter Etot memiliki nilai signifikansi ($p < 0{,}05$) dan koefisien beta tertinggi, sehingga merupakan faktor paling dominan yang memengaruhi aktivitas antimalaria. Parameter LogS berperan sebagai faktor pendukung yang berkaitan dengan kelarutan senyawa dan ketersediaan hayati, meskipun tidak signifikan secara statistik.

Berdasarkan persamaan HKSA yang diperoleh, dilakukan perhitungan nilai IC_{50} prediksi untuk seluruh senyawa turunan *Coumarin–Pyrazoline*. Hasil perhitungan menunjukkan bahwa senyawa CP3 memiliki nilai IC_{50} prediksi paling rendah dibandingkan senyawa lainnya, sehingga diprediksi memiliki aktivitas antimalaria paling tinggi. Senyawa CP3 memiliki nilai Etot paling rendah yang menunjukkan kestabilan konformasi molekul yang tinggi, serta nilai LogS yang masih berada pada rentang optimal. Hal ini mengindikasikan bahwa keseimbangan antara kestabilan molekul dan kelarutan berperan penting dalam menentukan potensi aktivitas antimalaria senyawa turunan *Coumarin–Pyrazoline.*

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) terhadap senyawa turunan *Coumarin–Pyrazoline* menunjukkan bahwa parameter elektronik berupa energi total (Etot) merupakan faktor paling dominan yang memengaruhi aktivitas antimalaria, diikuti oleh parameter hidrofobik berupa LogS. Model HKSA terbaik yang diperoleh melalui regresi linier berganda metode *backward* memiliki nilai *adjusted* R^2 sebesar 0,719, yang menunjukkan kemampuan model dalam menjelaskan hubungan struktur–aktivitas secara baik. Berdasarkan hasil perhitungan IC_{50} prediksi menggunakan model HKSA, senyawa CP3 diprediksi memiliki aktivitas antimalaria tertinggi dibandingkan senyawa lainnya, sehingga berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat senyawa antimalaria baru.

DAFTAR PUSTAKA

[1] J. La Kilo, A. La Kilo, and S. Hamdiani, "QSAR and Ab Initio studies of quinolon-4 (1H)-imine derivatives as antimalarial agents," *Acta Chimica Asiana*, vol. 4, no. 1, pp. 192–196, 2021.

[2] B. Blasco, D. Leroy, and D. A. Fidock, "Antimalarial drug resistance: linking *Plasmodium falciparum* parasite biology to the clinic," *Nature Medicine*, vol. 23, no. 8, pp. 917–928, 2017.

[3] C. Viegas-Junior, A. Danuello, V. da Silva Bolzani, E. J. Barreiro, and C. A. M. Fraga, "Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 14, no. 17, pp. 1829–1852, 2007.

[4] A. Kumar, B. Singh, and P. Sharma, "Computational QSAR study of quinoline and quinine derivatives against malaria parasite," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1250, p. 131894, 2022.

[5] H. Kubinyi, "QSAR and 3D-QSAR in drug design. Part 1: Methodology," *Drug*

Discovery Today, vol. 1, no. 1, pp. 457–464, 1993.

[6] W. Akhter, A. Marella, M. Shaquiquzzaman, M. Akhter, and M. M. Alam, "Microwave assisted synthesis of pyrazoline-coumarin hybrids and their in-vitro antimalarial evaluation," *Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 9, pp. 318–322, 2015.

[7] R. E. Martin and K. Kirk, "The malaria parasite's chloroquine resistance transporter is a member of the drug/metabolite transporter superfamily," *Molecular Biology and Evolution*, vol. 21, no. 10, pp. 1938–1949, 2004.

[8] C. Hansch and A. Leo, *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*. Washington, DC, USA: ACS, 1995.

[9] Siswandono and T. Widiandani, *Kimia Medisinal*. Surabaya, Indonesia: Airlangga University Press, 2016.

[10] C. Hansch, A. Leo, and D. Hoekman, *Exploring QSAR*. Washington, DC, USA: ACS Publications, 2002.