

## Studi Docking Molekul Aktivitas Obat COVID-19 dari Derivat *N*-(2-phenylethyl)methanesulfonamide sebagai Inhibitor Main Protease

### *Molecular Docking Study on COVID-19 Drug Activity of N*-(2-phenylethyl)methanesulfonamide Derivatives as Main Protease Inhibitor

Purwaniati

RUBI Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana  
Jl. Soekarno-Hatta 754 Bandung, Jawa Barat

Sur-el korespondensi: purwaniati@bku.ac.id

#### ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan calon-calon senyawa baru yang potensial dikembangkan sebagai obat COVID-19 dengan mekanisme menghambat enzim *main protease* ( $M^{pro}$ ) dari virus COVID-19. Metode yang digunakan adalah penambatan molekul dengan program AutodockTools 1.5.6, dan dilanjutkan dengan prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas dengan bantuan aplikasi PreADMET. Potensi penghambatan dinilai berdasarkan nilai energi pengikatan dan konstanta inhibisinya. Penelitian menunjukkan bahwa senyawa ligan alami (*N*-(2-phenyl-ethyl)methanesulfonamide), S1, S3, S7 dan S9 merupakan senyawa-senyawa yang memberikan aktivitas penghambatan terhadap enzim  $M^{pro}$  yang lebih potent dibanding lopinavir sebagai pembandingnya. Energi pengikatan dan konstanta inhibisi ligan alami, S1, S3, S7 dan S9 lebih rendah dari senyawa pembanding, berturut-turut, yaitu -1,61 kcal/mol dan 66,26 mM. Prediksi ADMET menunjukkan bahwa senyawa-senyawa yang potensial tersebut masih memerlukan perbaikan dari segi farmakokinetik dan toksisitas.

Kata Kunci : Obat COVID-19, *N*-(2-phenylethyl)methanesulfonamide, docking molekul, prediksi ADMET

#### ABSTRACT

The aim of this research is to find potential new compounds that are potential to be developed as COVID-19 drugs with a mechanism to inhibit the main protease ( $M^{pro}$ ) enzyme from the COVID-19 virus. The method used molecular docking with the AutodockTools 1.5.6 program and continued with the prediction of pharmacokinetic profiles and toxicity with the help of the PreADMET application. Inhibition potential was assessed based on the binding energy value and the inhibition constant. Research shows that natural ligand (*N*-(2-phenyl-ethyl)methanesulfonamide), S1, S3, S7, and S9 were compounds that provide inhibitory activity against  $M^{pro}$  enzymes which were more potent than lopinavir as a comparison. The binding energy and inhibition constants of natural ligands, S1, S3, S7, and S9 are lower than comparative compounds, respectively -1.61 kcal/mol and 66.26 mM. ADMET prediction shows that these potential compounds still need improvement in terms of pharmacokinetics and toxicity.

Keywords : COVID-19 drug, *N*-(2-phenylethyl)methanesulfonamide, molecular docking, ADMET prediction

#### PENDAHULUAN

Corona virus disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-

COV-2) telah menjadi pandemi global sejak akhir tahun 2019. SARS-COV-2 sebagaimana halnya virus corona lainnya merupakan virus yang mempunyai RNA untai tunggal yang

diliputi struktur menyerupai selimut (*enveloped structure*) dengan bentuk pleomorfik atau spherical (Prajapat, et al., 2020; Yang, Bartlam, & Rao, 2006). Dari semua virus *RNA*, genom virus corona adalah yang terbesar (Belouzard, Millet, Licitra, & Whittaker, 2012).

Target kerja obat *COVID-19* dapat dipilih dari protein struktural dan non struktural virus. Protein struktural virus ini terdiri dari protein *spike (S)*, *membrane (M)*, *envelop (E)*, dan *nucleocapsid (N)* (Hilgenfeld, 2014; Prajapat, et al., 2020). Sedangkan genom *RNA* virus corona ini mengandung 7 gen yang terdiri dari: ORF1a, ORF1b, S, OEF3, E, M, dan N dalam 5' – 3' (Prajapat, et al., 2020).

Penyakit pernafasan akut *COVID-19* disebabkan oleh suatu virus yang merupakan strain baru virus corona. Jenis virus ini dapat menular melalui infeksi droplet (sekresi pernafasan) dan kontak fisik antar orang. Studi menunjukkan virus ini juga dapat menyebar melalui keringat, urin dan sekresi pernafasan. Virus yang masuk ke dalam tubuh manusia akan berikatan dengan sel-sel target primer seperti eritrosit dan pneumomosit (Ding, et al., 2004; Guo, Korteweg, McNutt, & Gu, 2008).

Infeksi *SARS-COV-2* mengakibatkan kerusakan jaringan dan penurunan fungsi paru-paru, dan pada beberapa kasus menyebabkan kegagalan paru-paru (Prajapat, et al., 2020). *SARS-COV-2 main protease (M<sup>Pro</sup>)* merupakan salah satu target penting yang telah teridentifikasi sebagai target kerja obat *COVID-19* (Prajapat, et al., 2020). M<sup>Pro</sup>

dikenal juga sebagai 3CL *protease (3CL<sup>Pro</sup>)*, berperan dalam memediasi proses replikasi dan transkripsi virus (Prajapat, et al., 2020; Zhang, Lin, Sun, Rox, & Hilgenfeld, 2020).

Virus *SARS-COV-2* akan terikat pada sel target melalui interaksi protein *spike* – protein sel inang, yaitu pada reseptor *angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2)* (Li, et al., 2003). Setelah proses pengikatan tersebut, genom virus dan nukleosidnya kemudian dilepaskan ke dalam sitoplasma sel inang (Velthuis, Worm, & Snijder, 2012). Genom virus yang mengandung gen ORF1a dan ORF1b kemudian menghasilkan dua poliprotein yaitu pp1a dan pp1ab. Poliprotein tersebut kemudin menghasilkan 16 protein non struktural (NSP) yang masing-masing memiliki fungsi yang spesifik (Stobart, et al., 2013).

Hampir semua protein dalam virus tersebut merupakan protein-protein yang potensial sebagai target kerja obat *COVID-19*. Protease menjadi salah satu protein yang penting untuk ini. Ada 2 tipe *cysteine protease* yang bekerja pada poliprotein dalam pelepasan NSP, yaitu: *chymotrypsin-like cysteine protease (main protease [M<sup>Pro</sup>])*, yang memproses bagian terminal C poliprotein pp1a/pp1ab dan *papain-like protease (PL<sup>Pro</sup>)* yang memproses bagian terminal N poliprotein pp1a/pp1ab (Lindner, et al., 2005).

M<sup>Pro</sup> memiliki bentuk homodimer yang menunjukkan aktivitas protease. Protease ini dapat membelah 11 situs pada pp1a dan pp1ab yang menghasilkan protein-protein yang sangat dibutuhkan bagi kelangsungan virus

tersebut. Beberapa senyawa seperti asam *arylboronat*, derivat kuinolinkarbok-silat, dan tiofenkarboksilat menunjukkan adanya aktivitas penghambatan M<sup>pro</sup> (Hsu, et al., 2005). Sejumlah struktur kristal M<sup>pro</sup> yang berikatan dengan inhibitornya telah tersedia dalam *Protein Data Bank (PDB)*. Lopinavir dan ritonavir yang merupakan inhibitor protease *HIV* juga menunjukkan aktivitas penghambatan pada M<sup>pro</sup> (Liu & Wang, 2020). Beberapa flavonoid juga dilaporkan dapat menghambat enzim tersebut (Jo, Kim, Shin, & Kim, 2020). *N-(2-phenyl-methyl)methanesulfonamide* merupakan salah satu molekul yang terkonfirmasi mampu menginhibisi enzim M<sup>pro</sup> *SARS-COV-2*, sebagaimana ditunjukkan dalam *PDB ID : 5R7Y* (Zhang, Lin, Sun, Rox, & Hilgenfeld, 2020).

Berdasarkan potensi M<sup>pro</sup> sebagai target obat *COVID-19*, maka penelitian ini dilakukan melalui studi penambatan molekul (*molecular docking*) derivat senyawa *N-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide* terhadap kemampuan inhibisi enzim M<sup>pro</sup>. Dari studi ini diharapkan diperoleh suatu derivat baru yang dapat disintesis dan lebih lanjut dikembangkan menjadi obat *COVID-19*.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan adalah seperangkat hardware: Laptop dengan *RAM 8 GB*, 64 bit, *software*: Yasara View, Discovery Studio Visualizer 2020 Client, Chembiodraw

Ultra 14.0, Chembio3D Ultra 14.0, dan AutodockTools 1.5.6.

Data yang digunakan adalah struktur kristal protein M<sup>pro</sup> yang didownload dari *PDB* dengan kode *PDB ID: 5R7Y*, dan senyawa-senyawa turunan *N-(2-phenyl-methyl)methanesulfonamide*.

### Validasi Metode Docking

#### Preparasi Protein Target dan Ligan Alami

Protein target didownload dari database *Protein Data Bank* dengan ID *5R7Y*, kemudian ligan alami dengan kode *JFM* (molekul *N-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide*) dipisahkan dari semua komponen lainnya dalam kompleks protein (molekul protein, molekul kecil lainnya, ion, dan air) dengan menggunakan program Yasara View kemudian disimpan dalam format file *PDB* dengan nama ligan (*ligan.PDB*). Struktur protein dapat dilihat pada Gambar 1. Kompleks protein yang masih utuh (*5R7Y*) dibuka dalam program Yasara View, kemudian dilakukan penghapusan semua molekul air dan ligan alami, kemudian di disimpan dengan nama makromolekul dengan format file *PDB* (*makromolekul.PDB*).

#### Re-docking Ligan Alami pada Protein Target

Setelah proses preparasi ligan dan protein target selesai (file *ligan.PDB* dan *makromolekul.PDB*), kemudian dilakukan *re-docking* ligan terhadap protein target sebagai upaya untuk mendapatkan metode *docking* yang valid. Metode *docking* dinyatakan valid jika interaksi antara ligan dan protein target

memberikan nilai *RMSD* (*root mean square deviation*) kurang dari 2 Å.

### Penyiapan Senyawa Uji

Senyawa-senyawa turunan *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide dengan digambar dengan program Chembiodraw Ultra. Senyawa-senyawa tersebut kemudian dioptimasi geometri dengan menggunakan Program Chembio3D Ultra dengan menu *Gaussian interface-minimize energy* dengan metode AM1 sehingga diperoleh struktur dengan energi yang rendah.

### Docking Senyawa Uji

Semua senyawa uji yang telah dioptimasi geometrinya kemudian di-*docking*-kan pada protein target (makromolekul.PDB) dengan program AutodocksTools 1.5.6 dengan menggunakan prosedur *docking* yang telah valid. Hasil *docking* senyawa uji dinyatakan dengan nilai energi pengikatan dan konstanta inhibisinya. Nilai energi pengikatan dan konstanta inhibisi tersebut ditetapkan pada konformasi terbaiknya, yaitu konformasi hasil *docking* yang memiliki energi pengikatan terendah. Nilai energi pengikatan dan konstanta inhibisi diperoleh dengan cara membuka file \*.DLG kemudian *control-F* "lowest energy".

### Analisis Hasil Docking

Analisis hasil *docking* dilakukan dengan menggunakan program AutodocksTools 1.5.6 dan Discovery Studio Visualizer. Hasil *docking* dinilai berdasarkan nilai energi

pengikatan, konstanta inhibisi dan interaksi ligan (senyawa uji) dengan protein targetnya.

### Prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas

Senyawa turunan yang memiliki aktivitas obat *COVID-19* yang baik berdasarkan studi *docking* kemudian diprediksi profil farmakokinetik dan toksisitas menggunakan aplikasi PreADMET. Tahapan ini dilakukan dengan cara membuka aplikasi PreADMET, menggambarkan struktur senyawa yang akan diprediksi dan dilakukan prediksi oleh aplikasi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Studi Docking Molekuler

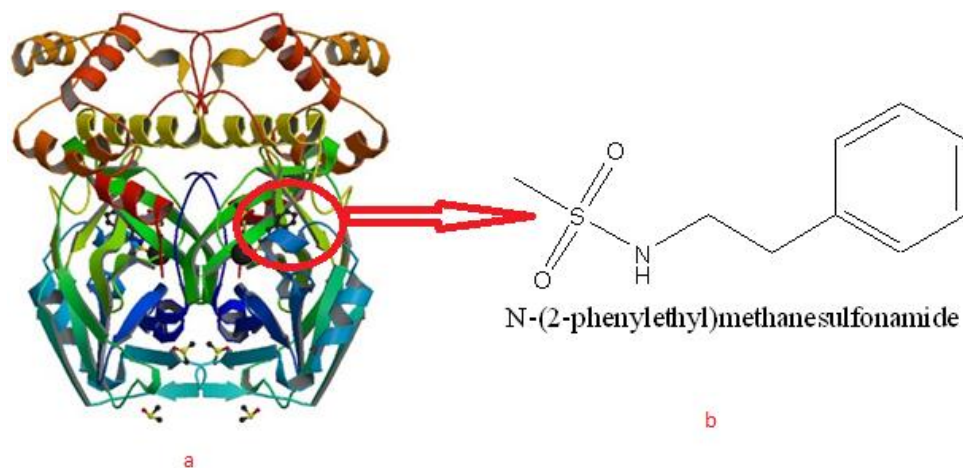
Protein target yang digunakan dalam studi ini adalah *main protease SARS-COV-2* yang terdapat dalam PDB dengan ID 5R7Y. Kompleks protein tersebut terdiri dari satu untai protein M<sup>pro</sup> atau 3CL<sup>pro</sup> yaitu protein dengan 306 asam amino yang belum bermutasi, dan molekul kecil yaitu: *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide, dimetil sulfoksida, ion klorida dan air. Untuk kepentingan validasi metode *docking*, maka dilakukan pemisahan antara protein target dan ligan alami. Struktur target dan ligan alami dapat dilihat pada Gambar 1.

Berdasarkan proses validasi *docking* diperoleh metode *docking* yang valid yaitu prosedur dengan parameter *grid point* x= 26, y= 22 dan z=30, dengan *grid point spacing* 0.375 Å, *number of GA runs* 50 dan *maximum number of evals* "short". Prosedur *docking*

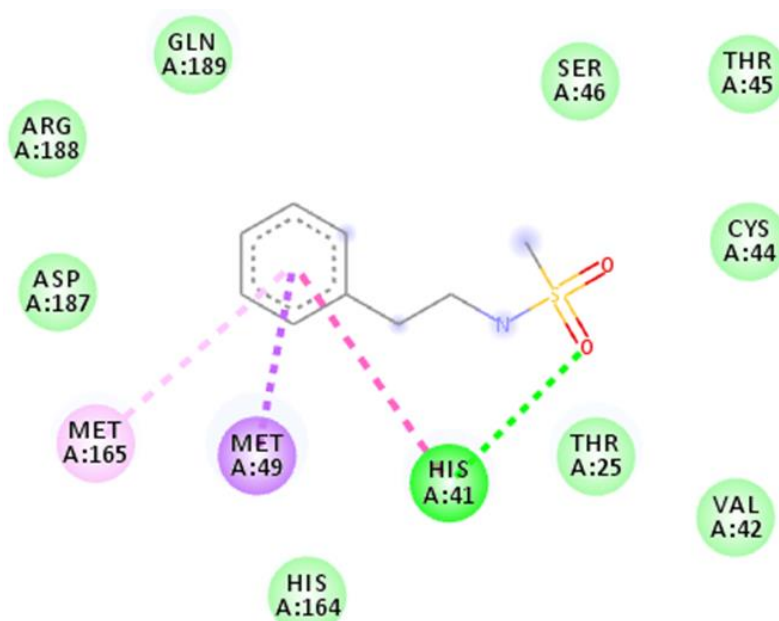
tersebut dinyatakan valid karena dari 3 kali percobaan *docking* ligan alami diperoleh nilai *RMSD* kurang dari 2Å. Nilai *RMSD* dari 3 percobaan tersebut adalah 1,57; 1,62 dan 1,69 Å. Interaksi yang terjadi antara ligan alami dengan protein target adalah satu ikatan hidrogen, sebagaimana terlihat pada Gambar 2. Ikatan hidrogen tersebut terbentuk antara akseptor ikatan hidrogen atom O pada ligan alami dengan donor ikatan hidrogen pada residu asam amino histidin 41 (His41). Metode

*docking* yang telah valid kemudian digunakan untuk menguji (men-*docking*) senyawa pembanding dan uji yang terdapat pada Tabel 1.

Berdasarkan hasil *docking* senyawa uji seperti yang tertera pada Tabel 2, dapat diketahui bahwa senyawa turunan baru yang diperoleh belum ada yang menunjukkan aktivitas penghambatan enzim M<sup>pro</sup> lebih besar dibanding ligan alaminya. Namun demikian, senyawa dengan kode S1, S3, S7 dan S9



Gambar 1. Struktur kristal M<sup>pro</sup> dengan *PDB* ID: 5R7Y, a. Kompleks antara protein M<sup>pro</sup> dan ligan alami, b. struktur 2D ligan alami



Gambar 2. Interaksi yang terjadi antara ligan alami dengan protein target

menunjukkan potensi untuk diteliti lebih lanjut sebagaimana ligan alaminya, karena potensi aktivitasnya yang hampir sama dengan ligan alami dan jauh lebih kuat dibandingkan dengan senyawa pembanding satu maupun dua, dengan nilai konstanta inhibisinya kurang dari 1 mM.

### Studi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas

Potensi lima senyawa, yaitu ligan alami, S1, S3, S7 dan S9, diteliti lebih lanjut dalam prediksi profil farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) dan toksisitas dengan menggunakan aplikasi PreADMET. Hasil prediksinya dapat dilihat pada Tabel 3.

Nilai prediksi *blood brain barrier* (BBB) atau sawar darah otak memberikan informasi prediksi konsentrasi *steady state* senyawa uji pada otak dan darah ( $BBB = \frac{[otak/brain]}{[darah/blood]}$ ). Berdasarkan data diperoleh bahwa ligan alami, S1, S3, S7 dan S9 memiliki kemampuan menembus sawar darah otak menengah (*middle absorption to CNS*), karena nilai BBB berkisar antara 0,1-2,0. PreADMET mengklasifikasikan senyawa sebagai: *high absorption to CNS* bila nilai BBB lebih dari 2,0, *middle absorption to CNS* bila nilai BBB antara 0,1-2,0 dan *low absorption to CNS* bila nilai BBB kurang dari 0,1 (Ma, Chen, & Yang, 2005; Schinkel, 1999).

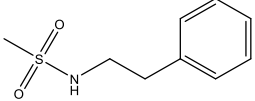
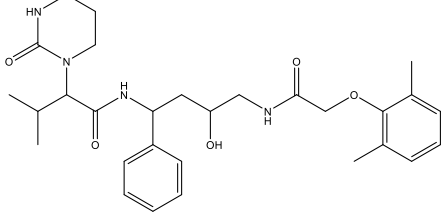
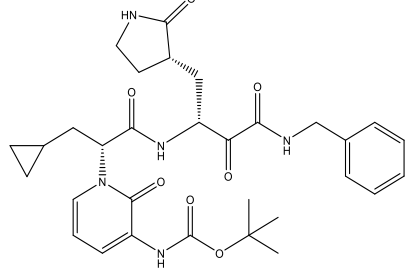
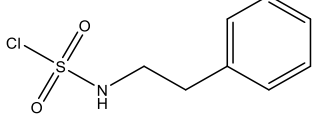
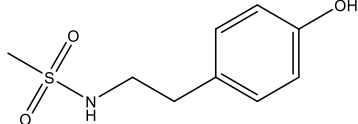
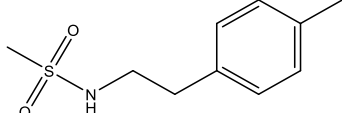
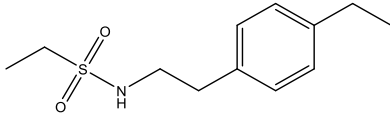
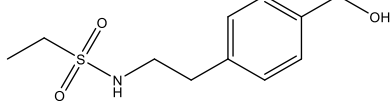
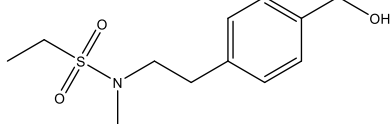
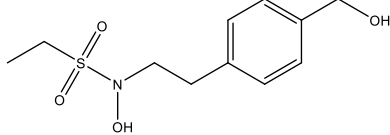
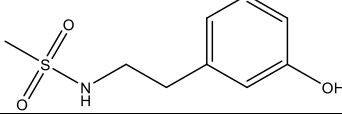
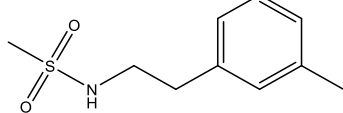
Ligan alami, S3, S7 dan S9 menunjukkan kelarutan yang cukup baik dalam air murni maupun dalam larutan buffer. Dari nilai permeabilitas Caco2, dapat diketahui bahwa

lima senyawa uji memiliki permeabilitas yang rendah karena nilai permeabilitas Caco2 kurang dari 4 nm/sec. *Human intestinal absorption* (HIA) digunakan untuk memprediksi prosentase molekul yang terabsorpsi dari saluran cerna. Lima senyawa dapat terabsorpsi dengan baik dari saluran cerna karena nilai %HIA berkisar antara 70-100% (Yee, 1997). Lima senyawa uji tidak menunjukkan adanya inhibisi pada substrat *P-glycoprotein*. Ligan alami, S1, S3, S7 maupun S9 menunjukkan kelarutan dalam air yang cukup tinggi, yaitu lebih dari 1000 mg/L.

Nilai prosentase *protein plasma binding* (PPB) dari lima senyawa uji relatif rendah. Hal ini berarti akan lebih banyak molekul yang tidak berikatan dengan protein plasma atau dalam keadaan bebas, sehingga molekul tersebut dapat segera terdistribusi pada target kerjanya. Molekul dikatakan terikat kuat pada protein plasma bila nilai %PPB lebih dari 90%.

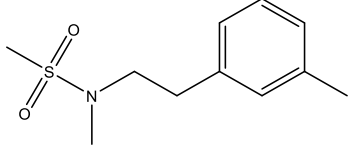
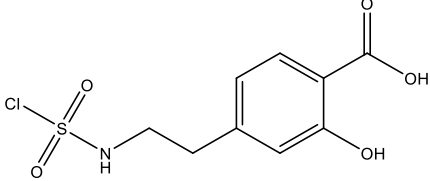
Berdasarkan data prediksi metabolisme, diketahui bahwa seluruh senyawa uji merupakan inhibitor enzim CYP-2C19 dan CYP-2C9, dan bukan merupakan inhibitor bagi CYP-2D6. Ligan alami hanya akan sedikit dimetabolisme oleh CYP-2D6. Enzim CYP-2D6 tersebar banyak pada jaringan, namun paling besar terdapat pada hati. CYP-2D6 memediasi metabolisme senyawa antidepresan *selective serotonin re-uptake inhibitor* (Ali, et al., 2013). Karena ligan

Tabel 1. Daftar senyawa yang digunakan sebagai bahan penelitian

Kode Senyawa	Nama Senyawa	Struktur 2D
Ligan alami	<i>N</i> -(2-phenymethyl)methenesulfonamide	
Pembanding 1	<i>N</i> -(4-(2-(2,6-dimethylphenoxy)acetamido)-3-hydroxy-1-phenylbutyl)-3-methyl-2-(2-oxotetrahydropyrimidin-1(2H)-yl)butanamide (Lopinavir)	
Pembanding 2	<i>tert</i> -butyl (1-(( <i>R</i> )-1-((( <i>R</i> )-4-(benzylamino)-3,4-dioxo-1-(( <i>S</i> )-2-oxopyrrolidin-3-yl)butan-2-yl)amino)-3-cyclopropyl-1-oxopropan-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)carbamate (alpha-ketoamide 13b)	
S1	<i>phenethylsulfamoyl chloride</i>	
S2	<i>N</i> -(4-hydroxyphenethyl) methanesulfonamide	
S3	<i>N</i> -(4-methylphenethyl) methanesulfonamide	
S4	<i>N</i> -(4-ethylphenethyl)ethanesulfonamide	
S5	<i>N</i> -(4-(hydroxymethyl)phenethyl)ethanesulfonamide	
S6	<i>N</i> -(4-(hydroxymethyl)phenethyl)- <i>N</i> -methylethanesulfonamide	
S7	<i>N</i> -hydroxy- <i>N</i> -(4-(hydroxymethyl)phenethyl) ethanesulfonamide	
S8	<i>N</i> -(3-hydroxyphenethyl) methanesulfonamide	
S9	<i>N</i> -(3-methylphenethyl) methanesulfonamide	

Lanjutan di halaman berikutnya

Tabel 1. lanjutan

Kode Senyawa	Nama Senyawa	Struktur 2D
S10	<i>N-methyl-N-(3-methylphenethyl) methanesulfonamide</i>	
S11	<i>4-(2-((chlorosulfonyl)amino)ethyl)-2-hydroxybenzoic acid</i>	

Tabel 2. Hasil *docking* senyawa uji

No	Kode Senyawa	Energi pengikatan (kkal/mol)	Konstanta inhibisi (mM)	Interaksi
1	Ligan alami	-4,67	0,38	1 ikatan H: O-His41
2	Pembanding 1	-1,61	66,26	1 ikatan H: O-Arg4, 1 interaksi pi-alkil: ligan-Met6
3	Pembanding 2	-1,54	74,91	1 ikatan H: O-Ala7 1 interaksi pi-sigma: ligan-Val125
4	S1	-4,47	0,53	2 ikatan H: H-Val125, O-Gln127 1Interaksi pi-sigma: ligan-Val125
5	S2	-3,67	2,04	5 ikatan H: 3 ikatan antara O-Lys5, O-Arg4, H-Gln127
6	S3	-4,58	0,44	3 ikatan H: O-Lys5, H-Lys5, O-Arg4 1 interaksi pi-sigma: ligan-Tyr126
7	S4	-3,82	1,58	2 ikatan H: O-Lys5, O-Gln127 2 interaksi pi-alkil: ligan-Trp207, ligan-Phe291
8	S5	-4,08	1,03	4 ikatan H: O-Ala7, O-Gln127, H-Val125, H-Ala7 1 interaksi pi-sigma: ligan-Met6
9	S6	-3,99	1,20	2 ikatan H: H-Gln127, O-Ala7 1 interaksi pi-sigma: ligan-Tyr126
10	S7	-4,44	0,55	2 ikatan H: O-Gln127, H-Val125
11	S8	-4,06	1,06	3 ikatan H: H-Val125, O-Gln-127, H-Lys5 1 interaksi pi-alkil: ligan-Met6
12	S9	-4,23	0,79	2 ikatan H: O-Gln127, H-Val125 1 interaksi pi-sigma: ligan-Ala7
13	S10	-3,43	3,04	Tak ada interaksi
14	S11	-3,47	2,88	3 ikatan H: H-Val125, O-Gln127, H-Ala7

alami dan senyawa uji tidak menginhibisi CYP-2D6, maka resiko interaksi obat yang terjadi jika digunakan bersamaan dengan obat-obat *SSRI* adalah rendah.

Lima senyawa diprediksi mutagenik, sehingga tentunya diperlukan optimasi struktur lebih lanjut untuk menghilangkan sifat mutagenik dari senyawa-senyawa tersebut jika



akan dikembangkan menjadi obat. Prediksi mutagenisitas ini dilakukan berdasarkan metode uji Ames. Senyawa uji dinyatakan mutagen yang berarti senyawa-senyawa tersebut dapat menyebabkan bakteri *Salmonella typhimurium* mutan yang tidak dapat tumbuh dalam medium tanpa histidin bermutasi menjadi dapat tumbuh dalam medium tanpa histidin (Ames, Gurney, Miller, & Bartsch).

Ligan alami, S1, S3, S7, dan S9, tidak menunjukkan adanya sifat karsinogenik pada

hewan pengerat. Sehingga lima senyawa uji ini dapat disimpulkan sebagai mutagen – non karsinogen. Lima senyawa tersebut juga mempunyai potensi penghambatan hERG yang rendah. Inhibisi hERG yang tinggi dapat mengakibatkan aritmia jantung dan kematian jantung mendadak. Inhibisi hERG menjadi parameter kardiotoksitas (Potet, et al., 2012).

Tabel 3. Prediksi Profil Farmakokinetik (ADME) dan Toksisitas dengan menggunakan aplikasi PreADMET

	Prediksi	Senyawa				
		Ligan alami	S1	S3	S7	S9
ADME	<i>BBB</i>	0,5411	0,5323	0,5449	0,2983	0,5449
	Kelarutan dalam larutan buffer (mg/L)	3325,44	0.0719	4619,86	1022,62	2756,38
	<i>Caco2</i>	1,8304	0,9403	0,9685	0,6643	8,6313
	Inhibisi CYP-2C19	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor
	Inhibisi CYP 2C9	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor
	Inhibisi CYP 2D6	Non	Non	Non	Non	Non
	Substrat CYP 2D6	Lemah	Non	Non	Non	Non
	Inhibisi CYP 3A4	Inhibitor	Inhibitor	Inhibitor	Non	Inhibitor
	Substrat CYP 3A4	Lemah	Lemah	Lemah	Lemah	Lemah
	HIA (%)	94,5781	94,8290	94,5781	91,7748	94,5781
	Inhibisi Pgp	Non	Non	Non	Non	Non
	PPB	47,3635	60,7177	57,9192	55,3919	52,1058
	Kelarutan dalam air (mg/L)	3840,68	1173,28	2651,12	20779,5	2790.03
Toksisitas	Uji Ames	Mutagen	Mutagen	Mutagen	Mutagen	Mutagen
	Inhibisi hERG	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah	Rendah
	Karsinogenisitas pada tikus	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
	Karsinogenisitas pada mencit	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

**KESIMPULAN**

Senyawa *N*-(2-phenylmethyl)methanesulfonamide dan turunannya, yaitu S1, S3, S7 dan S9 potensial untuk didesain dan dikembangkan sebagai obat COVID-19 melalui mekanisme penghambatan M<sup>pro</sup> yang berperan penting dalam sintesis protein pada virus COVID-19. Struktur molekul tersebut masih memerlukan optimasi terutama untuk menghilangkan efek mutagenik, peningkatan permeabilitas dan kemampuan molekul untuk dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 (CYP 450).

**DAFTAR PUSTAKA**

- Ali, S., Mouton, C. D., Jabeen, S., Zeng, Q., Galloway, G., & Mendelson, J. (2013). Suicide, depression, and CYP2D6: How are they linked? *Current Psychiatry*, 12(5).
- Ames, B. N., Gurney, E. G., Miller, J. A., & Bartsch, H. (n.d.). Carcinogens as frameshift mutagens: metabolites and derivatives of 2-acetylaminofluorene and other aromatic amine carcinogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. doi:https://doi.org/10.1073/pnas.69.11.3128
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*, 4(6), 1011-1033. doi:https://doi.org/10.3390/v4061011
- Ding, Y., He, L., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., Hou, J., . . . Jiang, S. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology*, 203(2), 622-630. doi:https://doi.org/10.1002/path.1560
- Guo, Y., Korteweg, C., McNutt, M. A., & Gu, J. (2008). Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Research*, 133(1), 4-12. doi:https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.022
- Hilgenfeld, R. (2014). From SARS to MERS: crystallographic studies on coronavirus proteases enable antiviral drug design. *The FEBS Journal*, 281(18), 4085-4096. doi:https://doi.org/10.1111/febs.12936
- Hsu, M.-F., Kuo, C.-J., Chang, K.-T., Chang, H.-C., Chou, C.-C., Ko, T.-P., . . . Liang, P.-H. (2005). Mechanism of the maturation process of SARS-CoV 3CL protease. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 31257-31266. doi:https://doi.org/10.1074/jbc.M502577200
- Jo, S., Kim, S., Shin, D. H., & Kim, M.-S. (2020). Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 145-151. doi:https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1690480
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., . . . Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. doi:https://doi.org/10.1038/nature02145
- Lindner, H. A., Fotouhi-Ardakani, N., Lytvyn, V., Lachance, P., Sulea, T., & Ménard, R. (2005). The Papain-Like Protease from the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Is a Deubiquitinating Enzyme. *Journal of Virology*, 79(24), 15199-15208. doi:doi: 10.1128/JVI.79.24.15199-15208.2005
- Liu, X., & Wang, X.-J. (2020). Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *Journal of Genetics and Genomics*, 47(2), 119-121. doi:https://doi.org/10.1016/j.jgg.2020.02.001
- Ma, X.-l., Chen, C., & Yang, J. (2005). Predictive model of blood-brain barrier penetration of organic compounds. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26, 500-512. doi:DOI: 10.1111/j.1745-7254.2005.00068.x
- Potet, F., Lorinc, A. N., Chaigne, S., Hopkins, C. R., Venkataraman, R., Stepanovic, S. Z.,

- ... Kupersmidt, .. S. (2012). Identification and characterization of a compound that protects cardiac tissue from human Ether-à-go-go-related gene (hERG)-related drug-induced arrhythmias. , 287(47), . *Journal of Biological Chemistry*, 287(47), 39613–39625. doi:doi: 10.1074/jbc.M112.380162
- Prajapat, M., Sarma, P., Shekhar, N., Avti, P., Sinha, S., Kaur, H., . . . Medhi, B. (2020). Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(1), 56–65. doi:https://doi.org/10.4103/ijp.IJP
- Schinkel, A. H. (1999). P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. . *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(2-3), 179-194. doi:https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00085-4
- Stobart, C. C., Sexton, N. R., Munjal, H., Lu, X., Molland, K. L., Tomar, S., . . . Denison, M. R. (2013). Chimeric Exchange of Coronavirus nsp5 Proteases (3CLpro) Identifies Common and Divergent Regulatory Determinants of Protease Activity. *Journal of Virology*, 87(23), 12611-12618. doi:https://doi.org/10.1128/jvi.02050-13
- Velthuis, A. J., Worm, S. H., & Snijder, E. J. (2012). The SARS-coronavirus nsp7+nsp8 complex is a unique multimeric RNA polymerase capable of both de novo initiation and primer extension. *Nucleic Acids Research*, 40(4), 1737–1747. doi:https://doi.org/10.1093/nar/gkr893
- Yang, H., Bartlam, M., & Rao, Z. (2006). Drug Design Targeting the Main Protease, the Achilles Heel of Coronaviruses. . *Current Pharmaceutical Design*, 12(35), 4573 - 4590. doi:https://doi.org/10.2174/138161206779010369
- Yee, S. (1997). In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man - Fact or myth. *Pharmaceutical Research*, 14, 763–766. doi:https://doi.org/10.1023/A:1012102522787
- Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Rox, K., & Hilgenfeld, R. (2020). X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Enables Design of  $\alpha$ -Ketoamide Inhibitors. . *BioRxiv*. doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.17.952879