

## Potenciales candidatos antimaláricos y antiplasmodiales de origen natural y sintético

Ana María Mesa-Vanegas

Universidad de Antioquia, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Instituto de Biología, Calle 67 # 53-108, A.A 1226, Medellín, Colombia.

\* Correo electrónico: amaria.mesa@udea.edu.co.

Recibido para evaluación: 15 de diciembre de 2017

Aceptado para publicación: 1 de junio de 2018

### RESUMEN

La malaria es la enfermedad parasitaria más grave y extendida que enfrenta la humanidad, debido a su prevalencia, virulencia y al desarrollo de cepas resistentes a los medicamentos de uso común como la cloroquina. La falta de nuevos medicamentos asequibles son los factores limitantes en la lucha contra la malaria, por lo que hay una necesidad continua de investigación para nuevas clases de agentes antimaláricos. Una generación de moléculas activas contra *Plasmodium* basadas en el mecanismo de biocrystalización del grupo hemo o en procesos metabólicos que ocurren en el parásito con los medicamentos de uso actual están siendo sintetizados y actualmente se encuentran en procesos de estudios *in vitro*, *in vivo* y estudios clínicos fase I y fase II. Esta revisión realiza una clasificación de los nuevos antimaláricos potenciales y sus modos de acción reportados en las últimas dos décadas con el fin de proporcionar una mirada al progreso significativo en el desarrollo de nuevos medicamentos antimaláricos.

*Palabras clave:* Malaria, *Plasmodium*, antimalárico, quimioterapia, resistencia.

## SUMMARY

### Potential antiplasmodial and antimalarial agents of natural and synthetic origin

Malaria is the most serious and widespread parasitic disease facing humanity, due to its prevalence, virulence and the development of strains resistant to commonly used drugs such as chloroquine. The lack of affordable new drugs are the limiting factors in the fight against malaria, so there is a continuing need for research for new classes of antimalarial agents. A generation of active molecules against *Plasmodium* based on the mechanism of biocrystallization of the heme group and / or on metabolic processes that occur in the parasite with the medicines of current use are being synthesized and are currently in processes of in vitro, in vivo and phase I and phase II clinical studies. This review makes a classification of the new potential antimalarial and their possible modes of action reported in the last two decades in order to provide a look at the most significant progress in the development of new antimalarial drugs.

*Key words:* Malaria, *Plasmodium*, antimalarial, chemotherapy, resistance.

## INTRODUCCIÓN

La malaria es uno de los problemas de salud más graves en muchas partes del mundo, particularmente en África y América Latina porque son las regiones con más altos índices de mortalidad [1]. Esta enfermedad es causada por un parásito de género *Plasmodium*, transmitido a los seres humanos por la picadura del mosquito hembra del género *Anopheles*, que se reproduce en regiones que combinan calor, humedad y vegetación [2]. Datos recientes, estiman que la malaria está presente en 97 países y se calcula que 3200 millones de personas están en riesgo de contraer la enfermedad [3]. En el 2015 se reportaron 214 millones de casos de malaria, ocasionando la muerte de 438.000 personas, en su mayoría niños menores de 5 años; África reportó la mayoría de los casos [4]. Una de las alternativas para el control de la morbimortalidad por malaria es la quimioterapia, sin embargo, se están presentando cepas de *Plasmodium* resistentes a los principales tratamientos, falla terapéutica, además de un escaso acceso a los medicamentos, entre otros, lo anterior aumenta el riesgo, y a la vez complica su prevención y tratamiento [5].

Actualmente, hay descubrimientos de nuevos blancos moleculares para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades como la malaria, también mediante el secuenciamiento del genoma y el proteoma de *Plasmodium*, lo que ha permitido

postular nuevos modelos para el diseño de fármacos, además del desarrollo de la química combinatoria y el uso de la síntesis total de pequeñas moléculas; las cuales deben pasar por un proceso inicial de evaluación *in vitro* mediante técnicas que determinan la concentración a la cual se inhibe en un 50% el crecimiento del parásito ( $IC_{50}$ ) [6-7]. Una generación de moléculas activas contra *Plasmodium falciparum* basadas en los mecanismos de acción de los medicamentos de uso actual como la cloroquina o en procesos metabólicos que ocurren en el patógeno están siendo sintetizadas, sin embargo, aunque se han descubierto y diseñado muchas moléculas con un potencial capaz de inhibir el crecimiento del parásito en cultivo *in vitro* y en modelos murinos, algunos son descartados por efectos tóxicos, resistencia por parte del patógeno, poca solubilidad y biodisponibilidad [8-11], por lo cual, aún se debe continuar en la búsqueda de nuevos antimaláricos efectivos y de bajo costo que permitan su uso combinado con otros medicamentos y así evitar el desarrollo de la resistencia del patógeno a los diferentes fármacos [12].

En la presente revisión se muestran las estrategias de diseño y desarrollo de nuevos fármacos obtenidos de plantas y de origen sintético basados en los blancos terapéuticos más estudiados, las cuales fueron consultadas en varias bases de datos (Science Direct, PUBMED, SciELO consultadas en agosto de 2017), libros especializados y demás reportes bibliográficos relacionados con estudios de actividad antiplasmodial y anti-malárica de compuestos activos sobre *Plasmodium*, lo que ha llevado a la identificación de una serie de posibles nuevos compuestos antimaláricos.

### **Moléculas basadas en el núcleo quinolínico**

La quimioterapia ha sido posible gracias al descubrimiento de compuestos a partir de las plantas. Un alcaloide que ha jugado un papel importante y esencial en la medicina por cientos de años es la quinina, su química ha fascinado a muchos investigadores y ha motivado cambios en la química orgánica, síntesis enantioselectiva y en la química industrial moderna. La quinina se convirtió en un compuesto líder para el tratamiento de la malaria y ha sido empleado como modelo para realizar nuevos agentes antimaláricos por vía sintética con el núcleo quinolínico, como lo son: cloroquina (CQ), amodiaquina (AQ), mefloquina (MQ) y primaquina (PQ) [13].

Una nueva clase de análogos de la cloroquina con cadena lateral modificada están siendo sintetizados, Krogstad *et al.* en 1998 [14] sintetizaron una molécula denominada AQ-13 similar a la CQ con la diferencia del grupo metil en el carbono C-10. Esta molécula presentó una potente actividad con valores de concentración inhibitoria ( $IC_{50}$ ) entre 5-15 nM, sobre el cultivo *in vitro* de *P. falciparum* y un mecanismo de inhibición de la polimerización del grupo hemo, sin embargo, se halló resistencia similar a la CQ, estudios clínicos fase I exhiben farmacocinéticas y toxicidades levemente diferentes a la CQ [15]. La amodiaquina es un fármaco efectivo, pero, en dosis superiores presenta efectos hepatotóxicos causando agranulocitosis, por lo que actualmente se están presentando desarrollos en el diseño y síntesis de moléculas basadas en

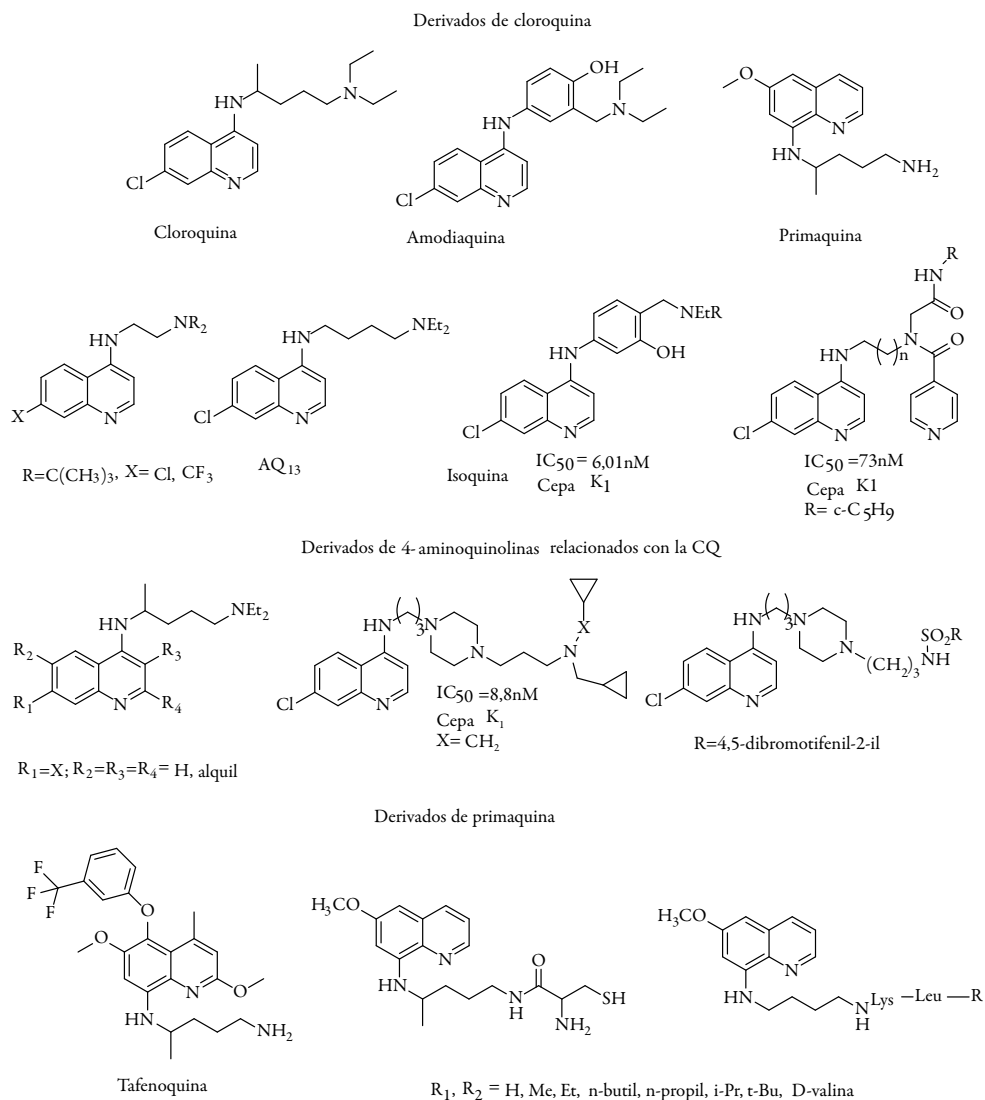
las 4-aminoquinolinas [16]. Un análogo similar a la amodiaquina fue diseñado bajo la comprensión del mecanismo de toxicidad de este fármaco. O'Neill *et al.* [17] realizaron estudios regioisoméricos de la amodiaquina e intercambiaron las posiciones de los grupos hidroxilo y el grupo amino, generando una nueva molécula llamada isoquina y otra N-t-butil-isoquina que son bastante activas y no generan hepatotoxicidad. Basados en las estructuras de la AQ y PQ se han derivado análogos estructurales conservando el grupo halogenuro en la posición C-7 del anillo, la cadena alquílica y la amina terciaria, todos estos derivados han presentado inhibición sobre el patógeno con similar modo de acción a la AQ y PQ.

La tafenoquina es otro compuesto que se encuentra en etapas avanzadas de desarrollo clínico, presenta un índice terapéutico más extenso que la primaquina y una eliminación mucho más lenta, pero su función terapéutica aún no se ha establecido [18]. Al mismo tiempo, el desarrollo de 2-terc-butilprimaquina ha proporcionado la primera 8-aminoquinolina completamente libre de toxicidad de metahemoglobina y actualmente se encuentra en desarrollo preclínico. De todos los análogos de la primaquina, las 4-alkil-5-alcóxi, 4-metil-5-fenoxi y 2-terc-butil-primaquina presentan una actividad curativa, toxicidad reducida y con una mayor promesa terapéutica (ver figura 1) [19].

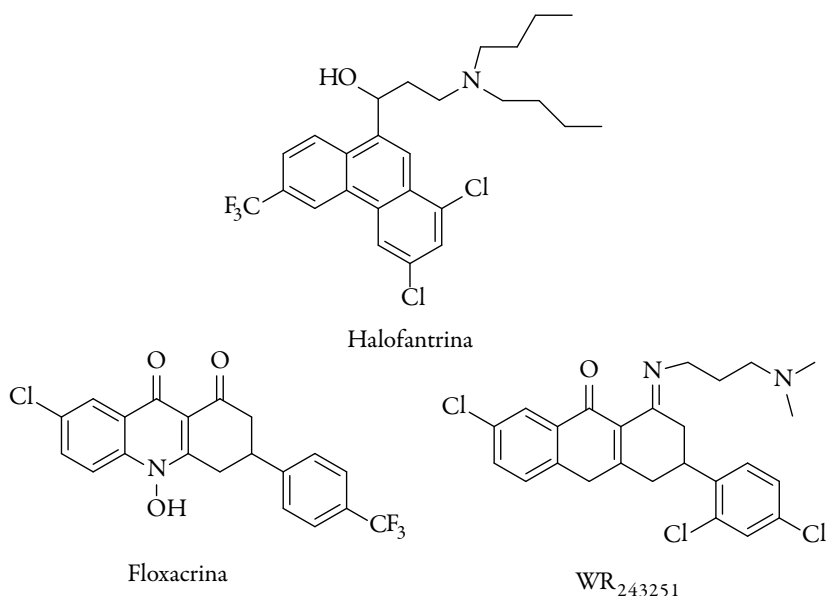
Por otro lado, es estudiada una serie de complejos de rutenio-p-areno-cloroquina  $[\text{RuCl}_2(\text{CQ})_2]$  activos frente a cepas de *P. falciparum* resistentes a CQ con actividad antiplasmodial; este tipo de moléculas se evalúan en cuanto a su lipofilia, basicidad, coeficientes de reparto, valores de pKa, habilidad de inhibir la formación del grupo hemo en interfaces agua/n-octanol con la finalidad de predecir la superior acción antiplasmodial contra patógenos resistentes, los resultados indican tendencias interesantes como que la actividad antiplasmodial está relacionada con un equilibrio de los efectos asociados con la lipofilia, basicidad, y los detalles estructurales de los compuestos estudiados [20].

En lo que respecta a la basicidad de los antimaláricos, en diversos estudios se ha determinado que la halofantrina y sus derivados presentan un “efecto básico débil”; por lo que este tipo de principios activos tienen propiedades básicas, y se concentran en la vacuola digestiva ácida, y al tener una forma protonada no pueden atravesar nuevamente la membrana, generando toxicidad para el patógeno, pero también cardiotoxicidad en pacientes tratados. Un derivado de la halofantrina (el N-desbutilhalofantrina) es conocido como un metabolito activo de este medicamento, en el que se pudo eliminar el efecto secundario de cardiotoxicidad, sin alterar su actividad antimalárica, siendo la N-desbutilhalofantrina mucho más activa *in vitro* que la lumefantrina [21]. Otro ejemplo es la dihidroacridindiona WR243251 (derivado de la floxacrina), el cual fue desarrollado a partir del compuesto líder mepacrina [22], poco se conoce de este compuesto, en estudios *in vivo* presentó una actividad significativa contra cepas de *P. falciparum* resistentes a CQ en monos *Aotus*, además de que inhibió el desarrollo de esporozoítos de *P. vivax* en mosquitos; también se ha demostrado que este principio

activo inhibe la biocrystalización del grupo hemo, pero esto solo no representa claramente el mecanismo de su actividad, dado que se ha evidenciado que inhibe la respiración celular del patógeno. Estas moléculas son promisorias para ser candidatas antimaláricas y actualmente están en estudios de modelos *in vivo*. Sin embargo, el futuro potencial de esta clase de compuestos puede cuestionarse por su aparente resistencia cruzada con la CQ, lo que limita la continuidad en los estudios clínicos fase I (ver figura 2) [23].



**Figura 1.** Derivados de cloroquina, amodiaquina y primaquina.



**Figura 2.** Inhibidores del grupo hemo.

### Compuestos tipo trioxanos

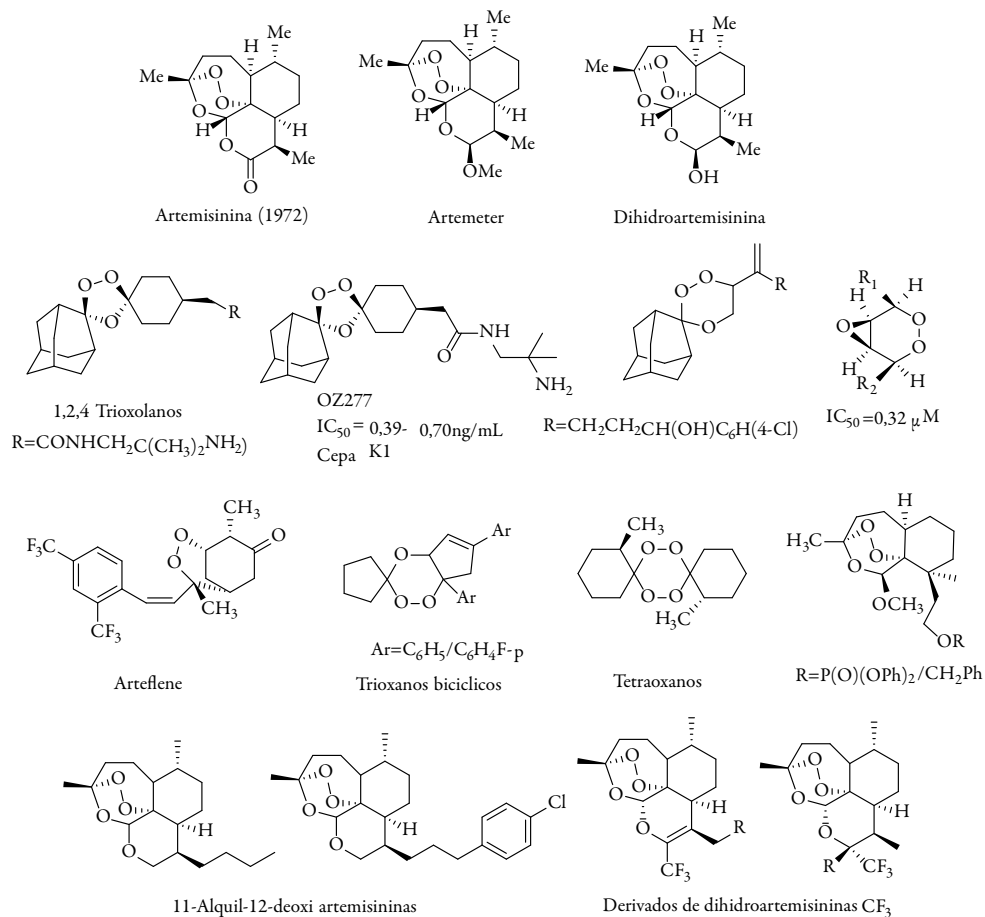
El descubrimiento y desarrollo de la artemisinina a partir de la planta *Artemisia annua* (Asteraceae), una hierba china conocida popularmente en este país como Qing hao y empleada por la medicina tradicional por más de 2000 años para el tratamiento de fiebres es nueva clase de antimaláricos, tiene la estructura de una sesquiterpenolactona tipo trioxano con un puente endoperóxido, así se le confiere su actividad biológica, aunque es poco soluble en agua. Debido a la naturaleza altamente lipofílica y pobre solubilidad, la artemisinina presenta la desventaja de una pobre vida media en plasma, por lo que es muy probable que no se consiga eliminar el patógeno de forma completa en el organismo, de ahí la necesidad de tratamientos prolongados con este fármaco [13-24]. Por la estructura con un peróxido cíclico tipo trioxano se han sintetizado derivados basados en este modelo con rápida acción, más potentes, económicos y sin presentar casos clínicos de resistencia comparados con otros fármacos antimaláricos. Estos son compuestos prometedores, pero tienen una vida media corta por hidrolizarse rápidamente generando sustancias tóxicas [25-26]. Específicamente, el compuesto OZ277, que actualmente es la molécula líder como antimalárico con un mecanismo de acción similar al de las artemisininas, presenta ventajas como su fácil y económico proceso de síntesis, mejor biodisponibilidad y un reporte de eficacia *in vivo* del 99,9% de actividad a 30 mg/kg (oral) [27-28].

Otros estudios han tratado, aprovechando las ventajas farmacológicas, de combinar a partir de las denominadas trioxaquinas de los peróxidos con las 4-aminoquinolinas; los residuos 4-aminoquinolínicos deberían facilitar el transporte a la vacuola alimenticia, donde el FeII-Hemo liberado durante la digestión de la hemoglobina activa la unidad trioxano. La trioxaquinolina más activa sintetizada hasta el momento es la DU-1102, una molécula altamente eficiente contra cepas de *P. falciparum* resistentes a la CQ, posiblemente, como consecuencia de su modo de acción inespecífico; además algunos de los peróxidos mencionados exhiben actividades farmacológicas adicionales [29]. Se han sintetizado también dímeros de artemisinina como unidad central. El compuesto dimérico (ver figura 2) exhibe un valor de concentración efectiva de  $CE_{50} = 1,3$  nM contra *P. falciparum in vitro*, mientras que artemisinina presenta un  $CE_{50} = 9,7$  nM, en las mismas condiciones [30]. La simplificación del núcleo de artemisinina lleva a 3-ariltrioxanos sintéticos.

En una aplicación oral a un modelo murino, el compuesto fue dos veces más activo que la artemisinina en 48 horas. Basándose en la hipótesis de que el mecanismo de acción de las artemisininas depende de la generación de radicales libres por ruptura del puente endoperóxido, puede asumirse que otros peróxidos no relacionados estructuralmente con artemisinina, también pueden exhibir actividad antiplasmodial [31]. Otro tipo de modelos diméricos se basa en una serie de híbridos de artemisininas-vinil sulfonas con actividad potencial y capacidad de inhibición de la falcipaina 2, actúan sobre la vacuola digestiva mediante una activación del puente endoperóxido, estas son sintetizadas y evaluadas sobre cepas resistentes W2 de *Plasmodium falciparum* en un rango de concentración nanomolar (ver figura 3) [32].

### **Moléculas catiónicas y quelantes de hierro**

Otro tipo de compuestos activos son las moléculas catiónicas, con el nombre de G25 y T3; sales de 2-aminopiridinium, amidinas y guanidinas, han obtenido inhibiciones de crecimiento en 50% de parásitos con dosis muy inferiores ( $IC_{50}=0,65$  nM) a las empleadas normalmente con los medicamentos ya mencionados; estos actúan en el metabolismo de fosfolípidos inhibiendo la producción de colina que es indispensable en la síntesis y el desarrollo del patógeno, sin embargo, presentan una muy baja biodisponibilidad, dado que se degradan fácilmente en los fluidos corporales [33-34].

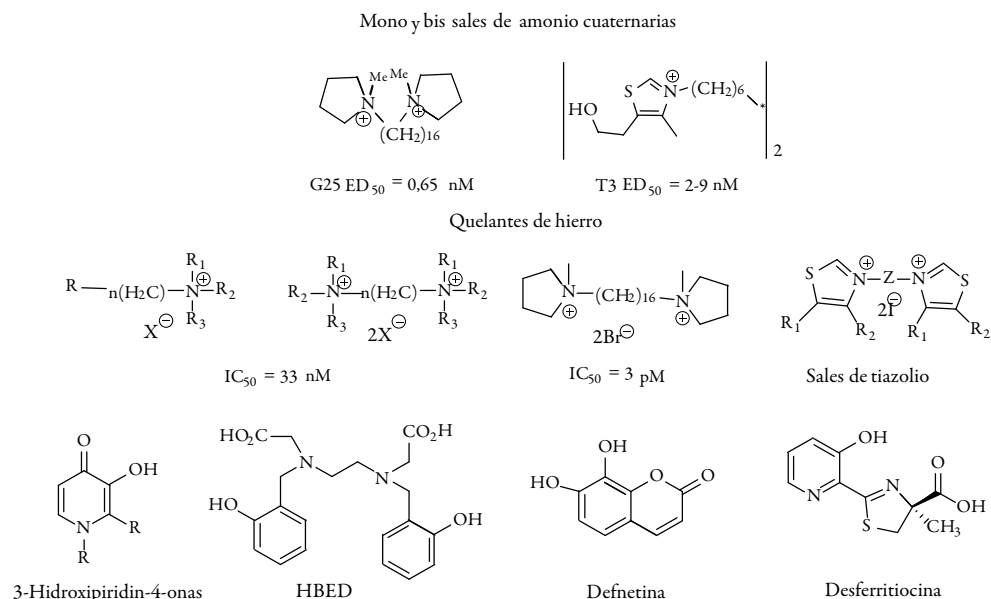


**Figura 3.** Derivados de artemisininas, trioxanos y peróxidos.

Estas moléculas se han ensayado en monos infectados con malaria los cuales se curan y son menos tóxicos; el G25 por otro lado, también ha mostrado su efectividad en ratones infectados con *Plasmodium berghei* que habían desarrollado resistencia a los antimaláricos, tanto en pruebas de laboratorio como en animales. Es por esto que nuevas moléculas amido bicíclicas y ésteres de ácidos dialquilamino fueron sintetizados y apenas están siendo investigadas como antimaláricos, actualmente, se hacen estudios de relaciones estructura-actividad donde se discutieron con más de 200 derivados [35]. En particular, los compuestos de tipo éster mostraron buena actividad antiplasmodial, uno de ellos se puso a prueba *in vivo* contra *P. berghei* con resultados prometedores, aunque el objetivo y el mecanismo de acción de estos compuestos aún se desconoce. Además, se ha logrado una clara mejora en sus propiedades antiplasmodiales [36].



Varios 4-aminobiciclos [2.2.2] octilfitalato  $\omega$ -ésteres de ácidos dialquilamino se han diseñado, y tienen actividad contra la polifarmacorresistente cepa K1 del *P. falciparum* y *Trypanosoma brucei rhodesiense* (STIB 900). La actividad biológica fue influenciada por la relación de la configuración en la posición 2 del anillo, por la longitud de la cadena y la sustitución de aminoácidos. Los ésteres fueron tan activos como la cloroquina, sin embargo, uno de ellos exhibe la más alta actividad y selectividad antiplasmodial de todos los derivados del biciclo-octano preparados y hasta ahora reportados (ver figura 4) [37].



**Figura 4.** Sales de amonio cuaternarias y quelantes de hierro.

### Inhibidores de proteasas y moléculas peptídicas

Otras moléculas exploradas con actividad antiprotozoaria son DB-75 y DB-289 (2,5-bis(4-amidinofenil) furanos) las cuales son agentes tripanocidas, químicamente son diamidinas aromáticas que originalmente se desarrollaron como estructuras análogas de la pentamidina que es antitripanosomal, estos compuestos presentaron actividad contra *P. falciparum*. Otro caso es el compuesto PB-93 empleado como agente antitumoral, este inhibe la proteína farnesiltransferasa y el cual se ha determinado que es clave para la supervivencia de *P. falciparum* [38-41]. La farnesiltransferasa es una proteína heterodimérica que cataliza la transferencia de un residuo farnesil desde farnesilpirofosfato hacia una cisteína de una cadena lateral cercana al extremo carboxi-terminal de algunas proteínas. En los últimos años se desarrollaron inhibidores de farnesiltransferasa como potenciales fármacos en terapias anticáncer y como posibles

antimaláricos (ver figura 4) [42-43]. Por otra parte, la síntesis y evaluación biológica de una nueva clase de inhibidores de Falcipain-2 (FP-2) peptidomiméticos I que son una familia papaína-(C1A) cisteína proteasa, juegan un papel importante en el ciclo de vida del patógeno por ser degradantes de las proteínas del eritrocito y que contienen fracciones de esteres vinílicos con alto potencial ( $R_1 = \text{Ven}$ ,  $\text{CONMe}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$  para  $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{H}$ ;  $R_1 = \text{NC}$ ,  $R = \text{H}$ ).

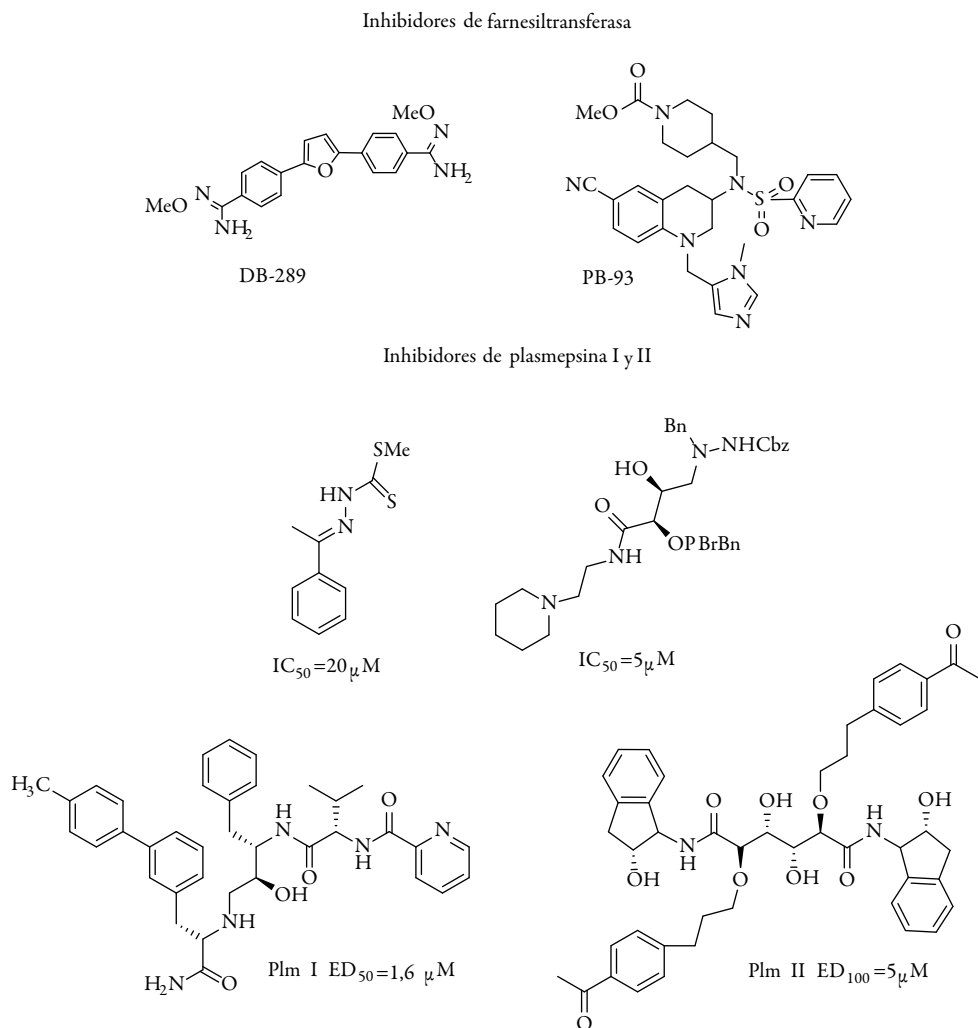
El perfil de reactividad de vinilo éster I ( $R = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) demostró ser muy potente y selectivo inhibidor de falcipain-2 [44-45]. Otros compuestos como los ciclodepsipéptidos mostraron una interesante gama de actividad biológica. Los miembros de esta nueva clase de potenciales fármacos tienen una característica común de ciclodepsipéptidos, además, se basan en las interacciones con distintos compartimentos celulares y vías de transducción de señales. Algunos ciclodepsipéptidos están siendo evaluados en estudios clínicos y, actualmente, se utilizan en la terapia del cáncer, generalmente en combinación con otros fármacos citotóxicos [46].

Una serie de derivados de la neocriptoleptina como los cloro-amino-alquilamino-sustituidos (5-metil-5H-indolo [2,3-b] quinolina) fueron sintetizados y evaluados como agentes antiplasmodiales. Esta evaluación también incluyó la citotoxicidad en células MRC5; la inhibición de la formación de la  $\beta$ -hematina, y las interacciones de ADN y la introducción de cadenas amino-alquilamino aumento sustancialmente la actividad antiplasmodial de la neocriptoleptina. Las formas más eficientes de estos compuestos mostraron actividades antiplasmodiales en el rango nanomolar. La degradación de la hemoglobina en la vacuola alimenticia del patógeno se cataliza en forma dirigida por una serie de proteasas, las cuales están parcialmente caracterizadas y disponibles como proteínas recombinantes. La ruptura inicial de la hemoglobina está mediada por las proteasas aspárticas plasmepsina I, II y IV. Nuevos inhibidores de proteasas están siendo diseñados, como el N1, N1-dietil-N4-(5-metil-5H-indolo [2,3-b] Hidroxi-8-il) pentano-1,4-diamina (I) el cual mostró una  $\text{IC}_{50}$  de 0,01 mM y un índice de selectividad de 1800 (ver figura 5) [47].

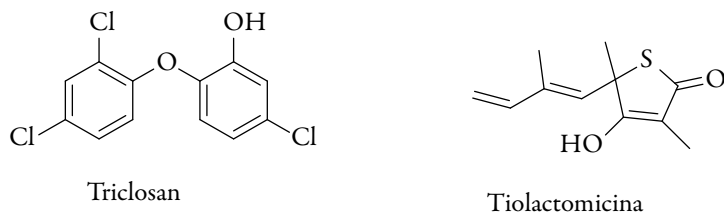
### **Inhibidores de la síntesis de ácidos grasos**

En los parásitos de *Plasmodium* ha sido demostrada la existencia de un sistema de biosíntesis de los ácidos grasos tipo II. En este caso, las enzimas individuales están localizadas en el interior del apicoplasto y son similares a las involucradas en la síntesis de isoprenoides. El antibiótico natural tiolactomicina inhibe las enzimas Fab B, Fab F y Fab H, las cuales catalizan las distintas etapas de condensación en la síntesis de ácidos grasos en *P. falciparum*. El compuesto es activo *in vivo* contra el crecimiento de *P. falciparum* ( $\text{CE}_{50} = 50 \mu\text{M}$ ). A su vez, el triclosan es significativamente más activo que la tiolactomicina frente a *P. falciparum*; este es un inhibidor de la trans-2-enoil-ACP-reductasa, Fab I ( $\text{CE}_{50} = 1 \mu\text{M}$ ). Además, se demostró su eficacia < 90% en ratones

infectados con *P. berghei*. Los correspondientes valores de  $CE_{50}$  y  $LD_{90}$ , tras inyecciones subcutáneas, fueron 3 y 30 mg/kg respectivamente (ver figura 6). Se testaron varios derivados de triclosán en cuanto a su actividad antimalárica, sin embargo, como presenta actividad frente a un amplio espectro de bacterias, se utiliza como conservante en varios productos de uso doméstico, pero no se aconseja su uso para el tratamiento por vía oral [48].



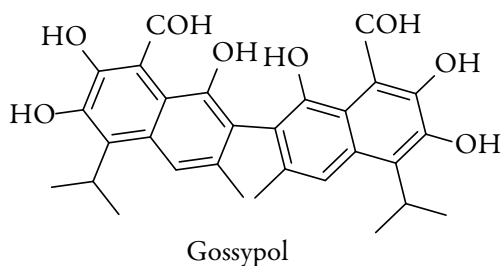
**Figura 5.** Inhibidores de plasmepsina y farnesiltransferasa DB-289, PB-93, PlmI y PlmII.



**Figura 6.** Inhibidores de la síntesis de ácidos grasos.

### Inhibidores de la glicólisis

El ciclo funcional del ácido cítrico está ausente en los parásitos de la malaria, por lo tanto, su energía metabólica depende mayoritariamente de la glicólisis anaerobia. El NAD<sup>+</sup> debe ser regenerado por reducción de piruvato a lactato. La enzima lactato deshidrogenasa de *P. falciparum* ha sido producida como una proteína recombinante, y se ha hecho un análisis cristalográfico de alta resolución de ella. Se está utilizando una combinación de métodos de evaluación biológica de alto rendimiento y diferentes técnicas de diseño racional con el fin de identificar inhibidores específicos que no afecten esta enzima en humanos (ver figura 7) [49-50].



**Figura 7.** Polifenoles inhibidores de glicólisis.

Sin embargo, a pesar de ser un blanco específico en el patógeno y que todas estas nuevas moléculas han presentado una capacidad de inhibir el crecimiento del parásito en cultivo *in vitro*, varias de ellas son descartadas por sus efectos tóxicos, resistencia del parásito, pobre solubilidad y biodisponibilidad, por lo que aún se debe continuar la búsqueda de nuevos antimaláricos que permitan su uso combinado con otros medicamentos para así evitar el desarrollo de la resistencia del patógeno [51].

### Moléculas híbridas

Una tendencia que está tomando fuerza en la actualidad en el diseño de nuevos agentes antimaláricos son las moléculas híbridas, las cuales están basadas estructuralmente en la unión de farmacóforos con procedimientos sintéticos de bajo costo y bajo potencial para el desarrollo de la resistencia [52]. Actualmente las moléculas híbridas son

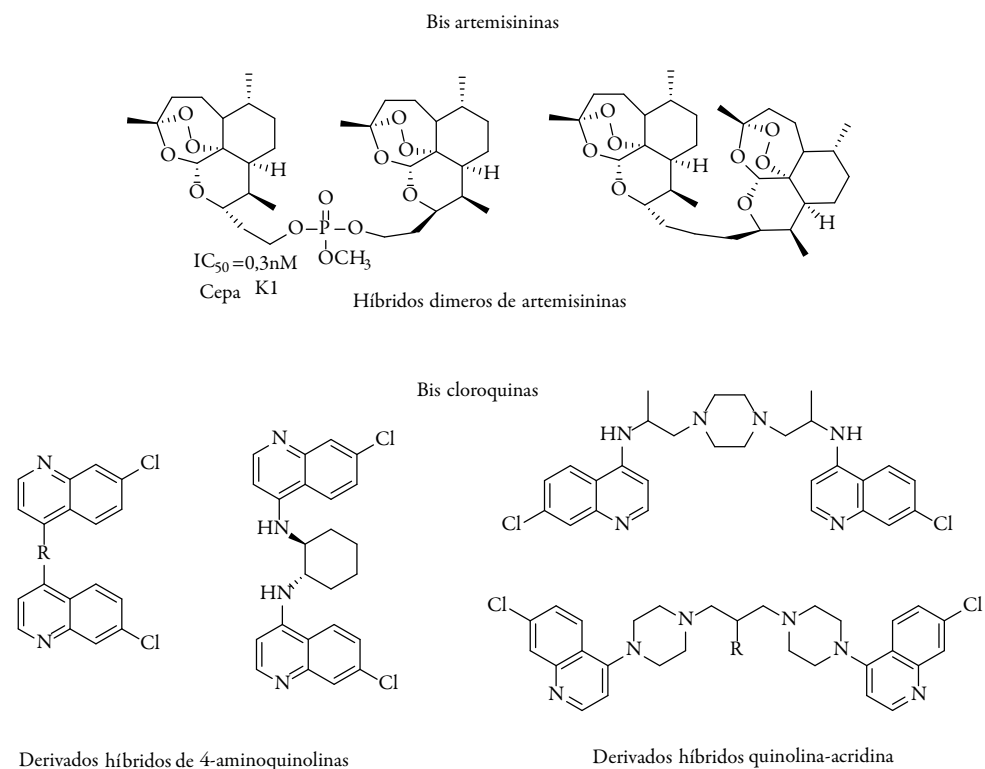
consideradas como un nicho en el diseño racional de fármacos; dichas moléculas se definen como entidades químicas con dos (o más) dominios estructurales que presentan diferentes funciones biológicas (estructura química también es una denominación, pero se prefiere el término de híbridos), en la cual la doble actividad indica que una molécula híbrida actúa como dos farmacóforos distintos [53]. Ambas entidades de la molécula híbrida no necesariamente actúan sobre el mismo blanco biológico. La estrategia de una molécula híbrida mejora la actividad biológica en un fragmento de la molécula, lo cual se da mediante la adición de funciones químicas capaces de interactuar con las regiones adyacentes de la molécula activa cuando la proteína destino se desconoce. El fragmento de auto-ensamblaje consiste en permitir que dos o tres fragmentos con funcionalidades diferentes o semejantes puedan reaccionar en el sitio de destino para generar *in situ* enlaces covalentes con distintos blancos.

En esta dirección se ha diseñado mediante metodologías de síntesis una nueva molécula híbrida entre dos potentes antimaláricos, la artemisinina y la quinina (artemisinina-quinina). Resultados con esta molécula híbrida mostraron una mejor actividad ( $IC_{50}=8,95$  nM) en comparación con las moléculas individuales de artemisinina ( $IC_{50}=49,4$  nM), quinina ( $IC_{50}=149$  nM) e incluso con la combinación 1:1 de artemisinina y quinina ( $IC_{50}= 31,8$  nM) cuando fueron evaluadas en cepas 3D7 de *P. falciparum* sensibles a CQ [54]. Por otra parte, Cowman *et al.* han diseñado moléculas híbridas denominadas bisquinolinas, en las cuales dos núcleos quinolínicos están conectados por varios enlaces, siendo mucho más activas y con mecanismos de acción similar a la CQ, pero fueron tóxicas en estudios *in vivo*, por lo que actualmente son el motivo de varios trabajos de investigación [55-56]. También se han sintetizado modelos híbridos de trioxaquinas con un trioxano como estructura base (que es responsable de la actividad antimalárica de la artemisinina), ambos unidos a una entidad aminoquinolina (que es responsable de la propiedad antiplasmodial de la cloroquina). Estas trioxaquinas híbridas son muy potentes y exhiben actividad eficaz contra los fases eritrocíticas de cepas de *P. falciparum* resistentes a CQ [57]. Musonda *et al.* [58-60] han diseñado híbridos a partir de dos medicamentos conocidos contra la malaria, la cloroquina (CQ) y el astemizol, encontrándose que poseen mejor actividad *in vitro* e *in vivo* contra cepas de *Plasmodium* resistentes a CQ.

Sunduru *et al.* [61] han funcionalizado las 4-aminoquinolinas con oxalamidas y triazinas en la cadena lateral, y fueron evaluados y seleccionados por sus actividades contra la malaria. En un ensayo *in vitro*, uno de los derivados de la triazina resultó ser el más activo contra la cepa 3D7 de *Plasmodium falciparum* sensible a CQ, presentándose un valor de  $IC_{50}$  de 5,23 ng/mL; mientras que, un derivado de la oxalamida presentó *in vivo* supresión de la parasitemia del 70,45 % en el día 4 contra la cepa N-67 de *Plasmodium yoelii* resistente a CQ, demostrando que la estructura-actividad está relacionada con una función amida secundaria que aumenta la actividad, mientras que la presencia de una amida terciaria y un  $\alpha$ -cetoamida disminuye la actividad debido a que también disminuye la capacidad de los sitios de unión con el sitio activo. Por otro lado, derivados

de triazina, sustituidos con aminas que tienen nitrógeno terminal de base como la clo-roquina, aumentan potencialmente la actividad antiplasmodial.

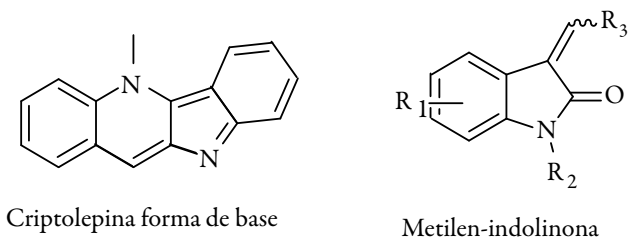
Recientemente, se ha desarrollado una innovadora clase de nuevos híbridos basados en productos naturales. Hans *et al.* [62] sintetizaron 36 nuevas moléculas híbridas a partir de productos naturales basados en  $\beta$ -amino alcoholes, tiolactona-chalconas y isatin-chalconas; donde las moléculas híbridas tiolactona-chalconas mostraron valores de  $IC_{50}$  en un rango de 0,68 a 6,08  $\mu$ M, encontrándose la mayor actividad frente a la cepa W2 de *P. falciparum*; mientras que con las de isatin-chalconas se encontró una  $IC_{50}$  de 14,9  $\mu$ M o menos. En otro estudio se sintetizaron 34 derivados de lupeol, demostrando actividad contra la malaria en una dosis más baja (10  $\mu$ g/mL) que la del lupeol puro (25  $\mu$ g/mL) [51]. Este número limitado de ejemplos con moléculas híbridas citadas está tomando fuerza en la investigación, por lo que son muchas otras nuevas entidades que se han reportado, por ejemplo, híbridos de artemisinina-acridina, trioxaferroqui-nas, clo-roquina-astemizole [63] triazinas 9-anilinoacridina, arteminin-dipetidil vinil sulfonas [64], aminoquinolinas híbridas [65] entre otras; en su mayoría, estas mejoran el efecto antiplasmodial e ilustran el concepto de moléculas híbridas y sus potenciales aplicaciones (ver figura 8).



**Figura 8.** Moléculas híbridas de artemisinina y clo-roquina.

## Derivados indólicos

La criptolepina componente presente en gran cantidad en la especie *Cryptolepis sanguinolenta*, y en un estudio presentó un  $IC_{50}$  de  $0,134 \mu M$  sobre cepa K1 de *P. falciparum*, esto es dos veces más potente que la cloroquina ( $IC_{50}$  de  $0,230 \mu M$ ), sin embargo, presenta un alto grado de citotoxicidad por su capacidad de intercalarse en el ADN. Otro compuesto en este grupo es el 3-metilen-sustituido (ver figura 9), el cual es usado en la evaluación de indolinonas como inhibidores de la falcipaina, una enzima usada por el parásito para digestión de hemoglobina. Estos compuestos reaccionan fácilmente con tioles a través de un mecanismo de adición-eliminación, lo que indica su potencial como inhibidores de enzimas como la cisteín-proteasa (falcipaina). Varias indolinonas que contienen un fragmento de reconocimiento Leu-i-amilo son inhibidoras moderadas del *P. falciparum* y de la proteína cisteín-proteasa falcipaina-2, pero no de la proteasa relacionada falcipaina-3, estos compuestos muestran la actividad antiplasmodial contra la cepa W2 de *P. falciparum* resistente a la cloroquina en el rango micromolar [66].



**Figura 9.** Derivados indólicos.

## Derivados de productos naturales

Existe gran variedad de metabolitos secundarios que son químicamente diversos, los cuales pueden ser obtenidos a partir de plantas específicas reportadas por la medicina tradicional, o a nivel de género o familia botánica, y muchos compuestos de este tipo han sido validados como antimaláricos promisorios, puesto que en bioensayos hay actividad antiplasmodial significativa frente a diferentes cepas del patógeno; algunos compuestos se muestran en la figura 10 [67]. El yingzhaosu A, un peróxido aislado de la planta *Artabotrys uncinatus*, L. (Annonaceae), y su derivado sintético artefleno, también son activos, sin embargo, su pobre eficacia clínica y la dificultad de su síntesis, hacen difícil la continuación de su desarrollo [68].

Entre los productos naturales con potencial actividad antiplasmodial, los alcaloides indólicos representan un grupo de compuestos de interesantes farmacológico; los indoles son compuestos orgánicos heterocíclicos, con estructura bicíclica que consisten

en un anillo de seis miembros (benceno) unido a otro de cinco miembros (pirrol), donde participa un par aislado de electrones de nitrógeno en anillo aromático, por lo que refiere a que el indol no es una base y no representa una amina simple. Uno de los alcaloides más conocidos es la quinina, cuyo núcleo quinolínico se forma por la vía biosintética común de alcaloides indolomonoterpénicos (la clase más importante de indol alcaloides).

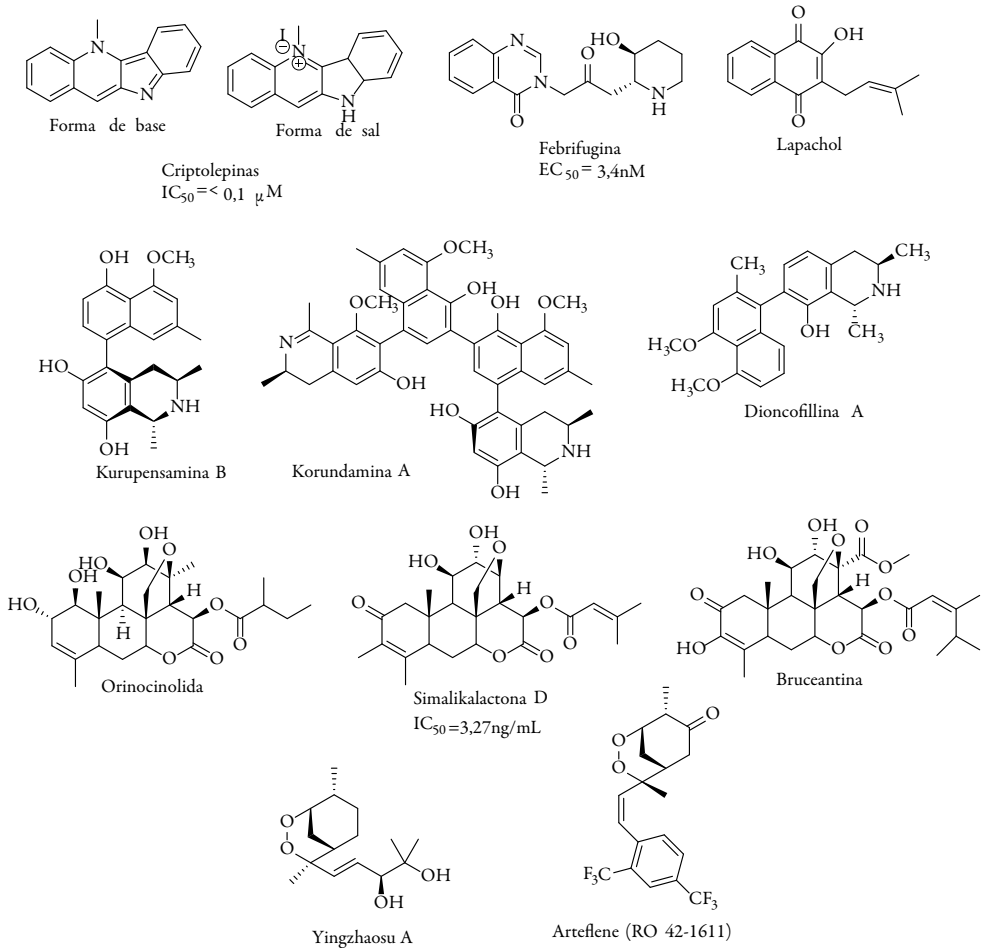
Uno de los alcaloides que ha mostrado interés en su descubrimiento es el alcaloide indoloquinolínico criptolepina, el cual es el componente con mayor proporción aislado de las raíces y hojas de *Cryptolepis sanguinolenta*, una planta comúnmente usada por la medicina tradicional en el oeste de África para el tratamiento de la malaria y otras enfermedades. Esta molécula mostró ser activa en cepas K1 y T996 de *P. falciparum* resistentes y sensibles a la cloroquina. Este alcaloide con características débilmente básicas es activo, mientras que otros alcaloides estructuralmente relacionados con perfiles de ácido-base son inactivos. En modelo *in vivo* en ratones infectados con *P. berghei yoelii* mostraron una significativa reducción de la parasitemia cuando se administra oralmente a dosis de 50 mg/kg de peso por cuatro días. Sin embargo, como resultado de su capacidad de intercalarse en el ADN, la inhibición de replicación y transcripción del ADN, la criptolepina es tóxica [69].

La síntesis de la criptolepina es bastante viable y gran variedad de análogos sintéticos han sido reportados; entre los diferentes derivados sintéticos obtenidos a partir de la criptolepina, la 2,7-dibromocriptolepina es la más activa, presentando una actividad aproximadamente 10 veces mayor que la criptolepina con una inhibición del 89 % en una sola dosis de 12 mg/kg/día por vía intraperitoneal y una citotoxicidad apenas un poco mayor contra células cancerígenas, y baja toxicidad en ratones (ver figura 10) [70].

## CONCLUSIONES

A pesar de los grandes esfuerzos por controlar la enfermedad de la malaria, aún no existen vacunas o medicamentos capaces de prevenirla, solo existen tratamientos curativos que presentan inconvenientes como: la eficacia, la toxicidad variable y la resistencia del parásito a ellos, lo que hace que el control de la enfermedad se convierta en uno de los principales desafíos para la salud pública. En las últimas dos décadas, nuevos candidatos antimaláricos han sido desarrollados, pero en el descubrimiento de nuevos fármacos para contribuir al tratamiento de distintas enfermedades (entre estas la malaria), se debe tener en cuenta que estos sean: potentes, selectivos, seguros, no presenten resistencia, tolerables, no tóxicos, aplicables por diferentes vías, estables en líquidos biológicos y que se puedan obtener a gran escala industrial. El proceso de investigación y desarrollo





**Figura 10.** Derivados de productos de productos naturales.

de un fármaco es largo y complejo, involucra grandes costos y pocas posibilidades de éxito, debido principalmente a los efectos tóxicos y a los parámetros farmacocinéticos los cuales están sujetos a una gran variabilidad interindividual.

En los últimos años se han realizado considerables esfuerzos en diseñar moléculas revirtiendo la resistencia a los medicamentos, nuevas clases estructurales de agentes antimaláricos con núcleo quinolínico, trioxanos, quelantes de hierro, sales de amonio cuaternario, inhibidores de proteasas, glicólisis y ácidos grasos, nuevos híbridos, péptidos, indoles y derivados de productos naturales.

La investigación realizada sobre las quinolinas y las artemisininas proporcionó información importante con respecto a la relación estructura-actividad de esta clase de compuestos, además, existe una tendencia creciente hacia el desarrollo de antimaláricos con blancos específicos, por ejemplo, agentes inhibidores del grupo hemo, de la farnesiltransferasa, inhibidores de lactato deshidrogenasa, o la formación de híbridos antimaláricos. De las muchas moléculas identificadas y ensayadas aún no se presenta una nueva generación de candidatos antimaláricos dado que están siendo descartados en las distintas etapas del proceso, por lo que es urgente continuar la búsqueda de nuevos antimaláricos efectivos y de bajo costo que permitan su uso combinado con otros medicamentos y así evitar el desarrollo de la resistencia del parásito a los diferentes fármacos.

La complejidad de estos procesos es manejada por una diversidad de disciplinas científicas que incluye químicos orgánicos, biólogos moleculares, toxicólogos, médicos, farmacólogos, bioquímicos y científicos de la computación que participan en alguna etapa del proceso, lo que en parte explica los enormes costos involucrados. Finalmente, es necesaria la investigación en el desarrollo de nuevos antimaláricos para los próximos años porque la carga de la malaria seguirá siendo alta en las próximas décadas junto con la pérdida repetida de antimaláricos para la resistencia.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. A. Robert, O. Dechy-Cabaret, J. Cazelles, F. Benoit-Vical y B. Meunier B., Recent Advances in Malaria Chemotherapy, *J. Chinese Chem. Soc.*, **49**, 301-310, (2002).
2. P. Olumese, "Guidelines for the treatment of malaria", World Health Organization, 2006.
3. OMS, "Informe mundial sobre el paludismo 2014", Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2014. URL: [http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2014/en](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en)
4. OMS, "Estrategia Técnica Mundial contra la Malaria 2016-2030", Organización Mundial de la Salud, 2016. URL: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/es/>

5. C. Sánchez, Una mirada a las enfermedades parasitarias en el país, *NOVA Publicación Científica*, **4**, 5(2006).
6. N. Arora, A.K. Banerjee, New Targets, New Hope: Novel Drug Targets for Curbing Malaria. *Mini Rev. Med. Chem.*, **12**(3), 210-226 (2012).
7. M.J. Meyers, The Medicinal Chemistry of Novel Approaches for the Treatment of Malaria, *Curr. Top. Med. Chem.*, **12**(5), 371 (2012).
8. C.W. Jefford, Synthetic Peroxides as Potent Antimalarials. News and Views, *Curr. Top. Med. Chem.*, **12**(5), 373-399 (2012).
9. M. Delves, D. Plouffe, C. Scheurer, S. Meister, S. Wittlin, E. Winzeler, *et al.*, The Activities of Current Antimalarial Drugs on the Life Cycle Stages of *Plasmodium*: A Comparative Study with Human and Rodent Parasites, *PLoS Medicine*, **9**(2), 1-14 (2012).
10. T.T. Diagana, Supporting malaria elimination with 21<sup>st</sup> century antimalarial agent drug discovery, *Drug Discovery Today*, **20**(10), 1265-1270 (2015).
11. S. Vangapandu, M. Jain, K. Kaur, P. Patil, S. Patel, R. Jain, Recent Advances in Antimalarial Drug Development, *Med. Res. Rev.*, **27**(1), 65-107 (2007).
12. M.L. Go, Novel antiplasmodial agents, *Med. Res. Rev.*, **23**(4), 456-487 (2003).
13. A.M. Mesa, Historical perspective of antimalarials of natural origin, *Anal. R. Acad. Nac. Farm.*, **83**(2), 167-174 (2017).
14. De, D., Krogstad, F. M., Byers, L. D., & Krogstad, D. J., Structure activity relationships for antiplasmodial activity among 7-substituted 4-aminoquinolines, *J. Med. Chem.*, **41**(25), 4918-4926 (1998).
15. F. Mzayek, H. Deng, F.J. Mather, W.C. Wasilevich, H. Liu, C.M. Hadi, *et al.*, Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial and chloroquine in healthy volunteers, *PLoS Clinical Trials*, **2**(1), e6 (2007).
16. P.B. Madrid, N.T. Wilson, J.L. De Risi, R.K. Guy, Parallel synthesis and anti-malarial screening of a 4-aminoquinoline library, *J. Comb. Chem.*, **6**, 437-442 (2004).
17. P.M. O'Neill, A. Mukhtar, P.A. Stocks, L.E. Randle, S. Hindley, S.A. Ward, *et al.*, Isoquine and related amodiaquine analogues: a new generation of improved 4-aminoquinoline antimalarials, *J. Med. Chem.*, **46**, 4933-4945 (2003).

18. J. Watson, W.R.J Taylor, G. Bancone, C. Chu, P. Jittamala, N.J. White, Implications of current therapeutic restrictions for primaquine and tafenoquine in the radical cure of vivax malaria, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **12**(4):e0006440 (2018).
19. N.T. Huy, K. Mizunuma, K Kaur, N.T. Nhien, M. Jain, D.T. Uyen, *et al.*, 2-Tert-butyl-8-quinolinamines exhibit potent blood schizontocidal antimalarial activity via inhibition of heme crystallization, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**(8), 2842-2847 (2007).
20. A. Martinez, C.S. Rajapakse, D. Jalloh, C. Dautriche, R.A. Sanchez-Delgado, The antimalarial activity of Ru-chloroquine complexes against resistant *Plasmodium falciparum* is related to lipophilicity, basicity, and heme aggregation inhibition ability near water/n-octanol interfaces, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **14**(6), 863-871 (2009).
21. D.R. Brocks, Stereoselective halofantrine and desbutylhalofantrine disposition in the rat: cardiac and plasma concentrations and plasma protein binding, *Biopharm. Drug Dispos.*, **23**(1), 9-15 (2002).
22. E.L. Suswam, D. Kyle, N. Lang-Unnasch, *Plasmodium falciparum*: the effects of atovaquone resistance on respiration, *Exp. Parasitol.*, **98**(4), 180-187 (2001).
23. J. Berman, L. Brown, R. Miller, S.L. Andersen, P. McGreevy, B.G. Schuster, W. Ellis, A. Ager, R. Rossan, Antimalarial activity of WR 243251, a dihydroacridinedione, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **38**, 1753-1756 (1994).
24. C.X. Liu, Discovery and Development of Artemisinin and Related Compounds, *Chinese Herb. Med.*, **9**(2), 101-114 (2017).
25. G.H. Posner, P.M. O'Neill, Knowledge of the proposed chemical mechanism of action and cytochrome p450 metabolism of antimalarial trioxanes like artemisinin allows rational design of new antimalarial peroxides, *Acc. Chem. Res.*, **37**, 397-404 (2004).
26. U. Eckstein-Ludwig, R.J. Webb, I.D. Van-Goethem, J.M. East, A.G. Lee, M. Kimura, *et al.*, Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*, *Nature*, **424**, 957-961 (2003).
27. J.L. Vennerstrom, S. Arbe-Barnes, R. Brun, S.A. Charman, F.C. Chiu, J. Chollet, *et al.*, Identification of an antimalarial synthetic trioxolane drug development candidate, *Nature*, **430**, 900-904 (2004).

28. I.H. Paik, S. Xie, T.A. Shapiro, T. Labonte, S.A.A. Narducci, A.C. Baege, *et al.*, Second generation, orally active, antimalarial, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability, efficacy, and anticancer activity, *J. Med. Chem.*, **49**(9), 2731-2734 (2006).
29. L.K. Basco, O. Dechy-Cabaret, M. Ndounga, F.S. Meche, A. Robert, B. Meunier, *In vitro* activities of DU-1102, a new trioxaquine derivative, against *Plasmodium falciparum* isolates, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **45**(6), 1886-1888 (2001).
30. T. Fröhlich, F. Hahn, L. Belmudes, M. Leidenberger, O. Friedrich, B. Kappes, *et al.*, Synthesis of artemisinin-derived di/tri-mers and dendrimers, investigation of their activity against *P. falciparum* and cytomegalovirus, and insights into their mechanisms of action, *Chemistry, A Eur. J.*, **24**(32), doi 10.1002/chem.201800729.
31. C. Singh, R. Kanchan, D. Srivastava, S.K. Puri, 8-(1-Naphthalen-2-yl-vinyl)-6,7,10-trioxaspiro (4.5) decane, a new 1,2,4-trioxane effective against rodent and simian malaria, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**(3), 584-586 (2005).
32. R. Capela, R. Oliveira, L.M. Goncalves, A. Domingos, J. Gut, P.J. Rosenthal, *et al.*, Artemisinin-dipeptidyl vinyl sulfone hybrid molecules: Design, synthesis and preliminary SAR for antiplasmodial activity and falcipain-2 inhibition, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**(12), 3229-3232 (2009).
33. M. Calas, M.L. Ancelin, G. Cordina, P. Portefaix, G. Piquet, V. Vidal-Sailhan, *et al.*, Antimalarial activity of compounds interfering with *Plasmodium falciparum* phospholipid metabolism: comparison between mono- and bisquaternary ammonium salts, *J. Med. Chem.*, **43**(3), 505-516 (2000).
34. H.J. Vial, S. Wein, C. Farenc, C. Kocken, O. Nicolas, M.L. Ancelin, *et al.*, Prodrugs of bithiazolium salts are orally potent antimalarials, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**(43), 15458-15463 (2004).
35. J. Faist, W. Seebacher, C. Schlapper, M. Kaiser, R. Brun, R. Saf, *et al.*, Antiplasmodial and antitrypanosomal activity of bicyclic amides and esters of dialkylamino acids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**(10), 3595-3603 (2009).
36. R. Weis, W. Seebacher, New bicyclic amines: synthesis and SARs of their action against the causative organisms of malaria and sleeping sickness, *Curr. Med. Chem.*, **16**(11), 1426-1441 (2009).

37. C. Schlapper, W. Seebacher, J. Faist, M. Kaiser, R. Brun, R. Saf, *et al.*, Antiplasmodial and antitrypanosomal activities of aminobicyclo[2.2.2]octyl w -aminoalkanoates, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **44**(2), 736-744 (2009).
38. L. Nallan, B.K. Bauer, P. Bendale, K. Rivas, K. Yokoyama, C.P. Horney, *et al.*, Protein farnesyltransferase inhibitors exhibit potent antimalarial activity, *J. Med. Chem.*, **48**(11), 3704-3713 (2005).
39. M.Z. Wang, J.Y. Saulter, E. Usuki, Y.L. Cheung, M. Hall, A.S. Bridges, *et al.*, CYP4F enzymes are the major enzymes in human liver microsomes that catalyze the O-demethylation of the antiparasitic prodrug DB289 [2,5-bis(4-amidinophenyl)furan-bis-O-methylamidoxime], *Drug Metab. Dispos.*, **34**(12), 1985-1994 (2006).
40. R.T. Eastman, J. White, O. Hucke, K. Bauer, K. Yokoyama, L. Nallan, *et al.*, Resistance to a protein farnesyltransferase inhibitor in *Plasmodium falciparum*, *J. Biol. Chem.*, **280**(14), 13554-13559 (2005).
41. A.M. Mathias, J.L. Holman, L.M. Sturk, M.A. Ismail, D.W. Boykin, R.R. Tidwell, *et al.*, Accumulation and intracellular distribution of antitrypanosomal diamidine compounds DB75 and DB820 in African trypanosomes, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**(6), 2185-2191 (2006).
42. P. Yeramian, S.R. Meshnick, S. Krudsood, K. Chalermrut, U. Silachamroon, N. Tangpukdee, *et al.*, Efficacy of DB289 in Thai patients with *Plasmodium vivax* or acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* infections, *J. Infect. Dis.*, **192**(2), 319-322 (2005).
43. R. Ettari, N. Micale, T. Schirmeister, C. Gelhaus, M. Leippe, E. Nizi, *et al.*, Novel Peptidomimetics Containing a Vinyl Ester Moiety as Highly Potent and Selective Falcipain-2 Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **52**(7), 2157-2160 (2009).
44. K.R. Kuldeep, Targeting the active sites of malarial proteases for antimalarial drug discovery: approaches, progress and challenges, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **50**, 287-302 (2017).
45. C. Wenhua, H. Zhenghui, W. Wanyan, M. Fei, G. Longfei, Y. Tang, *et al.*, Discovery of new antimalarial agents: Second-generation dual inhibitors against FP-2 and PfDHFR via fragments assembly, *Bioorg. Med. Chem.*, **25**(24), 6467-6478 (2017).

46. R. Lemmens-Gruber, M.R. Kamyar, R. Dornetshuber. Cyclodepsipeptides-potential drugs and lead compounds in the drug development process, *Curr. Med. Chem.*, **16**(9), 1122-1137 (2009).
47. I. El Sayed, P. Van der Veken, K. Steert, L. Dhooghe, S. Hostyn, G. Van Baelen, *et al.*, Synthesis and Antiplasmodial Activity of Aminoalkylamino-Substituted Neocryptolepine Derivatives, *J. Med. Chem.*, **52**(9), 2979-2988 (2009).
48. S. Mishra, K. Karmodiya, P. Parasuraman, A. Surolia, N. Surolia, Design, synthesis, and application of novel triclosan prodrugs as potential antimalarial and antibacterial agents, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**(10), 5536-5546 (2008).
49. D.A. Van Schalkwyk, W. Priebe, K.J. Saliba, The inhibitory effect of 2-halo derivatives of D-glucose on glycolysis and on the proliferation of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*, *Pharmacol. Res. Perspect.*, **327**(2), 511-517 (2008).
50. M. Andreas, K. Conrad. Selective inhibitors of *Plasmodium falciparum* glycogen synthase-3 (PfGSK-3): New antimalarial agents?, *(BBA) Proteins and Proteomics*, **1854**(10), 1644-1649 (2015).
51. M.H. Gelb, Drug discovery for malaria: a very challenging and timely endeavor, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **11**, 440-445 (2007).
52. V.V. Kouznetsov, A. Gomez-Barrio, Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **44**(8), 3091-3113 (2009).
53. C.C. Musonda, G.A. Whitlock, M.J. Witty, R. Brun, M. Kaiser, Chloroquine-astemizole hybrids with potent in vitro and in vivo antiplasmodial activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**(2), 481-484 (2009).
54. J.J. Walsh, D. Coughlan, N. Heneghan, C. Gaynora, A. Bellb, A novel artemisinin-quinine hybrid with potent antimalarial activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3599-3602 (2007).
55. V.V. Kouznetsov, A. Gomez-Barrio, Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **44**(8): 3091-3113 (2009).

56. N. Sunduru, M. Sharma, K. Srivastava, S. Rajakumar, S. Puri, J.K. Saxena, *et al.*, Synthesis of oxalamide and triazine derivatives as a novel class of hybrid 4-aminoquinoline with potent antiplasmodial activity, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**(17), 6451-6462 (2009).
57. F. Benoit-Vical, A. Lelievre, C. Berry, O. Deymier, J. Dechy-Cabaret, J. Cazeilles, *et al.*, Trioxaquinones are new antimalarial agents active on all erythrocytic forms, including gametocytes, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **51**(4), 1463-1472 (2007).
58. C.C. Musonda, G.A. Whitlock, M.J. Witty, R. Brun, M. Kaiser, Chloroquine-astemizole hybrids with potent *in vitro* and *in vivo* antiplasmodial activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**(2), 481-484 (2009).
59. F.W. Muregi, A. Ishih. Next-generation antimalarial drugs: hybrid molecules as a new strategy in drug design. *Drug Develop. Res.*, **71**(1), 20-32 (2010).
60. C. Musonda, G. Whitlock, M. Witty, R. Brun, M. Kaiser, Chloroquine-astemizole hybrids with potent *in vitro* and *in vivo* antiplasmodial activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**(2), 481-484 (2009).
61. N. Sunduru, M. Sharma, K. Srivastava, S. Rajakumar, S.K. Puri, J.K. Saxena, *et al.*, Synthesis of oxalamide and triazine derivatives as a novel class of hybrid 4-aminoquinoline with potent antiplasmodial activity, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**(17): 6451-6462.
62. R.H. Hans, J. Gut, P.J. Rosenthal, K. Chibale, Comparison of the antiplasmodial and falcipain-2 inhibitory activity of  $\beta$ -amino alcohol thiolactonechalcone and isatin-chalcone hybrids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**(7), 2234-2237 (2010).
63. S. Kumar, M. Namita, R. Kanwal, S. Kumkum, S. K. Purib, Novel class of hybrid natural products derived from lupeol as antimalarial. Agents, *Nat. Prod. Res.*, **22**(4), 305-319 (2008).
64. R. Capela, R. Oliveira, L. Goncalves, A. Domingos, J. Gut, P. Rosenthal, *et al.*, Artemisinin-dipeptidyl vinyl sulfone hybrid molecules: Design, synthesis and preliminary SAR for antiplasmodial activity and falcipain-2 inhibition, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**(12), 3229-3232 (2009).
65. I. El Sayed, P. Van der Veken, K. Steert, L. Dhoooghe, *et al.*, Synthesis and antiplasmodial activity of aminoalkylamino-substituted neocryptolepine derivatives, *J. Med. Chem.*, **52**(9), 2979-2988 (2009).



66. G.C. Kirby, A. Paine, D.C. Warhurst, B.K Noamese, J.D. Phillipson, *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of cryptolepine, a plant-derived indoloquinoline, *Phytother. Res.*, **9**(5), 359-363 (1995).
67. S. Saxena, N. Pant, D. Jain, R.S. Bhakuni, Antimalarial agents from plant sources, *Current Science*, **85**(9), 1314-1329 (2003).
68. M.T. Lemma, A.M. Ahmed, M.T. Elhady, H.T. Ngo, Medicinal plants for *in vitro* antiplasmodial activities: A systematic review of literature, *Patogenol. Int.*, **66**(6), 713-720 (2017).
69. G. Kirby, A. Paine, D.C. Warhurst, B.K Noamese, J.D Phillipson, *In vitro* and *in vivo* antimalarial activity of cryptolepine, a plant-derived indoloquinoline, *Phytother. Res.*, **9**(5), 359-363 (1995).
70. K. Vipani, M. Aman, C. Kelly, Synthetic medicinal chemistry of selected antimalarial natural products, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**(6), 2236-2275 (2009).

### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

A.M. Mesa-Vanegas, Potenciales candidatos antimaláricos y antiplasmodiales de origen natural y sintético, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(3), 375-399 (2018).