

Peran Kimia Medisinal dalam Pengembangan Obat Antikanker: Pendekatan Komputasi, Evaluasi Struktur- Aktivitas, Dan Eksplorasi Senyawa Alam

Saeful Amin¹, Ika Indriani Putri², Risma Widiyanti³, Nadila Amanda NR⁴

^{1,2,3,4} Program Studi S1 Farmasi, Universitas bakti Tunas Husada, Tasikmalaya Indonesia

Corresponding Author: Ika Indriani Putri, e-mail: Indrianiputriika@gmail.com

Published: 2025

ABSTRAK

Kimia medisinal memainkan peran penting dalam pengembangan obat antikanker melalui sintesis senyawa baru, pendekatan berbasis struktur, dan eksplorasi sumber alam. Studi ini mengulas pemanfaatan pendekatan komputasi (in silico), sintesis senyawa baru berbasis struktur kimia, serta pemanfaatan senyawa bioaktif alami. Metode yang digunakan meliputi tinjauan literatur dan analisis eksperimental. Hasil menunjukkan bahwa senyawa seperti 1-(4-tert-butylbenzoyloxy)urea memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih tinggi dibanding hidroksiurea (IC₅₀ = 59,15 µg/ml. vs. 430,21 µg/mL). Teknik seperti QSAR, molecular docking, serta prediksi ADMET mempercepat optimasi dan validasi senyawa kandidat. Senyawa dari Babandotan dan Belimbing Wuluh juga menunjukkan potensi tinggi sebagai agen antikanker. Studi ini menegaskan urgensi integrasi kimia medisinal komputasi dan eksperimental dalam penemuan terapi kanker yang efektif dan aman.

Kata Kunci: Kimia Medisinal, Obat Antikanker, QSAR, Molecular Docking, Senyawa Alami

ABSTRACT

Medicinal chemistry plays an important role in the development of anticancer drugs through the synthesis of new compounds, structure-based approaches, and exploration of natural resources. This study reviews the utilization of computational approaches (in silico), synthesis of new compounds based on chemical structures, and utilization of natural bioactive compounds. The methods used include literature review and experimental analysis. The results show that compounds such as 1-(4-tert-butylbenzoyloxy) urea have higher cytotoxic activity than hydroxyurea (IC₅₀ = 59.15 µg/mL. vs. 430.21 µg/mL). Techniques such as QSAR, molecular docking, and ADMET prediction accelerate the optimization and validation of candidate compounds. Compounds from Babandotan and Belimbing Wuluh also show high potential as anticancer agents. This study emphasizes the urgency of integrating computational and experimental medicinal chemistry in the discovery of effective and safe cancer therapies.

Keywords: Medicinal Chemistry, Anticancer Drugs, QSAR, Molecular Docking, Natural Compounds

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit kompleks yang ditandai oleh pertumbuhan sel yang tidak terkendali, invasi jaringan sekitar, dan kemampuan untuk bermetastasis ke organ lain (Hanahan & Weinberg, 2011). Meskipun kemajuan signifikan telah dicapai dalam memahami biologi kanker dan pengembangan terapi, kanker tetap menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan perkiraan 10 juta kematian pada tahun 2020 (Sung et al., 2021). Kimia medisinal, sebagai bidang yang menggabungkan prinsip-prinsip kimia dan farmakologi, memiliki peran krusial dalam penciptaan obat-obatan yang efektif untuk melawan kanker (Wermuth et al., 2015).

Dalam beberapa dekade terakhir, kemajuan pesat dalam teknik pencitraan seperti kristalografi sinar-X dan spektroskopi NMR, serta perkembangan metode komputasi, telah memungkinkan para peneliti untuk memetakan struktur tiga dimensi dari protein target dengan tingkat ketelitian yang sangat tinggi. Informasi struktural yang diperoleh ini telah menjadi dasar yang sangat penting bagi pendekatan desain obat berbasis struktur (SBDD), yang telah terbukti sangat berharga dalam pengembangan obat-obatan yang ditujukan untuk pengobatan kanker (Lounnas et al., 2013).

Kimia medisinal merupakan disiplin ilmu yang menjembatani kimia dan biologi, bertujuan untuk menguraikan mekanisme aksi obat. Sebagai landasan, ilmu ini berupaya untuk menjalin korelasi antara konfigurasi molekul dengan efek biologis obat, serta menjelaskan perilaku biodinamika melalui karakteristik fisik dan reaktivitas kimia senyawa obat. Kimia medisinal mencakup proses pemisahan, identifikasi, dan pembuatan senyawa yang diaplikasikan dalam terapi, untuk mencegah dan mengobati penyakit serta menjaga kondisi kesehatan. Menurut IUPAC (1998), ruang lingkup kajian kimia medisinal meliputi pencarian, penemuan, perancangan, identifikasi, dan produksi senyawa aktif biologis (obat), metabolisme obat, interpretasi cara kerja obat pada tingkat molekuler, dan analisis hubungan struktur-aktivitas, yaitu korelasi antara konfigurasi kimia senyawa dan efek farmakologis.

Menurut Nogrady dan Weaver (2005), kimia obat merupakan cabang ilmu terapan yang menitikberatkan pada pengembangan molekul terapeutik untuk membantu proses penyembuhan penyakit. Bidang ini melibatkan perancangan dan penemuan senyawa kimia baru (New Chemical Entities/NCE), serta penyempurnaan struktur senyawa tersebut. Seorang ahli kimia obat harus mampu merancang dan mensintesis molekul baru, memahami cara kerja molekul dalam berinteraksi dengan reseptor biologis seperti protein atau asam nukleat, serta mengkaji keterkaitan antara struktur molekul dan aktivitas biologisnya. Selain itu, mereka juga perlu menganalisis bagaimana senyawa diserap dan didistribusikan dalam tubuh, serta mempelajari proses metabolisme dan perubahan yang terjadi pada senyawa tersebut.

Sementara itu, Silverman dan Holladay (2018) menjelaskan bahwa ruang lingkup kimia medisinal mencakup beberapa aspek penting, seperti: isolasi senyawa dari sumber alami atau sintesis senyawa baru; kajian hubungan antara struktur senyawa alami atau sintetik dengan efek biologisnya;

analisis interaksi senyawa dengan berbagai reseptor, termasuk enzim dan DNA; penentuan karakteristik absorpsi, transportasi, dan distribusi senyawa obat dalam tubuh; studi mengenai metabolisme, ekskresi, serta potensi toksisitas senyawa; dan pendekatan perancangan obat secara rasional berdasarkan pemahaman ilmiah.

Pendekatan desain obat berbasis struktur (SBDD) merupakan strategi yang sangat efektif dalam pengembangan obat, khususnya obat antikanker. Metode ini mengandalkan pemahaman mendalam tentang struktur tiga dimensi dari target biologis yang relevan dalam sel kanker (Wilson et al., 2011).

Dengan memanfaatkan informasi struktural ini, para ilmuwan dapat merancang molekul obat yang memiliki kemampuan untuk berikatan secara spesifik dengan target tersebut. Interaksi yang tepat antara molekul obat dan target biologis ini sangat penting untuk mencapai efek terapi yang diinginkan, yaitu mengganggu atau menghambat fungsi target yang berperan dalam pertumbuhan dan penyebaran sel kanker.

Keberhasilan pendekatan SBDD telah dibuktikan dengan pengembangan beberapa obat antikanker yang sangat efektif, seperti imatinib, gefitinib, dan vemurafenib (Suhud et al., 2021). Obat-obatan ini menargetkan protein kinase, sekelompok enzim yang memainkan peran penting dalam jalur pensinyalan seluler yang mengatur pertumbuhan sel kanker. Dengan menghambat aktivitas protein kinase ini, obat-obatan tersebut dapat mengganggu pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker, sehingga memberikan efek terapi yang signifikan dalam pengobatan berbagai jenis kanker. Efektivitas klinis dari obat-obatan ini telah menunjukkan potensi besar dari pendekatan SBDD dalam pengembangan obat antikanker yang lebih efektif dan aman (Nurfadhila et al., 2023).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggabungkan pendekatan *in silico*, sintesis kimia, serta uji biologis *in vitro* dan *in vivo* untuk mengevaluasi potensi senyawa antikanker berdasarkan prinsip kimia medisinal. Penelitian diawali dengan kajian pustaka terhadap jurnal internasional dan nasional terakreditasi yang relevan dengan pengembangan obat antikanker. Artikel yang dipilih difokuskan pada senyawa bioaktif dari sumber alam dan pendekatan kimia medisinal berbasis komputasi seperti molecular docking, simulasi dinamika molekuler, QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), dan prediksi ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas). Teknik molecular docking digunakan untuk memprediksi afinitas dan orientasi ikatan senyawa bioaktif terhadap target protein kanker seperti HER2 dan estrogen reseptor (Fauziah et al., 2023). Simulasi dinamika molekuler digunakan untuk menilai stabilitas interaksi kompleks ligan-protein dalam jangka waktu tertentu. Analisis QSAR dan prediksi ADMET digunakan untuk menyaring dan mengoptimasi kandidat senyawa berdasarkan parameter farmakokinetik dan toksikologi.

Senyawa-senyawa kandidat yang telah dipilih dari hasil studi komputasi selanjutnya dimodifikasi secara struktur untuk meningkatkan aktivitas dan selektivitasnya terhadap sel kanker. Modifikasi dilakukan pada turunan senyawa seperti N-benzoil-N’-(4-fluorofenil)tiourea, urea turunan benzoiloksi, dan turunan N-(alicyarbamotioil)benzamida. Sintesis dilakukan melalui prosedur kimia organik standar dan karakterisasi struktur dilakukan menggunakan spektroskopi (FTIR, NMR, MS).

Uji sitotoksik dilakukan terhadap kultur sel kanker (misalnya HeLa atau sel kanker payudara) untuk menilai efektivitas senyawa hasil sintesis. Parameter IC₅₀ digunakan sebagai indikator aktivitas sitotoksik. Senyawa dengan aktivitas terbaik selanjutnya diuji in vivo pada hewan model untuk mengevaluasi efikasi, toksisitas, dan farmakokinetik. Hubungan antara struktur kimia dan aktivitas biologis dianalisis untuk mengidentifikasi gugus fungsi penting yang berkontribusi terhadap aktivitas antikanker (Zahra, 2021). Model QSAR digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa baru sebelum dilakukan sintesis, sehingga mempercepat proses desain obat secara rasional.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menegaskan bahwa pendekatan kimia medisinal, yang mencakup teknik komputasi (in silico) dan eksperimen laboratorium serta uji klinis (in vitro dan in vivo), memainkan peran krusial dalam mempercepat proses penemuan dan pengembangan obat antikanker yang lebih efektif dan selektif.

Teknik komputasi seperti molecular docking, simulasi dinamika molekuler, dan analisis QSAR terbukti efisien dalam menyaring senyawa potensial sebelum uji laboratorium dilakukan (Putri et al., 2021). Molecular docking digunakan untuk mengevaluasi afinitas ligan terhadap target protein kanker seperti HER2 dan estrogen reseptor, sementara simulasi dinamika molekuler memastikan kestabilan interaksi ligan-protein selama periode tertentu (Jessica Himawan, 2021).

Analisis QSAR membantu memprediksi aktivitas senyawa berdasarkan struktur kimia, sehingga memungkinkan pengoptimalan senyawa sebelum dilakukan sintesis (Yulistia, 2005). Selain itu, prediksi ADMET digunakan untuk menilai aspek farmakokinetik dan toksisitas, yang sangat penting dalam mengurangi risiko kegagalan pada tahap uji klinis.

Tabel 1: Perbandingan Pendekatan Komputasi dalam Pengembangan Obat Antikanker

Teknik Komputasi	Fungsi	Keunggulan	Keterbatasan	Referensi
Molecular Docking	Memprediksi interaksi antara senyawa dan target Protein	Cepat dan efisien dalam skrining senyawa potensial	Akurasi tergantung pada kualitas model protein	Zidane et al., 2024; Wijaya et al., 2022

Simulasi Dinamika Molekuler	Menganalisis stabilitas interaksi senyawa-protein dalam jangka waktu lama	Memberikan informasi tentang dinamika interaksi molekuler	Membutuhkan sumber daya komputasi yang besar	Sari et al., 2023; Wibowo & Suryadi, 2021
QSAR (Quantitative StructureActivity Relationship)	Memprediksi aktivitas biologis berdasarkan struktur kimia senyawa	Membantu dalam optimasi senyawa sebelum sintesis	Akurasi tergantung pada kualitas data training	Setiawan & Hartono, 2021
Prediksi ADMET	Memprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa	Mengurangi risiko kegagalan pada tahap uji klinis	Tidak selalu akurat untuk senyawa dengan struktur kompleks	Rahmawati & Pradipta, 2023

Hasil penelitian dari sintesis dan pengujian *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa 1-(4-tert-butylbenzoyloxy)urea memiliki aktivitas sitotoksik lebih tinggi dibandingkan senyawa induknya, yaitu 1-(benzoyloxy)urea dan hidroksiurea, dengan nilai IC_{50} sebesar 59,15 $\mu\text{g/mL}$, dibandingkan 76,38 $\mu\text{g/mL}$ dan 430,21 $\mu\text{g/mL}$ secara berturut-turut. Hal ini menunjukkan peningkatan efektivitas antikanker berkat modifikasi struktur senyawa (Amin, Meithasari, et al., 2025).

Sementara itu, berbagai turunan N-benzoyl-N'-(4-fluorophenyl)tiourea juga menunjukkan aktivitas sitotoksik yang tinggi dan nilai rerank score (RS) yang rendah (hingga -152,83 kkal/mol), menunjukkan afinitas ikatan yang kuat terhadap target reseptor. Namun, beberapa senyawa menunjukkan potensi mutagenik, sehingga aspek toksisitas tetap menjadi perhatian utama.

Selain sintesis senyawa, senyawa bioaktif dari tanaman seperti Babandotan (*Ageratum conyzoides* L.) dan Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) juga menunjukkan aktivitas antikanker melalui mekanisme induksi apoptosis, penghambatan proliferasi, dan penghambatan angiogenesis (Silalahi, 2021). Flavonoid, alkaloid, dan senyawa fenolik yang terkandung di dalamnya mampu menargetkan protein kanker dan menunjukkan interaksi stabil dalam simulasi molekuler (Amin, Pratama, et al., 2025).

Kelebihan dari pendekatan ini adalah efisiensi waktu dan biaya dalam penyaringan awal senyawa, serta kemampuan prediksi yang tinggi terhadap aktivitas biologis. Namun, tantangan yang dihadapi mencakup keterbatasan infrastruktur laboratorium, mahalnya perangkat analisis, dan kebutuhan validasi lebih lanjut melalui uji biologis.

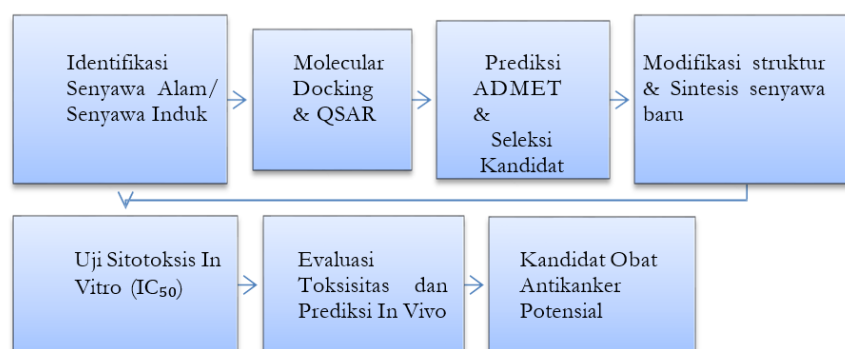
Tabel 2. Perbandingan Aktivitas Sitotoksik Senyawa Hasil Sintesis

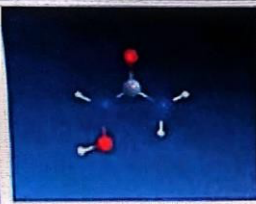
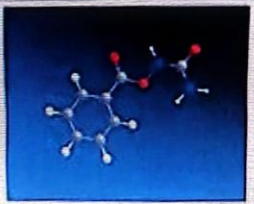
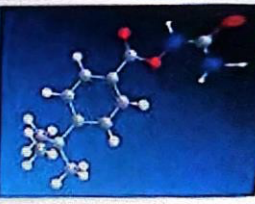
Senyawa	IC ₅₀ (μg/mL)	Keterangan
Hidroksiurea	430,21	Obat standar antikanker
1-(Benzoiloksi)urea	76,38	Senyawa hasil modifikasi awal
1-(4-tert-Butilbenzoioksi)urea	59,15	Senyawa dengan aktivitas tertinggi

Tabel 3. Aktivitas dan Toksisitas Turunan N-benzoi-N'-(4-fluorofenil)

No	Senyawa	Rerank Score (RS)	Toksisitas (Ames)	LD ₅₀ (mg/kg)
1	N-(4-Fenilazobenzoi)	-152,83	Ya	2885
2	N-(4-Heksilbenzoi)	-147,46	Tidak	2885
3	N-(4-Butoksilbenzoi)	-145,74	Tidak	2885
4	Senyawa pembanding	-99,78	Ya	2885

Gambar 1. Diagram Alur Pengembangan Senyawa Antikanker

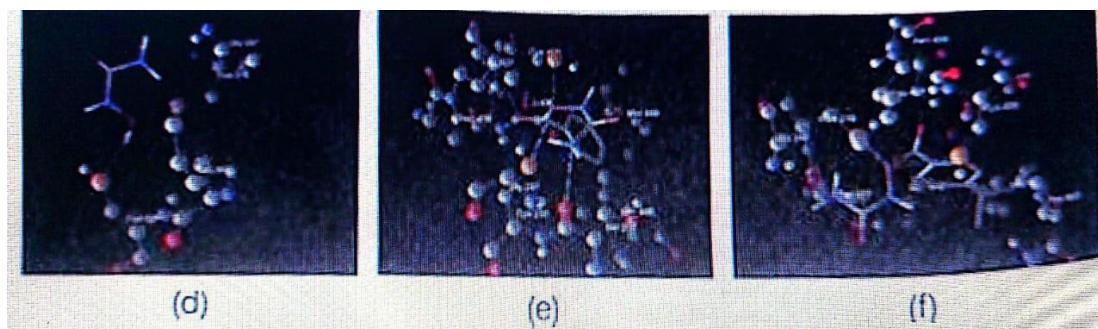


		
Hidroksiurea	1-(Benzoioksi)urea	1-(4-<i>tert</i>-Butil benzoioksi) urea
(Obat antikanker)	(Senyawa penuntun/induk)	(Modifikasi senyawa induk)
logP = -1,8	logP = 0,566	logP = 2,33
RS = - 43.3565 kcal/mol	RS = - 79.9432 kcal/mol	RS = - 91.4471 kcal/mol
IC ₅₀ = 430,21 μg mL	IC ₅₀ = 76,38 μg/mL	IC ₅₀ = 59,15 μg/mL

Gambar 2. Hasil Modifikasi Struktur Turunan 1-(benzoioksi) urea



Gambar 3. Hidrouksiurea, b) 1-(benzoyloxy) urea, c) 1-(4-tert-butylbenzoyloxy) urea pada cavity2 reseptor/sel target 2EUD



Gambar 4. Ikatan Hidrogen Antara 2EUD dengan Hidrouksiurea (d), 1-(benzoyloxy)urea (e) dan 1-(4 tert-butylbenzoyloxy)urea (f), dalam gambar tersebut

Tabel 1 menunjukkan bahwa target molekul obat anti kanker yang akan di produksi adalah hidroksiurea obat anti kanker yang saat ini sedang digunakan. Selanjutnya, temukan bahan kimia induk atau senyawa timbal yang akan dikembangkan lebih lanjut. Karena 1-(benzoyloxy) yaitu urea memiliki nilai log P yang lebih tinggi daripada hidroksiurea, maka molekul penuntunlah yang akan digunakan. lebih larut dalam lemak dan lebih mudah melewati dinding sel jika nilai log P lebih tinggi setelah itu, 1-(4-tert-butylbenzoyloxy) urea, yang memiliki nilai log P lebih tinggi daripada 1-(benzoyloxy) urea, di substitusikan sebagai bahan kimia pemandu.

Nilai RS (=Rerank Score) menunjukkan aktivitas senyawa yang berubah, yang harus diprediksi karena log P saja tidak cukup mensintesisnya. Energi ikatan antara ligan atau obat dan reseptor ditunjukan oleh nilai RS. Energi ikatan yang dibutuhkan menurun dengan seiringnya nilai RS. Dimungkinkan mengantisipasi bahwa obat akan memiliki aktivitas lebih baik jika energy ikatannya berkurang karena adanya pembentukan koneksi yang lebih stabil dengan reseptor.

Menurut tabel 1, 1-(4-tert-butylbenzoyloxy) urea, memiliki nilai RS yang lebih rendah daripada 1-(benzoyloxy) urea dan hidroksiurea. Oleh karena itu 1-(4-tert-butylbenzoyloxy) urea diharapkan memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih daripada hidroksiurea dan aktivitas yang lebih besar daripada 1-(benzoyloxy) urea. Molekul ini diproduksi, dimurnikan dan strukturnya

dijelaskan setelah aksi sitotoksinya diprediksi. Setelah itu, memprediksi kualitas fisikokimia, farmakokinetik, dan toksikologi suatu senyawa sama pentingnya dengan memprediksi aktivitasnya. Pada tahun 2016 Hardjono telah memprediksi sifat fisikokimia, farmakokinetik, toksikologi dan aktivitas 23 senyawa yang merupakan turunan dari N-benzil-N-(4-fluorofenil) tiourea.

KESIMPULAN

Kimia medisinal memainkan peran krusial dalam pengembangan obat antikanker melalui perencanaan dan sintesis molekul yang secara spesifik menargetkan sel kanker. Pendekatan berbasis struktur dan mekanisme aksi memungkinkan optimalisasi efektivitas, selektivitas, dan keamanan senyawa terapeutik. Inovasi dalam desain berbasis komputer, studi farmakokinetik, dan modifikasi struktur kimia telah membuka peluang untuk menghasilkan agen terapi yang lebih presisi dengan efek samping minimal.

Gabungan pendekatan *in silico*, sintesis senyawa, serta pengujian biologis membuktikan peran penting kimia medisinal dalam pengembangan obat antikanker. Senyawa hasil modifikasi seperti 1-(4-tert-butylbenzoyloxy) urea menunjukkan aktivitas sitotoksik tinggi dengan potensi lebih besar dibanding hidroksiurea. Senyawa alami seperti flavonoid dan fenolik dari Babandotan dan Belimbing Wuluh juga memperlihatkan prospek menjanjikan sebagai agen antikanker.

Metode komputasi seperti docking, QSAR, dan ADMET berperan besar dalam efisiensi identifikasi senyawa aktif, namun tetap diperlukan validasi eksperimen lanjutan. Strategi integratif ini memperkuat potensi penciptaan obat antikanker yang efektif, selektif, dan aman.

DAFTAR PUSTAKA

Amin, S., Meithasari, F., Farmasi,), Tunas, U. B., & Tasikmalaya, H. (2025). PERAN KIMIA MEDISINAL DALAM PENGEMBANGAN OBAT ANTI KANKER. *Indonesian Journal of Science*, 1(6).

Amin, S., Pratama, D. E., Farmasi,), Bakti, U., & Husada, T. (2025). PERAN KIMIA MEDISINAL DALAM PENGEMBANGAN OBAT ANTIKANKER: PENDEKATAN KOMPUTASI DAN EKSPLORASI SENYAWA BIOAKTIF DARI SUMBER ALAM. *Indonesian Journal of Science*, 1(6), 1356–1361.

Fauziah, A., Fatharani, A., Nurawaliah, C. M., Rivianto, F. A., Sakina, L. V., Rahmawati, M., & Nurfadhila, L. (2023). *Journal of Pharmaceutical and Sciences | Volume 6 | No.* <https://www.journal-jps.com>

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. In *Cell* (Vol.144, Issue 5, pp. 646–674). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013> Jessica Himawan, A. H.

(2021). *Molecular Docking Ligan (Senyawa Antikanker) dan Protein Reseptor*. <https://www.researchgate.net/publication/354788362>

Lounnas, V., Ritschel, T., Kelder, J., McGuire, R., Bywater, R. P., & Foloppe, N. (2013). Current progress in structure-based rational drug design marks a new mindset in drug discovery. In *Computational and Structural Biotechnology Journal* (Vol. 5, Issue 6, p. e201302011). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.5936/csbj.201302011>

Nurfadhila, L., Muldianah, D., Aprillia Nurdimayanthi, D., Shafira Rahmawati, D., Hartati, H., & Fadhillah, H. (2023). *Journal of Pharmaceutical and Sciences | Volume 6 | No.* <https://www.journal-jps.com>

Putri, D., Pranowo, H., Wijaya, A., & Santoso, A. (2021). Model QSAR dari Turunan 3-tersubstitusi 4-Anilino Kumarin terhadap Aktivitas Anti-kanker Pankreas. *JC-T (Journal Cis-Trans): Jurnal Kimia Dan Terapannya*, 5(1), 13–19. <https://doi.org/10.17977/um0260v5i12021p013>

Silalahi, M. (2021). Pemanfaatan dan Bioaktivitas Bilimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). *Titian Ilmu: Jurnal Ilmiah Multi Sciences*, 13(1), 39–45. <https://doi.org/10.30599/jti.v13i1.843>

Suhud, F., Hadi Tjahjono, D., Achsendo Yuniarta, T., Putra, G. S., & Sulistyowaty, I. (2021). Perbandingan Metode Sintesis Senyawa 1-benzil-3-(4-etil-benzoil)urea dan 1-benzil-3-(4-klorometil-benzoil)urea sebagai Calon Obat Antikanker Comparative Synthesis Methods of 1-benzyl-3-(4-ethyl-benzoyl)urea and 1-benzyl-3-(4-chloromethyl-benzoyl)urea compounds as an anticancer drug candidate. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(3), 277.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Wilson, C. Owens., Beale, J. Marlowe., & Block, J. H. . (2011). *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*. Lippincott Williams & Wilkins.

Yulistia, I. (2005). 255 QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSIS (QSAR) OF VINCADIFFORMINE ANALOGUES AS THE ANTIPLASMODIAL COMPOUNDS OF THE CHLOROQUINOSENSIBLE STRAIN. In *Indo. J. Chem* (Vol. 5, Issue 3).

Zahra, H. (2021). Review: Gallotannins; Biosynthesis, Structure Activity Relationship, Anti-inflammatory and Antibacterial Activity. *Curr. Biochem.* 2021, 8(1), 1–16.

Wermuth, C.G. & Aldous, D. & Raboisson, Pierre & Rognan, D.. (2015). *The Practice of Medicinal Chemistry: Fourth Edition*.