

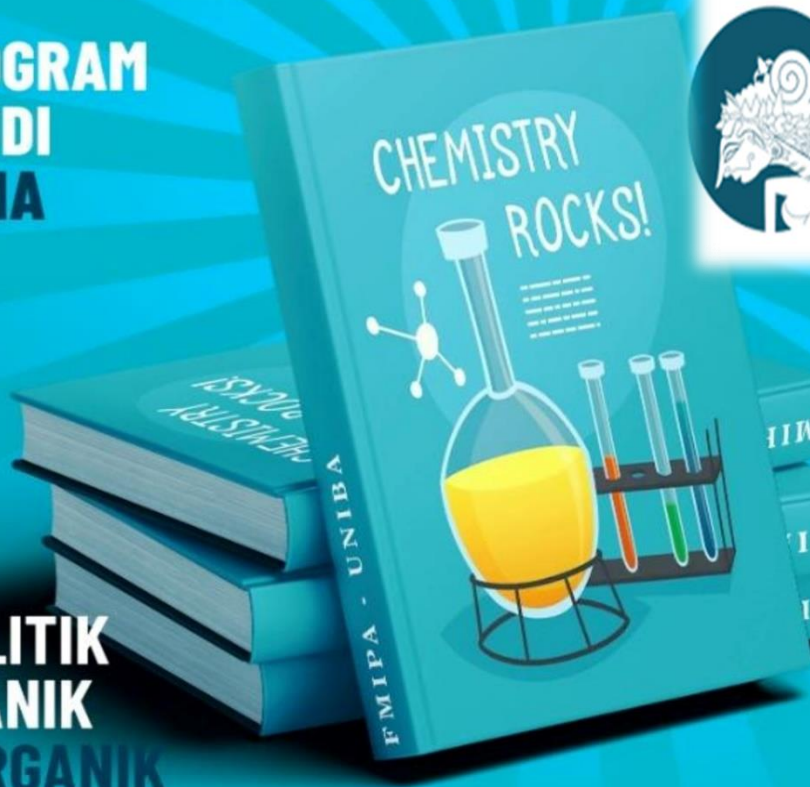


COVER

JURNAL CRYSTAL

Publikasi Penelitian Kimia dan Terapannya

**PROGRAM
STUDI
KIMIA**



**ANALITIK
ORGANIK
ANORGANIK**

**BAHAN PANGAN
LINGKUNGAN
KOSMETIK
KIMIA EDUKASI**

VOLUME 6 NOMOR 1

TERBITAN BULAN MARET 2024

FOCUS AND SCOPE

1. Physical Chemistry
2. Analytical Chemistry
3. Bio and Health Chemistry
4. Organic and Anorganic Chemistry
5. Environment Chemistry
6. Foodstuff and Cosmetics Chemistry
7. Material Chemistry

REGISTRATION :

✉ E-MAIL : jurnalcrystal@gmail.com

🔗 LINK : <https://ejournal.unibabwi.ac.id/index.php/Crystal/user/register>



ISSN: 2685-7065

Jurnal Crystal : Publikasi Penelitian Kimia dan Terapannya

Volume 6 Nomor 1, Tahun 2024

Jurnal Crystal adalah wadah informasi bidang kimia berupa hasil riset penelitian kimia dan terapan kimia, terbit dua kali dalam setahun dikelola oleh Program studi Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas PGRI Banyuwangi

Penanggung Jawab:

Ketua Program Studi Kimia

Dewan Redaksi:

Eko Malis (Editor in Chief)

Dimas Priagung Banar Syahputra

Reni Evi Eka Susanti

Rosyid Ridho

Qurata Ayun

Ana Nurjanah

Alamat Redaksi :

Program Studi Kimia

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas PGRI Banyuwangi Jalan Ikan Tongkol No. 22, Telp (0333) 421593,

428592 Banyuwangi 68416. Email: crystaljurnal@gmail.com

Jurnal Crystal

Volume 6 Nomor 1, Tahun 2024

DAFTAR ISI

Cover	i – iv
STUDI IN SILICO SENYAWA HIBRID GABUNGAN PIRAZINAMIDA DENGAN ASAM 4-(2-AMINOTIAZOL-4 IL)BENZOAT Muhammmad Zulqurnain*, Ana Nurjannah, First Ambar Wati	1 – 8
REDUKSI Cr(VI) MENJADI Cr(III) DALAM PERAIRAN MEMANFAATKAN ASAM OKSALAT DARI LIMBAH TONGKOL JAGUNG (ZEA MAYS L) SECARA FOTOKATALITIK Ana Nurjanah*, Mita Akbar Sukmarini, Muh. Husriadi	9 – 17
PEMBUATAN DAN UJI STABILITAS FISIK SEDIAAN TONER AMPAS TEH HITAM (BLACK TEA) *Marcel pangestu, Kusnadi, Purgiyanti	18 - 24
ANALISIS KADAR TOTAL FENOL PADA MINYAK DAN SARI BUAH MERAH (PANDANUS CONOIDEUS) *Trinoviani Agustin, Rizki Febriyanti, Wilda Amananti	25 – 34
PEMBUATAN KARBON AKTIF DARI CANGKANG BUAH KARET MELALUI KARBONASI SUHU 600°C DENGAN AKTIVATOR KOH *Diana Novitasari, Afrianti S. Lamuru, Mahirullah	35 – 44
FORMULASI DAN PENENTUAN NILAI SPF (SUN PROTECTION FACTOR) BODY BUTTER DARI EKSTRAK BUNGA TELANG (CLITORIA TERNATEA) *Mut Mainnah, Joko Santoso, Purgiyanto	45 – 53
PENGARUH PEMBUATAN MIKROEMULSI TERHADAP SKRINING FITOKIMIA DAN PENENTUAN KADAR FENOL PADA MINYAK BUAH MERAH (Pandanus conoideus) *Rizki Febriyanti, Tya Muldiyana, Mei Rosiyati	54 – 62
PERBANDINGAN NILAI SPF (SUN PROTECTION FACTOR) PADA SEDIAAN TONER PEMBERSIH WAJAH DARI EKSTRAK AMPAS TEH HIJAU (GREEN TEA) DAN AMPAS TEH HITAM (BLACK TEA) *Hikmatul Maula, Purgiyanti, Kusnadi	63 – 71

STUDI *IN SILICO* SENYAWA HIBRID GABUNGAN PIRAZINAMIDA DENGAN ASAM 4-(2-AMINOTIAZOL-4-IL)BENZOAT

Muhammad Zulqurnain^{1*}, Ana Nurjanah¹, First Ambar Wati²

¹Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Bakti Indonesia, Jalan Kampus Bumi Cempokosari No.40, Kec. Cluring, Kabupaten Banyuwangi, Jawa Timur 68482

²Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya, Ketintang, Kec. Gayungan, Surabaya, Jawa Timur 60231

*E-mail: zulqurnain.chemistry@gmail.com

Riwayat Article

Received: 01 Desember 2024; Received in Revision: 28 February 2024; Accepted: 10 March 2024

Abstract

Currently, TB cases continue to pose a global challenge, with over 10 million new cases each year, and more than 500,000 of them are resistant to TB drugs. Indonesia contributes about 10% of the total global TB cases and ranks second as the country with the highest number of TB cases worldwide. The rise in recurring TB cases is triggered by resistance to TB drugs, necessitating the development of new drugs that are effective, short in treatment duration, and non-vulnerable to *Mycobacterium tuberculosis*. Pyrazinamide is one of the commercial drugs used to treat tuberculosis. The pyrazine ring plays a crucial role in bactericidal activity. Compounds with *N*-substitution of 4-phenylthiazol-2-amine and phenyl extension with substitution of carboxylic acid groups have proven to be effective. In this study, *in silico* analysis was conducted on hybrid compounds that combine pyrazinamide with 4-(2-aminothiazol-4-yl)benzoic acid. The *in silico* study involved research on docking, physicochemical properties, and pharmacokinetic properties. The analysis results indicate that hybrid compounds (**5**) and (**6**) have the potential to inhibit InhA protein and can be considered as oral drug candidates.

Keywords: Tuberculosis, Hybrid Compounds, In Silico Study

Abstrak

Saat ini, kasus TB terus menjadi tantangan global dengan lebih dari 10 juta kasus baru setiap tahun, dan lebih dari 500.000 di antaranya resisten terhadap obat TB. Indonesia menyumbang sekitar 10% dari total kasus TB global dan menempati peringkat kedua sebagai negara dengan jumlah kasus TB tertinggi di dunia. Peningkatan kasus TB kambuh dipicu oleh resistensi terhadap obat TB sehingga memerlukan pengembangan obat baru yang efektif, singkat dalam pengobatan, dan tidak rentan terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Pirazinamida merupakan salah satu obat komersial untuk menangani tuberkulosis. Cincin pirazin memiliki peran penting dalam aktivitas bakterisidal. Senyawa yang mengalami *N*-substitusi dengan 4-feniltiazol-2-amin dan perpanjangan fenil dengan substitusi gugus asam karboksilat telah terbukti memiliki aktivitas yang efektif. Dalam penelitian ini, dilakukan analisis *in silico* terhadap senyawa hibrid yang menggabungkan pirazinamida dengan Asam 4-(2-aminotiazol-4-il)benzoat. Studi *in silico* melibatkan penelitian studi penambatan, sifat fisikokimia, dan sifat farmakokinetik. Hasil analisis menunjukkan bahwa senyawa hibrid (5) dan (6) memiliki potensi sebagai penghambat protein InhA dan dapat dianggap sebagai kandidat obat oral.

Kata kunci: Tuberkulosis, Senyawa hibrid, Studi *in silico*

1. Introduction

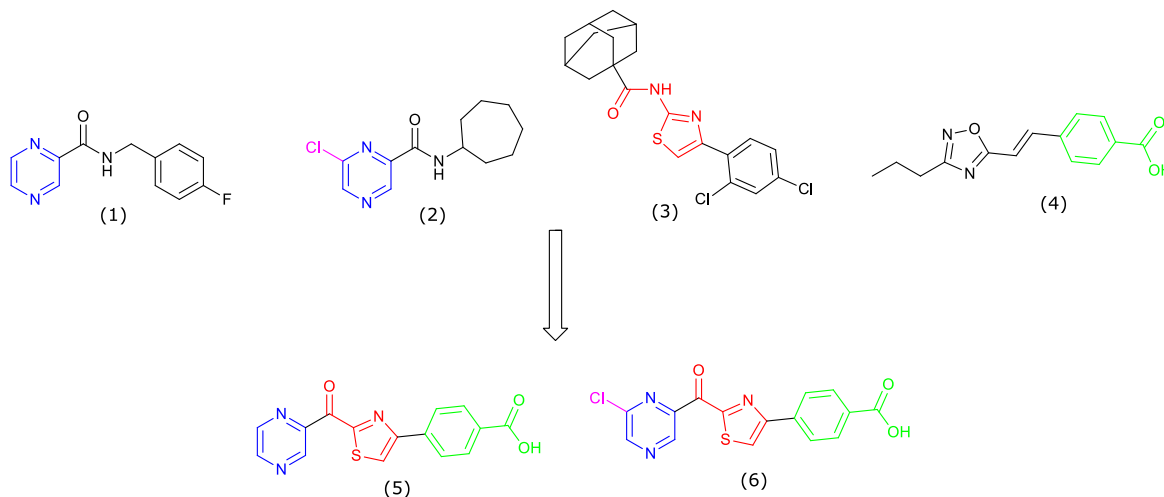
Obat antituberkulosis menjadi semakin penting sejalan dengan permasalahan global yang terus berkembang terkait resistensi obat dan beban penyakit tuberkulosis (TB). Menurut laporan terbaru Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2023, TB tetap menjadi ancaman kesehatan global dengan lebih dari 10 juta kasus baru setiap tahunnya, dan lebih dari 500.000 di antaranya merupakan kasus TB resisten obat. Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki andil kasus TB tertinggi kedua, menyumbang sekitar 10% dari total kasus TB di seluruh dunia (WHO, 2023).

Penelitian terkini menegaskan bahwa meningkatnya resistensi obat TB terhadap terapi konvensional menjadi tantangan utama dalam pengobatan penyakit ini. Studi ini mencatat bahwa

resistensi obat semakin meluas dan menunjukkan perlunya pendekatan inovatif dalam pengembangan obat antituberkulosis untuk mengatasi perkembangan resistensi tersebut (Macêdo et al., 2022). Masalah pengobatan TB selain resistensi obat yaitu durasi pengobatan yang lama dan efek samping yang signifikan dari terapi TB saat ini menjadi kendala utama dalam efektivitas pengobatan (Abdel-Aziz and Abdel-Rahman, 2010; Wu et al., 2019). Oleh karena itu, pengembangan obat dengan profil keamanan yang lebih baik menjadi suatu keharusan untuk meningkatkan tingkat kepatuhan pasien dan hasil klinis yang lebih baik.

Pirazinamida merupakan suatu senyawa aromatik heterosiklik dengan aktivitas bakterisidal terhadap mikobakteria yang berada dalam kondisi semi-dormant (Hosseini et al., 2013). Pirazinamida adalah obat yang esensial dalam mengatasi tuberkulosis. Obat ini memiliki kemampuan yang kuat dalam menghambat pertumbuhan bakteri *M. tuberculosis* dan berperan penting dalam mempercepat proses pengobatan. Dengan keunggulan ini, senyawa-senyawa analog dan turunan dari pirazinamida sedang dikembangkan sebagai bagian dari usaha untuk menciptakan obat anti-tuberkulosis yang lebih efektif (Doležal et al., 2009; Zitko et al., 2012; Semelkova et al., 2015; Zhou, Yang and Huang, 2017; Bouz et al., 2019; Zulqurnain et al., 2020; 2023).

Peran cincin pirazin dalam aktivitas bakterisidal telah terverifikasi melalui sejumlah penelitian. Baik cincin pirazin tanpa substitusi maupun yang mengandung substituen 6-kloro menunjukkan aktivitas yang signifikan (Aijijiyah et al., 2020; Zulqurnain et al., 2020). N-substitusi pada pirazinamida dapat digantikan agar memiliki aktivitas anti TB yang lebih baik (Wati et al., 2020; Zulqurnain et al., 2023). Berdasarkan penelitian sebelumnya N-substitusi dengan 4-feniltiazol-2-amin pada karboksamida dengan cincin adamantan meningkatkan aktivitas anti TB (Alsayed et al., 2020). Selain itu, pada penelitian (Atmaram Upare et al., 2019) perpanjangan fenil dengan substitusi gugus asam karboksilat dalam cincin fenil pada posisi para menunjukkan aktivitas anti TB yang tinggi. Berdasarkan penjelasan tersebut, penelitian ini akan fokus pada analisis *in silico* terkait senyawa hibrid yang menggabungkan pirazinamida dengan Asam 4-(2-aminotiazol-4-il)benzoat yang ditunjukkan pada Gambar 1. Studi *in silico* yang dilakukan meliputi studi penambatan (*study docking*), sifat fisikokimia, dan sifat farmakokinetik.



Gambar 1. Senyawa turunan asam pirazin-2-karboksilat (1); Senyawa turunan asam 6-kloropirazin-2-karboksilat (2); senyawa turunan arilkarboksamida (3); Senyawa turunan (E)-5-stiril-1,2,4-oksadiazole (4); Senyawa hibrid (5) dan (6).

2. Methodology

2.1. Perangkat Penelitian

Penelitian ini menggunakan perangkat laptop ASUS VivoBook X403FA_K403FA, sistem operasi Windows 11 Home Single Language 64-bit, prosesor Intel® Core™ i5-8265U CPU @ 1.60GHz (8CPUs), ~1.8Hz, RAM 8 GB.

2.2. Studi Penambatan

Studi penambatan senyawa hibrid (5) dan (6) dengan reseptor *enoyl-acyl carrier protein(ACP)-reductase* (InhA) yang diperoleh dari RCSB Protein Data Bank (PDB) dengan ID: 4TZK dan diunduh dalam format berkas (.pdb).

2.2.1. Preprasi Ligan dan Protein

Struktur kristal protein dan ligan dipisahkan dari reseptornya menggunakan perangkat lunak AutoDockTools versi 1.5.6. Struktur ligan dan reseptor dipisahkan dalam format (.pdb). Selanjutnya, ligan dan reseptor disiapkan dalam format (.pdbqt). ligan dan reseptor digabungkan dalam grid, dengan penyesuaian gridbox dan gridcenter yang dibentuk dalam format (.gpf). Proses ini diikuti dengan penggabungan kembali ligan dan reseptor dalam proses *docking*. Algoritma genetika dalam proses docking diatur dengan jumlah GA run sebanyak 100 dan diatur dalam format (.dpf).

2.2.2. Validasi Studi Penambatan

Validasi metode penambatan molekul dievaluasi dengan menggunakan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang dihitung dari hasil tumpang tindih ligan (641) setelah menjalani proses docking pada sisi pengikatan reseptor 4TZK, dibandingkan dengan struktur ligan asli (641) dari PDB (x-ray diffraction). Hasil nilai RMSD mencerminkan perbedaan koordinat antara ligan hasil docking dan ligan asli, dan nilai RMSD yang diterima dianggap baik jika kurang dari 2 Å (Hassan et al., 2020).

2.2.3. Penambatan dan Visualisasi Molekul Senyawa Hibrid (4) dan (5)

Proses penambatan molekul pada struktur senyawa hibrid (5) dan (6) dimulai dengan melakukan minimasi energi struktur menggunakan MMFF94 (*Merck Molecular Force Field*) melalui program MarvinSketch 23.10. Setelah senyawa dioptimalkan, dilakukan penambatan molekul dengan menggunakan reseptor 4TZK, dengan pengaturan gridbox yang sama seperti yang digunakan dalam validasi menggunakan AutoDockTools-1.5.6. Pengaturan genetika algoritma ditetapkan dengan menjalankan *number of GA run* 100. Hasil penambatan molekul dianalisis dan disajikan dalam format (.dlg). Pemilihan konformasi ligan didasarkan pada analisis energi bebas ikatan (*binding energy*) terendah. Konformasi yang dipilih kemudian digabungkan dengan reseptor 4TZK dan disusun dalam format (.pdb). Analisis interaksi dan visualisasi dilakukan menggunakan Discovery Studio Visualizer v20.1.0.19295 (Morris and Marguerita Lim-Wilby, 2008; Khan et al., 2020).

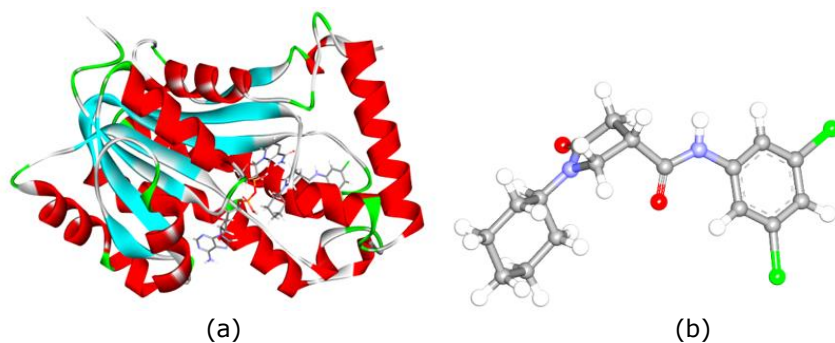
2.3. Fisikokimia dan Farmakokinetik

Studi fisikokimia dan farmakokinetik dilakukan dengan menggunakan SwissADME. Senyawa hibrid (5) dan (6) digambar dengan program MarvinSketch 23.10 untuk mendapatkan format .Smiles, yang kemudian disalin dan disisipkan ke dalam SwissADME untuk dilakukan evaluasi.

3. Results and Discussion

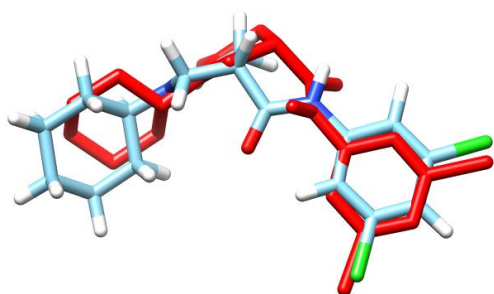
3.1. Hasil Validasi Studi Penambatan

Struktur kristal 4TZK terdiri dari reseptor *enoyl-ACP-reductase* (InhA) dan ligan (3S)-1-sikloheksil-N-(3,5-diklorofenil)-5-oksopirrolidin-3-karboksamida (641) sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. (a) Struktur Kristal PDB ID: 4ZTK, (b) Ligan (3S)-1-sikloheksil-N-(3,5-diklorofenil)-5-oksopirrolidin-3-karboksamida (641)

Proses validasi dilakukan dengan menggunakan gridbox berukuran (40,40,40) dan gridcenter pada koordinat (10.119, 32.37, 60.728). Parameter ini digunakan untuk mengidentifikasi batas-batas bagian protein yang dapat berinteraksi dengan senyawa ligan. Hasil dari tahap validasi ini menunjukkan nilai root mean square deviation (RMSD) sebesar 1.18 Å. Nilai tersebut mengindikasikan tingkat kemiripan antara struktur ligan asli dan struktur ligan yang divalidasi mendekati, sebagaimana terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur ligan asli (641) dan ligan yang divalidasi (641)

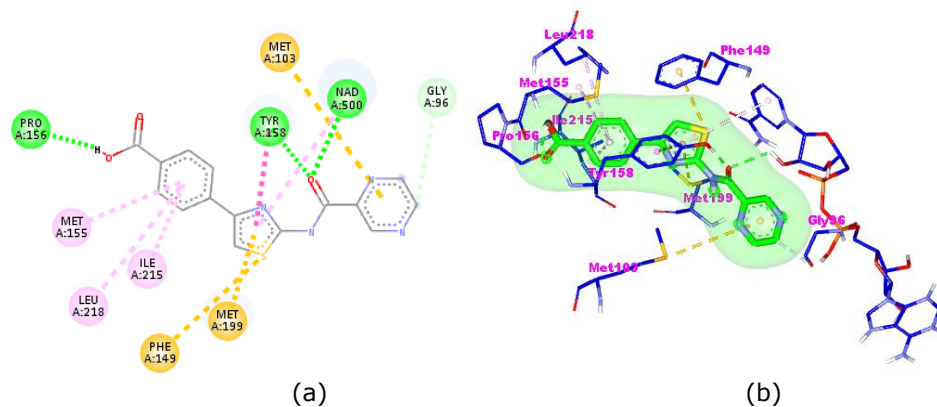
3.2. Hasil Penambatan Senyawa Hibrid (4) dan (5)

Hasil penambatan senyawa hibrid (5) dan (6) terhadap InhA (PDB: 4TZK) sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 1. menunjukkan bahwa senyawa (6) memiliki *binding energy* yang terbaik dengan nilai -10.17 kkal/mol; dibandingkan senyawa (5).

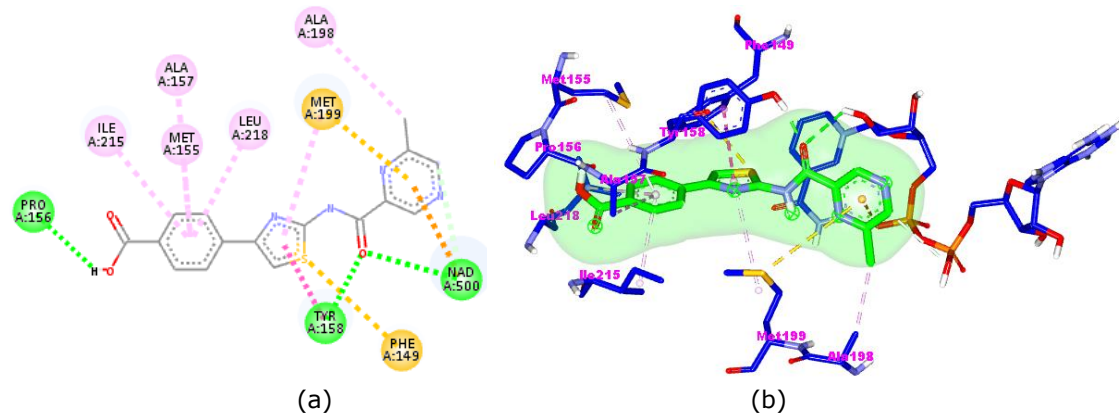
Tabel 1. Hasil Penambatan senyawa hibrid (4) dan (5)

Senyawa	Binding Energy (kcal/mol)	Interaksi
(5)	-9.61	Ikatan-H : PRO A:156, TYR A:158, NAD A:500 GLY A:96 π -S : MET A:103, PHE A:149, MET A:199 π -alkil : MET A:155, ILE A:215, LEU A:218, NAD A:500 π - π : TYR A:158
(6)	-10.17	Ikatan-H : PRO A:156, TYR A:158, NAD A:500 π -S : PHE A:149, MET A:199 π -alkil, alkil : MET A:155, ALA A:157, ALA A:198, MET A:199, ILE A:215, LEU A:218 π - π : TYR A:158 π -anion : NAD A:500
(641)	-10.93	Ikatan-H : TYR A:158, NAD A:500 π -alkil, alkil : MET A:103, MET A:155, ALA A:157, MET A:161, LEU A:207, LEU A:218 π - π : TYR A:158 π - σ : ILE A:215

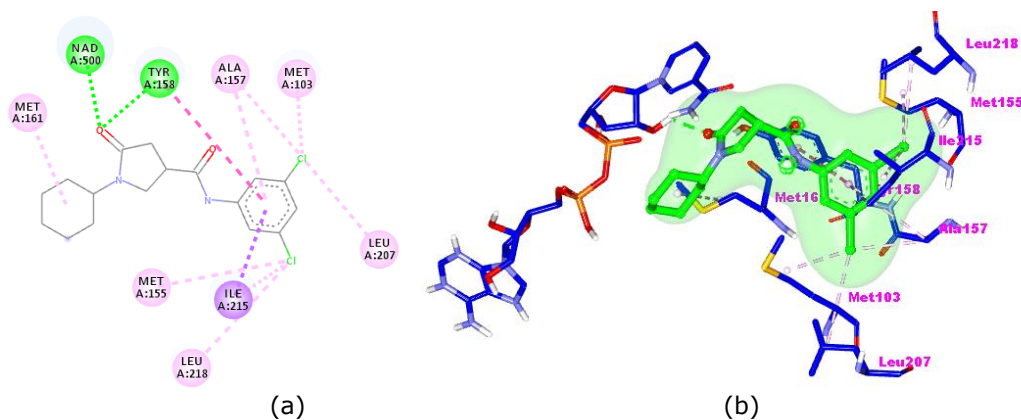
Studi penambatan molekul menunjukkan bahwa molekul (5) dan (6) berinteraksi secara signifikan dengan residu asam amino kunci, seperti TYR A:158 dan NAD A:500 yang interaksinya divisualisasikan dalam bentuk struktur 2D dan 3D yang berturut-turut dapat dilihat pada Gambar 4. dan Gambar 5 (Somagond et al., 2018; Hassan et al., 2020; Angelova et al., 2022; Khan et al., 2023). Visualisasi ini menunjukkan peran karboksamida, khususnya pada atom O dalam karbonil, sebagai akseptor hidrogen yang berinteraksi dengan residu asam amino TYR A:158 pada gugus OH sebagai donor hidrogen dan NAD⁺ pada gugus OH melalui ikatan hidrogen pula. Keberadaan interaksi yang serupa dengan ligan asli (641) dapat diamati pada Gambar 6. Gugus asam 4-(2-aminotiazol-4-il)benzoat dalam senyawa hibrid (5) berinteraksi dengan residu asam amino MET A:155, ILE A:215, LEU A:218, NAD A:500 dan TYR A:158 melalui interaksi hidrofobik sedangkan senyawa hibrid (6) berinteraksi dengan residu asam amino MET A:155, ALA A:157, ALA A:198, MET A:199, ILE A:215, LEU A:218 dan TYR A:158 melalui imteraksi hidrofobik. Keberadaan interaksi hidrofobik ini memperkuat keterikatan molekul dengan reseptor, sehingga dapat memperkecil energi ikatan (*binding energy*) atau mempermudah proses pengikatan dalam reseptor (Jandourek et al., 2017).



Gambar 4. Visualisasi 2D (a) dan 3D (b) senyawa hibrid senyawa (5)



Gambar 5. Visualisasi 2D (a) dan 3D (b) senyawa hibrid senyawa (6)



Gambar 6. Visualisasi 2D (a) dan 3D (b) ligan (641)

3.3. Profil Fisikokimia

Aturan Lipinski digunakan sebagai panduan untuk memproyeksikan kelarutan dan permeabilitas kandidat obat. Prinsip-prinsip aturan menyatakan bahwa secara umum, struktur obat yang efektif tidak boleh memiliki lebih dari 5 donor ikatan hidrogen, tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen, massa molekul kurang dari 500 gram/mol, dan nilai log P kurang dari 5. Hasil studi sifat fisikokimia senyawa hibrid (5) dan (6) menggunakan SwissADME dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil tersebut menunjukkan mematuhi semua kriteria aturan Lipinski, sehingga diperkirakan memiliki karakteristik yang baik sebagai obat oral (Lipinski, 2004).

Tabel 2. Hasil studi sifat fisikokimia senyawa hibrid (5) dan (6)

Senyawa	Massa molekul (g/mol)	Log P	HBA	HBD	Pelanggaran Aturan Lipinski
(5)	326.33	1.49	5	6	0
(6)	360.77	2.22	6	2	0

3.4. Profil Farmakokinetik

Profil farmakokinetik dari senyawa hibrid (5) dan (6) telah dianalisis menggunakan SwissADME. Berdasarkan data dalam Tabel 3., dapat disimpulkan bahwa semua senyawa hibrid menunjukkan kemungkinan yang tinggi untuk mengalami pencernaan yang efisien oleh sistem pencernaan manusia, walaupun tidak dapat diserap melalui blood-brain barrier (BBB). Informasi lebih lanjut dapat ditemukan pada Tabel 4., di mana senyawa hibrid (5) menunjukkan probabilitas yang tinggi untuk menjadi *non-substrat P-gp* dan *non-inhibitor* isoenzim CYP, sedangkan senyawa hibrid (6) memiliki kemungkinan yang sedang.

Tabel 3. Hasil studi profil distribusi senyawa hibrid (5) dan (6)

Senyawa	GI absorption	BBB permeant	Log Kp
(5)	High	No	-7,23
(6)	High	No	-6,75

Tabel 4. Hasil studi profil mekanisme ligan hidrazon dengan isoenzim sitokrom p450

Senyawa	P-gp substrat	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 Inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
(5)	No	No	No	No	No	No
(6)	No	Yes	No	Yes	No	No

4. Conclusion

Hasil penelitian penambatan menunjukkan bahwa:

1. senyawa (6) memiliki *binding energy* yang lebih optimal dibandingkan dengan senyawa (5) yang disebabkan oleh peran karboksamida dalam berinteraksi dengan residu asam amino kunci TYR A:158 dan NAD A:500 melalui ikatan hidrogen.
2. Cincin pirazin, fenil dan tiazol yang berperan dalam berinteraksi dengan residu melalui interaksi hidrofobik untuk memperkuat ikatan dalam reseptor.
3. Hasil studi profil fisikokimia dapat diprediksi bahwa senyawa hibrid (5) dan (6) tidak melanggar aturan Lipinski.
4. Senyawa (5) memiliki farmakokinetik yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa hibrid (6).

References

- Abdel-Aziz, M. and Abdel-Rahman, H.M.A. (2010) Synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 3384–3388.
- Aijijiyah, N.P., Ghulam Fahmi, M.R., Fatmawati, S. and Santoso, M. (2020) Synthesis and molecular docking study of 6-chloropyrazine-2-carboxylic acid derivatives, *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 833, 6–11
- Alsayed, S.S.R., Lun, S., Luna, G., Beh, C.C., Payne, A.D., Foster, N., Bishai, W.R. and Gunosewoyo, H. (2020) Design, synthesis, and biological evaluation of novel arylcarboxamide derivatives as anti-tubercular agents, *RSC Advances*, 10, 7523–7540.
- Angelova, V.T., Pencheva, T., Vassilev, N., K-Yovkova, E., Mihaylova, R., Petrov, B. and Valcheva, V. (2022) Development of New Antimycobacterial Sulfonyl Hydrazones and 4-Methyl-1,2,3-thiadiazole-Based Hydrazone Derivatives, *Antibiotics*, 11, 1–22.
- Atmaram Upare, A., Gadekar, P.K., Sivaramkrishnan, H., Naik, N., Khedkar, V.M., Sarkar, D., Choudhari, A. and Mohana Roopan, S. (2019) Design, synthesis and biological evaluation of (E)-5-styryl-1,2,4-oxadiazoles as anti-tubercular agents, *Bioorganic Chemistry*, 86, 507–512.
- Bouz, G., Semelková, L., Jand'ourek, O., Konečná, K., Paterová, P., Navrátilová, L., Kubíček, V., Kuneš, J., Doležal, M. and Zitko, J. (2019) Derivatives of 3-Aminopyrazine-2-carboxamides: Synthesis, antimicrobial evaluation, and in vitro cytotoxicity, *Molecules*, 24, 1212.
- Doležal, M., Zitko, J., Kešetovičová, D., Kuneš, J. and Svobodová, M. (2009) Substituted N-phenylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and antimycobacterial evaluation, *Molecules*, 14, 4180–4189.
- Hassan, N.W., Saudi, M.N., Abdel-Ghany, Y.S., Ismail, A., Elzahhar, P.A., Sriram, D., Nassra, R., Abdel-Aziz, M.M. and El-Hawash, S.A. (2020) Novel pyrazine based anti-tubercular agents: Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies, *Bioorganic Chemistry*, 96, 103610.
- Hosseini, S., Monajjemi, M., Rajaeian, E. and Haghgu, M. (2013) A Computational Study of Cytotoxicity of Substituted Amides of Pyrazine-2-carboxylic acids Using QSAR and DFT Based Molecular Surface Electrostatic Potential. 12, 745–750.
- Jandourek, O., Tauchman, M., Paterova, P., Konecna, K., Navratilova, L., Kubicek, V., Holas, O., Zitko, J. and Dolezal, M. (2017) Synthesis of novel pyrazinamide derivatives based on 3-chloropyrazine-2-carboxamide and their antimicrobial evaluation, *Molecules*, 22, 223.
- Khan, M.Z., Azad, A.K., Jan, S., Safdar, M., Bibi, S., Majid, A.M.S.A., Albadrani, G.M., Nouh, N.A.T., Abdulhakim, J.A. and Abdel-Daim, M.M. (2023) An Experimental and Computational Analysis of Plant Compounds from Whole *Urtica dioica* L. Plant's Essential Oil for Antioxidant and Antibacterial Activities, *Metabolites*, 13, 502.
- Khan, S.U., Ahemad, N., Chuah, L.-H., Naidu, R. and Htar, T.T. (2020) Illustrated step by step

- protocol to perform molecular docking: Human estrogen receptor complex with 4-hydroxytamoxifen as a case study, *Progress in Drug Discovery & Biomedical Science*, 3, 1-21.
- Lipinski, C.A., 2004. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1, 337–341.
- Macêdo, D.C. dos S., Cavalcanti, I.D.L., Medeiros, S.M. de F.R. dos S., Souza, J.B. de, Lira Nogueira, M.C. de B. and Cavalcanti, I.M.F. (2022) Nanotechnology and tuberculosis: An old disease with new treatment strategies, *Tuberculosis*, 135, 102208.
- Morris, G.M. and Marguerita Lim-Wilby, (2008) Molecular Docking, *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*, 443, 365–382.
- Semelkova, L., Konecna, K., Paterova, P., Kubicek, V., Kunes, J., Novakova, L., Marek, J., Naesens, L., Pesko, M., Kralova, K., Dolezal, M. and Zitko, J. (2015) Synthesis and biological evaluation of N-alkyl-3-(alkylamino)-pyrazine-2-carboxamides, *Molecules*, 20, 8687–8711.
- Somagond, S.M., Kamble, R.R., Kattimani, P.P., Shaikh, S.K.J., Dixit, S.R., Joshi, S.D. and Devarajegowda, H.C. (2018) Design, Docking, and Synthesis of Quinoline-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ones as Potent Anticancer and Antitubercular Agents, *ChemistrySelect*, 3, 2004–2016.
- Wati, F.A., Adyarini, P.U., Fatmawati, S. and Santoso, M. (2020) Synthesis of pyrazinamide analogues and their antitubercular bioactivity, *Medicinal Chemistry Research*, 29, 2157–2163
- WHO, 2023. WHO | *Global tuberculosis report 2023*. [online] Geneva. Available at: <https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/> [Accessed 27 November 2023].
- Wu, S., Lan, L., Jiang, J., Ding, X., Ho, C.M., Lou, Y. and Fan, G. (2019) Simultaneous determination of the potent anti-tuberculosis regimen—Pyrazinamide, ethambutol, protonamide, clofazimine in beagle dog plasma using LC–MS/MS method coupled with 96-well format plate, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 168, 44–54.
- Zhou, S., Yang, S. and Huang, G. (2017) Design, synthesis and biological activity of pyrazinamide derivatives for anti-Myco**a**cterium tuberculosis. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32, 1183–1186.
- Zitko, J., Jampilek, J., Dobrovolný, L., Svobodova, M., Kuneš, J. and Doležal, M. (2012) Synthesis and antimycobacterial evaluation of N-substituted 3-aminopyrazine-2,5-dicarbonitriles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22, 1598–1601.
- Zulqurnain, M., Aijijiyah, N.P., Wati, F.A., Fadlan, A., Azminah, A. and Santoso, M. (2023) Synthesis, Mycobacterium tuberculosis H37Rv inhibitory activity, and molecular docking study of pyrazinamide analogs, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 13,170–177.
- Zulqurnain, M., Ghulam Fahmi, M.R., Fadlan, A. and Santoso, M. (2020) Synthesis and molecular docking study of pyrazine-2-carboxylic acid derivatives, *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 833, 6.