

Model QSAR dari Turunan Kumarin 3- tersubstitusi 4-Anilino terhadap Aktivitas Anti-kanker Pankreas

Daratu Eviana Kusuma Putri^{1*}, Harno Dwi Pranowo², Anugrah Ricky Wijaya¹, & Aman Santoso¹

¹ Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Negeri Malang, Indonesia.

² Departemen Kimia, FMIPA, Universitas Gadjah Mada, Indonesia

Email: daratu.putri.fmipa@um.ac.id

Article history

Received: 15th June, 2021

Received in revised form: 25th June, 2021

Accepted: 27th June, 2021

DOI:

10.17977/um0260v5i12021p013

Kata-kata kunci:

Anti-kanker,

Kumarin,

QSAR

MLR

Abstrak

Model *Quantitative structure-activity relationship* (QSAR) dari turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino terhadap aktivitasnya sebagai anti-kanker pankreas telah berhasil dibuat dan divalidasi. Struktur molekul turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino dan aktivitas biologisnya yang digunakan disitasi dari penelitian yang telah dilakukan oleh Luo dkk. Setiap molekul turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino yang digunakan dioptimasi menggunakan metode kalkulasi DFT/BPV86 6-31G. Model analisis QSAR dibentuk menggunakan metode *Multi Linear Regression* (MLR) dan model terbaik yang didapatkan adalah: $\text{Log IC}_{50} = 4,02 + (-7,126 \times qC_7) + (-5,709 \times qC_8) + (6,845 \times qC_{18})$, $n = 18$; $r^2_{\text{train}} = 0.701$; $r^2_{\text{test}} = 0.849$, $F_{\text{kal}}/F_{\text{tab}} = 3,269$; $SEE = 0.230$. Dari model tersebut, nilai Log IC_{50} terhadap kanker pankreas dari turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino dapat diperkecil dengan memodifikasi nilai qC_7 , qC_8 , dan qC_{18} menyesuaikan koefisien setiap diskriptor tersebut.

Abstract

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) from 3-substituted 4-anilino coumarin derivatives as anti pancreas cancer had been successfully generated and validated. The 3-substituted 4-anilino coumarin derivatives structures and their biological activities were taken from the research of Luo et al. Each structure of 3-substituted 4-anilino coumarin derivatives was optimized using DFT/BPV86 6-31G method. The QSAR models were generated by Multi Linear Regression (MLR) and the best model gained was: $\text{Log IC}_{50} = 4,02 + (-7,126 \times qC_7) + (-5,709 \times qC_8) + (6,845 \times qC_{18})$; $n = 18$; $r^2_{\text{train}} = 0.701$; $r^2_{\text{test}} = 0.849$, $F_{\text{kal}}/F_{\text{tab}} = 3,269$; $SEE = 0.230$. From this model, Log IC_{50} of pancreas cancer from 3-substituted 4-anilino coumarin derivatives can be reduced by modifying qC_7 , qC_8 , dan qC_{18} as the coefficient values of each descriptor.

PENDAHULUAN

Besarnya pertumbuhan penduduk dan penuaan dari populasi dunia, serta tendensi mengikuti gaya hidup merokok, diet yang buruk, serta kurangnya kegiatan fisik telah meningkatkan kasus kanker (Torre *et al.*, 2015). Tingkatan kasus kanker telah lama menjadi penyebab utama kematian. *International Agency for Reasearch on Cancer* mengestimasi 19,3 juta kasus kanker baru muncul di tahun 2020 dan 10,0 jutanya meninggal karena kanker (Sung *et*

al., 2021). Kanker pankreas menempati peringkat keempat penyebab utama kematian akibat kanker. Disisi lain, perkembangan obat kanker pankreas masih menjadi tantangan yang sangat berat. Pada tahun 2020, diestimasi terdapat 495.773 kasus baru kanker pankreas di dunia dan 466.003 dari kasus baru tersebut meninggal dunia (Sung *et al.*, 2021). Besarnya angka kematian akibat kanker pankreas merupakan gambaran nyata akan urgensi terhadap penemuan obat antikanker pankreas baru yang lebih efektif.

Kanker sangat sulit disembuhkan yang disebabkan oleh sifatnya yang *malignant*, dan mengganggu aktivitas seluler yang menjaga aktivitas multiseluler dari organisme seperti pertumbuhan, pemisahan fungsi sel, apoptosis, dan pengumpulan jaringan. Meskipun saat ini teknologi telah berkembang dengan pesat termasuk teknologi dalam penanganan kanker, namun kemoterapi masih menjadi strategi utama dalam penyembuhan kanker ataupun menjadi strategi hibrid untuk meningkatkan efektivitas penyembuhan. Senyawa bahan alam telah lama menjadi pemeran kunci di dunia penemuan senyawa obat. Hal ini disebabkan karakter spesial yang dimiliki oleh senyawa bahan alam dibandingkan dengan molekul sintetik, yaitu karakter kerangka senyawa yang luar biasa beragam, serta kompleksitas strukturnya (Atanasov *et al.*, 2021). Kumarin (*2H-1-benzopyran-2-ones*) merupakan golongan benzopirona yang ditemukan pada tumbuhan dengan jumlah besar (Borges *et al.*, 2005). Kumarin aktif sebagai antibakteri (Al-Haiza *et al.*, 2003), anti-inflamasi (Fylaktakidou *et al.*, 2004), antikoagulan (O'reilly *et al.*, 1963), antidepresan (Sashidhara *et al.*, 2011), anti-HIV (Venugopala *et al.*, 2013) (Srivastav and Tiwari, 2017), antioksidan (Erzincan *et al.*, 2015) (Martínez-Martínez *et al.*, 2012) (Mladenović *et al.*, 2011), dan sebagainya. Cao *et al.* (2016) telah melakukan penelitian dengan mensintesis turunan kumarin 4-tersubstitusi dan menyebutkan bahwa jembatan-*N-metil* pada cicin 4-A struktur kumarin memberikan pengaruh yang besar pada kemampuan senyawa tersebut sebagai anti-proliferasi pada sel kanker manusia, yaitu dengan terikat pada situs yang sama dengan *colchicine* (kode PDB: 4YJ3) pada tubulin. Dari hal ini, Luo *et al.* (2017) melakukan sintesis sejumlah turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino dan melakukan uji sitotoksitasnya secara *In vitro* pada sel kanker pankreas manusia. Hasil dari uji tersebut menunjukkan sifat sitotoksitas turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino sangat baik terhadap sel kanker pankreas manusia dan memiliki sifat toksitas yang rendah terhadap sel normal manusia. Maka dari itu, turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino sangat layak dikembangkan lebih jauh untuk mendapatkan senyawa antikanker pankreas baru yang lebih efektif dan efisien.

Quantitative Structure-Activity relationship (QSAR) diciptakan dari berbagai sifat dari banyak struktur kimia yang berbeda dan

menghubungkannya dengan aktivitas biologisnya. Senyawa-senyawa yang digunakan harus memiliki struktur induk yang sama dan berbeda pada substituenya (Kumar *et al.*, 2013). QSAR merupakan salah satu alat yang sangat mampu dalam menjelaskan hubungan antara aktivitas biologis dari sejumlah senyawa dengan karakteristik fisiko-kimianya yang dapat dihitung dan diwujudkan sebagai deskriptor (Martínez-Martínez *et al.*, 2012). Pada tahun 2015, Erzincan *et al.* (2015) mempelajari aktivitas antioksidan dari 37 senyawa turunan kumarin baru menggunakan model QSAR untuk memvalidasi secara kuantitatif hubungan antara struktur senyawa dan aktivitas biologisnya menggunakan metode MLR. Berdasarkan MLR tersebut, Erzincan *et al.* mendisain 30 turunan kumarin baru dengan aktivitas biologis yang menjanjikan.

Dari banyaknya kelebihan kumarin sebagai senyawa obat, sintesis kumarin membutuhkan langkah yang panjang dan menuntut adanya biaya yang besar serta tidak adanya jaminan untuk mengetahui kemampuan aktivitas turunan kumarin sebagai senyawa obat. Pada penelitian ini, dikembangkan rumus MLR (model QSAR) dari hubungan antara sifat fisiko-kimia turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino yang telah disintesis oleh Luo *et al.* (2017) dan aktivitas biologisnya sebagai senyawa anti-kanker pankreas. Rumus MLR ini dapat digunakan sebagai instrumen untuk memprediksi aktivitas anti-kanker pankreas dari setiap disain senyawa baru turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino. Hal ini sangat penting terhadap proses pengembangan disain senyawa obat baru, di mana model QSAR ini mengijinkan peneliti sintesis senyawa organik untuk memprediksi aktivitas antikanker pankreas dari setiap turunan baru kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino tanpa harus melakukan proses sintesis yang membutuhkan waktu, tenaga dan biaya yang sangat besar.

METODE

Hardware dan Software. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan sebuah PC dengan Intel® Core™ i3-5005U CPU @2.00 GHz; RAM 4.00 GB. Program yang digunakan adalah Gaussian® 09W, Hyperchem™ 8.0.10, dan program statistik IBM® SPSS® Release 23.

Dataset. Data set dari 23 turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino dengan aktivitas anti-kanker pankreas (Panc-1) (Luo *et al.*, 2017) dipilih untuk mengembangkan persamaan QSAR (MLR). Aktivitas biologis yang digunakan adalah nilai hambatan 50% (IC₅₀) terhadap sel-sel Panc-1 dalam satuan μM (mikro Molar) yang dikonversikan ke dalam logaritma. Data set yang terdiri dari 23 senyawa dibagi menjadi dua bagian, yaitu 18 senyawa sebagai *training set* untuk mengembangkan persamaan model QSAR dan 5 senyawa sebagai *test set* untuk memvalidasi seluruh model QSAR yang didapatkan.

Metode Komputasi dan Penghitungan Diskriptor. Metode komputasi yang digunakan untuk mengoptimasi setiap turunan kumarin adalah *Density Functional Theory* (DFT/BPV86) dengan 6-31G sebagai basis set menggunakan *software* Gaussian® 09W (Putri *et al.*, 2019). Turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino sebanyak 23 senyawa dimodelkan menggunakan GaussView 5.0 dan dioptimasi menggunakan *software* Gaussian 09W. Gambar 1 merupakan salah satu contoh turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino yang telah disintesis oleh Luo *et al.* dengan toksisitas pada Panc-1 yang sangat baik. Dari hasil optimasi tersebut, didapatkan berbagai nilai karakteristik fisiko-kimia berupa diskriptor elektronik (muatan atom (q), momen dipol (μ)) dan diskriptor molekuler (E_{HOMO} , E_{LUMO} , dan delta $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ (ΔE)). Selain diskriptor-diskriptor hasil perhitungan aplikasi Gaussian 09W, diskriptor molekuler lainnya (koefisien partisi ($\log P$), volum (V), luas permukaan (SA), refraktivitas (MR), polarisabilitas (α), dan massa molekul (MW)) diperoleh menggunakan aplikasi HyperChem.

Pengembangan Model dan Validasi. Model QSAR dikembangkan dalam bentuk MLR (Erzincan *et al.*, 2015) dengan metode *Backward* pada SPSS (*Statistic Package for the Social Science*). Log IC₅₀ adalah variabel terikat (y). Seluruh diskriptor yang telah disebutkan merupakan variabel bebas. Eliminasi diskriptor dilakukan berdasarkan tes signifikansi dari masing-masing koefisien regresi, yaitu $|t| > t_{\text{tabel}}$ dan $\alpha(0,05) > \text{Sig value}$ (Pramessti, 2017). Berdasarkan parameter tersebut, model QSAR yang memiliki koefisien regresi yang tidak signifikan dieliminasi. Ketangguhan model QSAR dinilai melalui validasi dengan kriteria statistik seperti koefisien determinasi (r^2), standar eror estimasi (SEE), dan rasio distribusi F_{hitung}

and F_{tabel} ($F_{\text{hit}}/F_{\text{tab}}$). Beberapa model QSAR terbaik kemudian divalidasi dengan menggunakan data test set. Model QSAR yang diterima adalah model dengan nilai *error* terendah (PRESS and RMSE) dengan $r^2 > 0.6$ and $RMSE < 0.3$ (Veerasingam *et al.*, 2011).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setiap struktur dari 23 turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino dioptimasi menggunakan *software* Gaussian 09W dan didapatkan nilai karakteristik fisiko-kimia berupa muatan atom (q), momen dipol (μ), E_{HOMO} , E_{LUMO} , dan delta $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$ (ΔE). Diskriptor berupa koefisien partisi ($\log P$), volum (V), luas permukaan (SA), refraktivitas (MR), polarisabilitas (α), dan massa molekul (MW) berhasil diperoleh melalui aplikasi HyperChem. Seluruh data perhitungan aplikasi kimia yang diperoleh, kemudian dijadikan sebagai data mentah untuk menciptakan model QSAR.



Gambar 1. Struktur dari senyawa 4-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-6-methoxy-3-(trifluoroacetyl)-2H-chromen-2-one.

Model-model dengan satu hingga lima diskriptor dibuat dengan menggunakan berbagai *training-test set* yang berbeda-beda dalam rangka memperoleh model QSAR yang tangguh dan tervalidasi dengan baik. *Training set* terdiri dari 18 senyawa dan test set terdiri dari 5 senyawa dengan aktivitas biologis yang tidak kurang dan tidak lebih dari aktivitas biologis *training set* (Jain *et al.*, 2012). Prosedur pemilihan diskriptor (eliminasi) dilakukan melalui metode *Backwards* dan MLR *tools* yang ada pada *software* IBM® SPSS® Release 23 dan didapatkan berbagai macam model QSAR yang memungkinkan dengan aspek diskriptor yang berbeda-beda. Dari seluruh model QSAR yang telah diperoleh dari hasil penelitian, tabel 1 menunjukkan 6 model QSAR terbaik dengan berbagai variasi *training-*

test set yang berbeda. Perbedaan diskriptor yang ditunjukkan oleh setiap model QSAR menggambarkan perbedaan aspek dalam molekul yang mempengaruhi nilai aktivitas anti-kanker pankreas dari data set.

Kekuatan model QSAR dalam memprediksi aktivitas biologis diuji dengan derajat kedekatan nilai aktivitas biologis hasil prediksi dengan nilai eksperimental (laboratorium). Data *test set* digunakan untuk mevalidasi kekuatan keenam model QSAR pada Tabel 1 sehingga diperoleh satu persamaan QSAR yang terbaik.

Tabel 1. Model QSAR terbaik yang dikembangkan menggunakan MLR.

No	Diskripto	r	r ²	F _{k_{al}} /F _{t_{ab}}	SEE
1	qC ₇ , qC ₈ , SA, MR	0,851	0,723	2,673	0,231
2	qC ₇ , qC ₈ , V, α	0,852	0,727	2,717	0,230
3	qC ₁₄ , Log P, V, α	0,866	0,749	3,054	0,218
4	qC ₇ , qC ₈ , qC ₁₈	0,837	0,701	3,269	0,230
5	qC ₁₇ , ELUMO, Log P, V, MR	0,957	0,916	8,388	0,019
6	qC ₂ , qC ₆ , qC ₁₇ , Log P	0,943	0,889	6,058	0,105

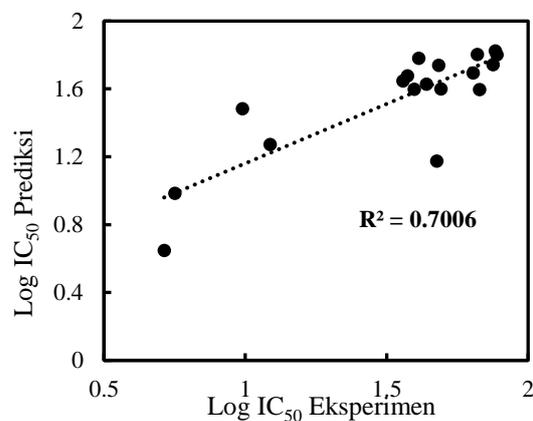
Tabel 2. Hasil validasi eksternal terhadap Model QSAR terbaik.

Model	Test set	r ²	PRESS	RMSE
1	14a, 14c, 14f, 23f, 23i	0,598	0,264	0,353
2	14a, 14c, 14f, 23f, 23i	0,491	1,035	0,455
3	14c, 14f, 23e, 32b, 33b	0,329	1,104	0,470
4	14c, 14f, 23e, 32b, 33b	0,849	0,085	0,130
5	14e, 32b, 32c, 33b, 33e	0,693	0,958	0,438
6	14e, 32b, 32c, 33b, 33e	0,649	0,438	0,649

Validasi internal dan eksternal telah dilakukan terhadap keenam model pada Tabel 1. Perbedaan diskriptor dari setiap model menggambarkan perbedaan sifat fisiko-kimia yang mempengaruhi variabel terikat (Log IC₅₀). Setiap model pada Tabel 1 memenuhi validasi internal dengan sangat baik yaitu tes signifikansi model ($F_{kal}/F_{tab} > 1$), tes signifikansi koefisien regresi ($|t| > t_{\alpha/2, n-p}$, $\alpha > sig$), koefisien determinasi (r dan r^2), dan standar error estimasi (SEE). Persyaratan minimal untuk koefisien determinasi training set yang harus dipenuhi adalah $r^2_{train} > 0,6$ (Golbraikh and Tropsha, 2000). Keenam model tersebut juga memiliki r lebih 0,8, serta r^2 lebih dari 0,7. Pada parameter

rasio F_{kal}/F_{tab} , seluruh model juga memiliki rasio yang memenuhi parameter sebagai model yang signifikan yaitu lebih dari $F_{kal}/F_{tab} > 1$. Begitu juga dengan nilai SEE, syarat minimum SEE adalah harus kurang dari 0,3 (Mishra *et al.*, 2014). Nilai SEE dari seluruh model adalah kurang dari 0,3, sehingga seluruh model tersebut secara statistik memiliki akurasi yang baik. Dari validasi internal ini, keenam model QSAR tersebut secara statistik layak digunakan untuk memprediksi aktivitas antikanker pankreas dari turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino kumarin, sehingga diperlukan uji validasi eksternal untuk memperoleh model yang terbaik.

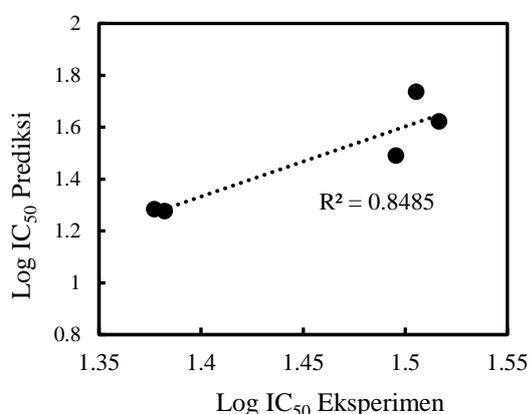
Keenam model QSAR terbaik yang tersaji dalam Tabel 1 kemudian divalidasi secara eksternal menggunakan *test set* dari masing-masing model tersebut. *Test set* yang merupakan sistem eksternal yang sama sekali tidak terlibat dalam pengembangan model QSAR, digunakan untuk menguji kekuatan model QSAR dalam memprediksi aktivitas *test set* sebagai anti-kanker pankreas dibandingkan dengan nilai eksperimen. Tabel 2 merupakan hasil validasi eksternal terhadap keenam model yang telah melewati validasi internal. Parameter yang digunakan adalah r^2_{test} , $r^2_{training+test}$, RMSE dan PRESS. Nilai standar yang harus dipenuhi adalah $r^2_{test} > 0,6$; $r^2_{train+test} > 0,5$; dan $RMSE < 0,3$.



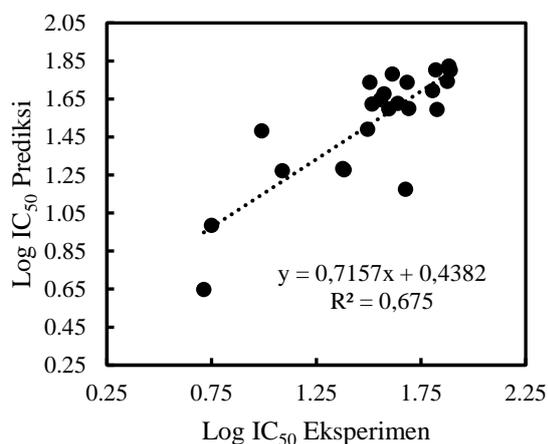
Gambar 2. Korelasi antara nilai prediksi dan eksperimen (*Training set*).

Dari keenam model, r^2_{test} yang memenuhi adalah Model 1, 4, 5, dan 6, sehingga keempat model tersebut memiliki kesempatan yang sama untuk menjadi model terbaik. Dari keempat model tersebut, model yang memenuhi nilai $RMSE < 0,3$ hanyalah Model 4, yaitu 0,130. Model 4 juga memiliki nilai PRESS terendah diantara keenam model, yaitu 0,085. Hal ini memberikan kesimpulan bahwa Model 4

memiliki tingkat kesalahan yang paling rendah diantara keenam model. Selain itu, Model 4 juga memiliki nilai r^2_{test} (0,849) (Gambar 3) paling tinggi mengindikasikan adanya korelasi yang tinggi antara nilai prediksi dan nilai eksperimen. Keakuratan dari Model 4 ditunjukkan oleh koefisien korelasi $r_{\text{train}} = 0,837$ (Model 4, Tabel 1) yang bermakna signifikansi statistik lebih dari 83%. Pada nilai koefisien determinasi dari data *training* dan *test set* Model 4 memiliki nilai $r^2_{\text{train+test}} = 0,675$ dimana nilai tersebut lebih dari parameter minimalnya (Gambar 4). Maka dari itu, Model 4 dipertimbangkan sebagai model baik, tervalidasi dan dapat memprediksi dengan baik.



Gambar 3. Korelasi antara nilai prediksi dan eksperimen (*Test set*)



Gambar 4. Korelasi antara nilai prediksi dan eksperimen (*Test set + Training set*)

Berikut adalah persamaan QSAR dari model 4:

$$\text{Log IC}_{50} = 4,02 + (-7,126 \times \text{qC}_7) + (-5,709 \times \text{qC}_8) + (6,845 \times \text{qC}_{18})$$

$$n = 18; r^2_{\text{train}} = 0,701; r^2_{\text{test}} = 0,849; r^2_{\text{training+test}} = 0,675$$

$$F_{\text{kal}}/F_{\text{tab}} = 3,269; \text{SEE} = 0,230$$

Terdapat tiga diskriptor yang dipertimbangkan memiliki pengaruh paling signifikan dalam menjelaskan hubungan antara sifat fisiko-kimia turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino dengan aktivitas biologisnya sebagai antikanker pankreas. Ketiga diskriptor tersebut merupakan diskriptor elektronik (qC_7 , qC_8 , dan qC_{18}) yang bertanggungjawab dalam kesuksesan senyawa turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino dalam berinteraksi dengan akseptornya, yaitu situs tempat *colchicine* terikat (kode PDB: 4YJ3) pada tubulin sel kanker. Perubahan muatan elektronik pada C_{18} akan mempengaruhi sifat elektronik cincin anilino benzena (C) dimana cincin ini memiliki peranan sangat penting dalam membentuk interaksi hidrofobik dengan asam amino *Ala316*. Interaksi hidrofobik lainnya yang sangat penting adalah interaksi antara cincin B dengan dengan *Leu684* dan *Leu691*. Perubahan muatan elektronik pada C_7 dan C_8 akan sangat mempengaruhi kondisi interaksi hidrofobik tersebut (Cao *et al.*, 2016). Perubahan muatan elektronik pada C_7 dan C_8 dapat dilakukan dengan melakukan modifikasi substituen pada posisi C_8 .

Setiap diskriptor elektronik pada model QSAR terbaik ini memiliki nilai koefisien masing-masing yang dapat dijadikan petunjuk bagi peneliti yang mendisain obat baru untuk menentukan setiap penggantian substituen. Koefisien yang bernilai negatif menuntut perubahan muatan elektronik diskriptor untuk semakin besar, sedangkan koefisien yang bernilai positif menuntut perubahan muatan elektronik diskriptor untuk semakin kecil. Hal ini dilakukan untuk mendapatkan nilai Log IC_{50} yang sekecil mungkin dari disain senyawa baru sebagai antikanker pankreas, sehingga disain senyawa baru tersebut diharapkan akan memiliki sifat toksisitas yang lebih tinggi daripada senyawa yang sudah pernah disintesis.

KESIMPULAN

Aktivitas antikanker pankreas dari turunan kumarin 3-tersubstitusi 4-anilino dapat diprediksi menggunakan model QSAR dari persamaan MLR:

$$\text{Log IC}_{50} = 4,02 + (-7,126 \times \text{qC}_7) + (-5,709 \times \text{qC}_8) + (6,845 \times \text{qC}_{18})$$

$$n = 18; r^2_{\text{train}} = 0,701; r^2_{\text{test}} = 0,849; r^2_{\text{training+test}} = 0,675$$

$$F_{\text{kal}}/F_{\text{tab}} = 3,269; \text{SEE} = 0,230.$$

Dari model tersebut, nilai Log IC_{50} dapat diperkecil dengan memodifikasi nilai qC_7 , qC_8 ,

dan qC_{18} menyesuaikan nilai koefisien setiap diskriptor.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Haiza, M.A., Mostafa, M.S., and El-Kady, M.Y., 2003, Synthesis and biological evaluation of some new coumarin derivatives, *Molecules*, 8, 275–286.
- Atanasov, A.G., Zotchev, S.B., Dirsch, V.M., Orhan, I.E., Banach, M., Rollinger, J.M., et al., 2021, Natural products in drug discovery: advances and opportunities, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 20, 200–216.
- Borges, F., Roleira, F., Milhazes, N., Santana, L., and Uriarte, E., 2005, Simple Coumarins and Analogues in Medicinal Chemistry: Occurrence, Synthesis and Biological Activity, *Curr. Med. Chem.*, 12, 887–916.
- Cao, D., Liu, Y., Yan, W., Wang, C., Bai, P., Wang, T., et al., 2016, Design, Synthesis, and Evaluation of in Vitro and in Vivo Anticancer Activity of 4-Substituted Coumarins: A Novel Class of Potent Tubulin Polymerization Inhibitors, *J. Med. Chem.*, 59, 5721–5739.
- Erzincan, P., Saçan, M.T., Yüce-Dursun, B., Daniş, Ö., Demir, S., Erdem, S.S., and Ogan, A., 2015, QSAR models for antioxidant activity of new coumarin derivatives, *SAR QSAR Environ. Res.*, 26, 721–737.
- Fylaktakidou, K.C., Hadjipavlou-Litina, D.J., Litinas, K.E., and Nicolaidis, D.N., 2004, Natural and Synthetic Coumarin Derivatives with Anti-Inflammatory / Antioxidant Activities, *Curr. Pharm. Des.*, 10, 3813–3833.
- Golbraikh, A. and Tropsha, A., 2000, Predictive QSAR modeling based on diversity sampling of experimental datasets for the training and test set selection, *Mol. Divers.*, 5, 231–243.
- Jain, S. V, Ghate, M., Bhadoriya, K.S., Bari, S.B., Chaudhari, A., and Borse, J.S., 2012, 2D, 3D-QSAR and docking studies of 1,2,3-thiadiazole thioacetanilides analogues as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, *Org. Med. Chem. Lett.*, 2, 22.
- Kumar, O.L., Rachana, S., and Rani, B.M., 2013, Modern drug design with advancement in QSAR : A review, *Int. J. Res. Biosci. 1 Int. J. Res. Biosci.*, 2, 1–12.
- Luo, G., Muyaba, M., Lyu, W., Tang, Z., Zhao, R., Xu, Q., et al., 2017, Design, synthesis and biological evaluation of novel 3-substituted 4-anilino-coumarin derivatives as antitumor agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 867–874.
- Martínez-Martínez, F., Razo-Hernández, R., Peraza-Campos, A., Villanueva-García, M., Sumaya-Martínez, M., Cano, D., and Gómez-Sandoval, Z., 2012, Synthesis and in Vitro Antioxidant Activity Evaluation of 3-Carboxycoumarin Derivatives and QSAR Study of Their DPPH• Radical Scavenging Activity, *Molecules*, 17, 14882–14898.
- Mishra, M., Mishra, V.K., Senger, P., Pathak, A.K., and Kashaw, S.K., 2014, Exploring QSAR studies on 4-substituted quinazoline derivatives as antimalarial compounds for the development of predictive models, *Med. Chem. Res.*, 23, 1397–1405.
- Mladenović, M., Mihailović, M., Bogojević, D., Matic, S., Nićiforović, N., Mihailović, V., et al., 2011, In Vitro Antioxidant Activity of Selected 4-Hydroxy-chromene-2-one Derivatives—SAR, QSAR and DFT Studies, *Int. J. Mol. Sci.*, 12, 2822–2841.
- O'reilly, R.A., Aggeler, P.M., and Leong, L.S., 1963, Studies on the Coumarin Anticoagulant Drugs: The Pharmacodynamics of Warfarin in Man., *J. Clin. Invest.*, 42, 1542–1551.
- Pramesti, G., 2017, Statistika Penelitian dengan SPSS 24, PT. Gramedia, Jakarta.
- Putri, D.E.K., Pranowo, H.D., and Haryadi, W., 2019, Study on Anti-Tumor Activity of Novel 3-Substituted 4 Anilino-Coumarin Derivatives Using Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR), *Mater. Sci. Forum*, 948, 101–108.
- Sashidhara, K. V, Kumar, A., Chatterjee, M., Rao, K.B., Singh, S., Verma, A.K., and Palit, G., 2011, Discovery and synthesis of novel 3-phenylcoumarin derivatives as antidepressant agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 1937–1941.
- Srivastav, V.K. and Tiwari, M., 2017, Original Article QSAR and docking studies of coumarin derivatives as potent HIV-1

- integrase inhibitors, *Arab. J. Chem.*, 10, S1081–S1094.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F., 2021, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA. Cancer J. Clin.*, 71, 209–249.
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., and Jemal, A., 2015, Global cancer statistics, 2012, *CA. Cancer J. Clin.*, 65, 87–108.
- Venugopala, K.N., Rashmi, V., and Odhav, B., 2013, Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity, *Biomed Res. Int.*, 2013, 1–14.