

بررسی مروری اهمیت حلقه کینولون در دستیابی به داروهای ضد مالاریای جدید

صفورا کریمی: دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه شیمی دارویی، واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

* آذر تحقیقی: استادیار، بخش تحقیقات مالاریا و ناقلین، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). atahghighi2009@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۱/۱۴

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۱۷

چکیده

بیماری عفونی حاد و مزمن مالاریا توسط انگل تک یاخته‌ای درون سلولی و اجباری از جنس پلاسمودیوم و با گزش پشه‌ی آنوفل آلوده منتقل می‌شود. برطبق آمارهای سازمان بهداشت جهانی، درحال حاضر مالاریا در ۱۰۴ کشور درحال انتقال است و به علت نقص در برنامه‌ی مبارزه با این بیماری، کنترل و حذف آن با مشکل مواجه شده است. یکی از مهمترین مشکلات بر سر راه برنامه‌ی حذف مالاریا، مقاومت انگل به داروهای مالاریایی رایج و ارزان قیمت می‌باشد که لزوم دستیابی به یک داروی جایگزین با ساختار جدید و مکانیسم عمل متفاوت را اجتناب ناپذیر می‌نماید. در این راستا، گروه‌های تحقیقاتی با تمرکز بر روی حلقه‌های هتروسیکل، با هدف دستیابی به داروهای جدید و دارای مکانیسم عمل متفاوت با داروهای رایج، مشتقات گوناگونی را سنتز و فعالیت ضد مالاریایی آن‌ها را بر روی مراحل مختلف رشد انگل بررسی نموده‌اند. در این میان ترکیبات حاوی حلقه‌ی کینولون با استخلاف‌های گوناگون در موقعیت‌های متفاوت حلقه، تاثیر مناسبی بر روی مراحل خونی، کبدی و جنسی انگل نشان دادند. در نتیجه با در نظر گرفتن تمایل این ترکیبات بر روی مراحل مختلف رشد انگل مالاریا، به عنوان ترکیب راهنما در دستیابی به داروهای ضد مالاریای جدید با مکانیسم عمل متفاوت می‌توانند مورد ارزیابی‌های بیشتر قرار گیرند. با توجه به اهمیت موضوع، در این مقاله‌ی مروری به معرفی تعدادی از مشتقات کینولون با اثر ضد مالاریا پرداخته می‌شود.

کلیدواژه‌ها: پلاسمودیوم فالسیپاروم، ضد مالاریا، حلقه‌ی کینولون، اندوچین، دکوکینات

مقدمه

ویواکس، پلاسمودیوم اواله، پلاسمودیوم مالاریه و پلاسمودیوم ناولزی. کشنده‌ترین گونه‌ی مالاریا، پلاسمودیوم فالسیپاروم می‌باشد. مرگ و میر ناشی از مالاریای مغزی پلاسمودیوم فالسیپاروم به‌ویژه در کودکان زیر پنج سال، بالغین حساس و زنان باردار، دلیل اصلی مرگ و میر در این اقشار حساس به حساب می‌آید (۴).

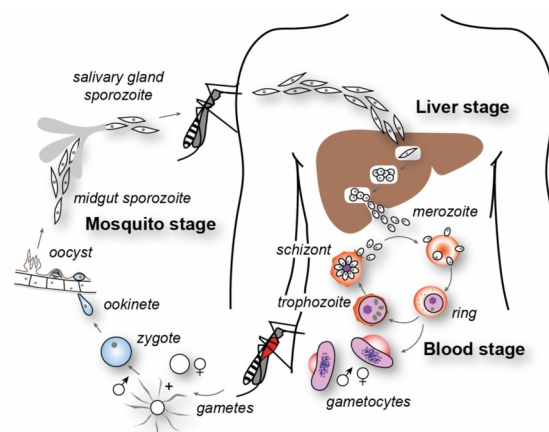
مالاریا در زمره بیماری‌های خطرناکی می‌باشد که در برنامه کنترل و ریشه‌کنی سازمان بهداشت جهانی تا سال ۲۰۵۰ قرار دارد. امروزه ابتلا به این بیماری به دلیل بروز مقاومت به داروها و حشره کش‌های موجود رو به افزایش است و دستیابی به داروهای موثر جدید که منجر به درمان رادیکال گردند یا در پیشگیری موثر باشند و منجر به کنترل اپیدمی گردند جزء برنامه‌های سازمان بهداشت جهانی در حذف و ریشه‌کنی مالاریا می‌باشد. متأسفانه یکی از مهم‌ترین دلایل عدم موفقیت در برنامه ریشه‌کنی مالاریا تا به امروز، در

مالاریا بیماری عفونی حاد یا مزمنی است که توسط انگل تک‌یاخته‌ای از جنس پلاسمودیوم ایجاد می‌شود. این بیماری در بسیاری از کشورهای آفریقایی، آسیایی و آمریکایی بومی بوده و باوجود کنترل بیماری در سال‌های اخیر، بنا به دلایل مختلف از جمله: تعدد ناقلین، مقاومت ناقلین به حشره‌کش‌ها، مقاومت انگل پلاسمودیوم به داروهای موجود، روند گرم شدن کره‌ی زمین، فصل انتقال طولانی و در نهایت عوامل اجتماعی، فرهنگی و اقتصادی کشورهای درگیر، همچنان این بیماری به‌عنوان یک مشکل بهداشتی در سطح جهانی باقی مانده است (۱-۳). بر طبق آمار سازمان بهداشت جهانی ۱۹۸ میلیون نفر مورد ابتلا به بیماری مالاریا و ۵۸۴۰۰۰ مورد مرگ در سال ۲۰۱۳ رخ داده است (۴). پنج نوع انگل مالاریا در انسان ایجاد بیماری می‌کنند که عبارتند از: انگل پلاسمودیوم فالسیپاروم، پلاسمودیوم

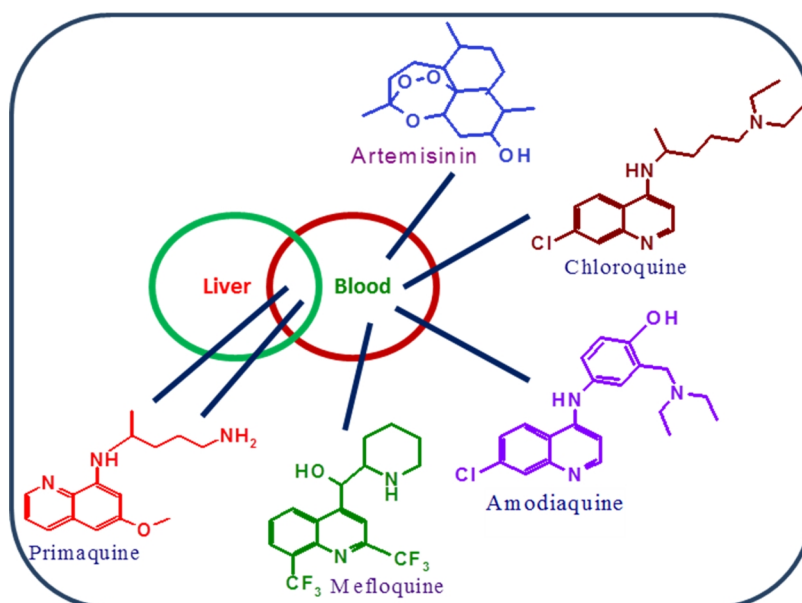
شدید گردد.

داروی موثر کلروکین به عنوان یک شیزونتیسید خونی قوی از ۱۹۴۰ میلادی در درمان و پیشگیری مالاریا در تمامی انواع بیماری به کار برده شد؛ اما به دلیل بروز مقاومت در اوایل دهه ۱۹۶۰ میلادی کاربرد آن برای پلاسمودیوم فالسیپاروم کاهش یافته است. دلیل این مقاومت زود هنگام را ناشی از مونوتراپی، فشار دارویی حاصل از استفاده مکرر و نابجای کلروکین، مدت زمان طولانی استفاده از آن و دوزهای بالای مصرفی در پروفیلاکسی می دانند. امروزه مقاومت به کلروکین را در پلاسمودیوم فالسیپاروم ناشی از جهش در ژن های ناقلین حیاتی PfcRT و PfMDRT می دانند که سبب کاهش غلظت کلروکین در بافت هدف می گردند (۵). با بروز مقاومت کراس داروهای آمودیاکین و مفلوکین با کلروکین که همگی از دسته مشتقات ضد مالاریا با هسته ی فعال کینولین می باشند بر مشکلات فوق اضافه گردید (شکل ۲). از طرفی، داروی شیزونتیسید بافتی پریماکین و شیزونتیسید خونی آرتیمیزینین با اثر گامتوسیدال در کنترل اپیدمی اهداف ایده آلی در حذف مالاریا محسوب می گردند (شکل ۲)؛ اما متاسفانه مقاومت نسبت به آرتیمیزینین و تولرانس نسبت به پریماکین نیز در حال افزایش است و دستیابی به داروهای موثر جدید را امری اجتناب ناپذیر می نماید. بروز معضلات فوق، محققین را بر آن داشت تا آنالوگ های جدیدی را با مکانیسم عمل متفاوت

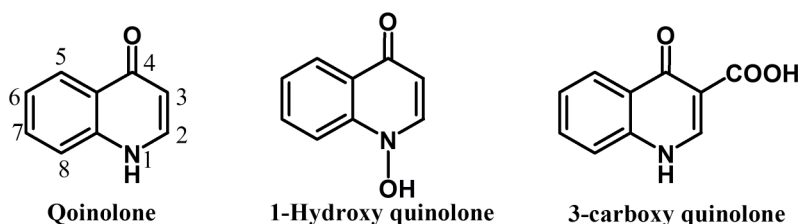
اولین قدم مقاومت انگل به داروی کلروکین به عنوان ارزانتترین و بهترین داروی ضد مالاریایی و مقاومت به حشره کش های ارزان قیمت مانند د.د.ت می باشد. همچنین در طی سال های آتی، انگل ها به ویژه پلاسمودیوم فالسیپاروم به سایر داروهای ضد مالاریا مقاوم شده اند و در نبود یک داروی موثر جدید، کنترل این بیماری را با مشکل جدی مواجه نموده اند. همین دلایل، لزوم دستیابی به یک داروی جایگزین را امری اجتناب ناپذیر می نماید. در طی چرخه ی زندگی انگل، پشه ی آنوفل، اسپوروزوئیت های پلاسمودیوم را به انسان تلقیح می کند که آغازکننده ی عفونت انسانی هستند (شکل ۱) (۳). این اسپوروزوئیت ها از طریق جریان خون وارد سلول های کبدی می شوند. در کبد پس از بلوغ شیزونت های نسجی، مروزوئیت ها آزاد و وارد جریان خون و پس از آن وارد گلبول قرمز می شوند. سپس با تشکیل حلقه، تبدیل به تروفوزوئیت و در نهایت شیزونت خونی می شوند. در ادامه، با پاره کردن گلبول های قرمز، شیزونت ها وارد جریان خون شده و سایر گلبول های قرمز را آلوده می کنند. تعدادی از این شیزونت های خونی تبدیل به گامتوسیت می گردند. با تغذیه ی پشه از خون انسان آلوده، سلول های جنسی به بدن پشه وارد شده و چرخه ی زندگی انگل آغاز می گردد. تنها انگل های داخل اریتروسیت موجب بیماری بالینی می شوند. چرخه های تکراری عفونت می تواند با آلوده ساختن تعداد زیادی از اریتروسیت ها، منجر به بیماری



شکل ۱- چرخه ی زندگی انگل مالاریا (http://jcb.rupress.org/content/198/6/961/F1.large.jpg)



شکل ۲- داروهای ضد مالاریای رایج موثر بر روی مراحل خونی و کبدی انگل مالاریا



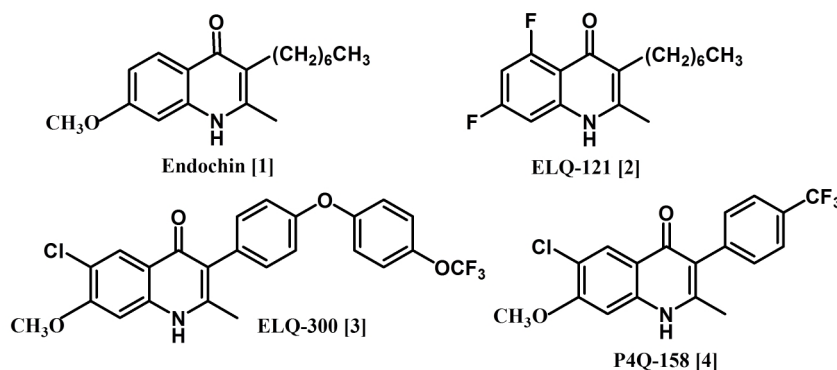
شکل ۳- ساختار کینولونو آنالوگ‌های آن

هیدروکسی کینولون (شکل ۳) به‌عنوان الگوی دیگری جهت سنتز آنالوگ‌های جدید کینولون مورد استفاده قرار گرفتند (۱۰). با استخلاف گروه‌های آروماتیک در ناحیه ۲ حلقه هیدروکسی کینولون به ترکیبات موثری در شرایط درون تنی و برون تنی بر علیه مالاریا دست یافتند (۱۰-۱۲). در ادامه، فعالیت ضدمالاریایی ترکیباتی با ساختار ۳- کربوکسی کینولون (شکل ۳) و تحقیقات بر روی این ساختار به داروی موثر دکوکوینات (DQ) (۱۱) (شکل ۶) با فعالیت چشمگیر بر روی مراحل مختلف انگل منجر گردید (۱۳-۱۷).

معرفی ساختار کینولون

کینولون یا ۴- هیدروکسی کینولین، ساختارمشترک در آنتی‌بیوتیک‌های کینولونی می‌باشد. تعدادی از مشتقات کینولون، سنتز و

طراحی و سنتز نمایند. در یکی از راهکارها، حلقه کینولین با سایر حلقه‌های هتروآروماتیک تعویض و آنالوگ‌های جدیدی سنتز و تاثیر این ترکیبات جدید بروی انگل مالاریا در شرایط درون تنی و برون تنی ارزیابی گردید. یکی از این ساختارهای هتروآروماتیک فعال حلقه کینولون می‌باشد (شکل ۳). ترکیباتی دارای حلقه کینولون مانند اندوچین (Endochin) (۱) (شکل ۴) بر روی انگل مالاریا موثر نشان دادند (۶). عدم فعالیت این ترکیب در شرایط درون تنی محققان را بر آن داشت تا با اعمال تغییراتی در ساختار آن به مشتقات موثرتری دست یابند. در این راستا جابجایی استخلاف آلیفاتیک اندوچین در ناحیه ۳ با استخلاف‌های آروماتیک و استخلاف اتم‌های هالوژن در ناحیه ۵ یا ۶ حلقه منجر به تقویت اثر ضد مالاریا در این مشتقات گردید (۷-۹). همچنین ترکیباتی با ساختار ساده‌ی ۱-



شکل ۴- ساختار ترکیبات ۱- ۴ (۷-۹)

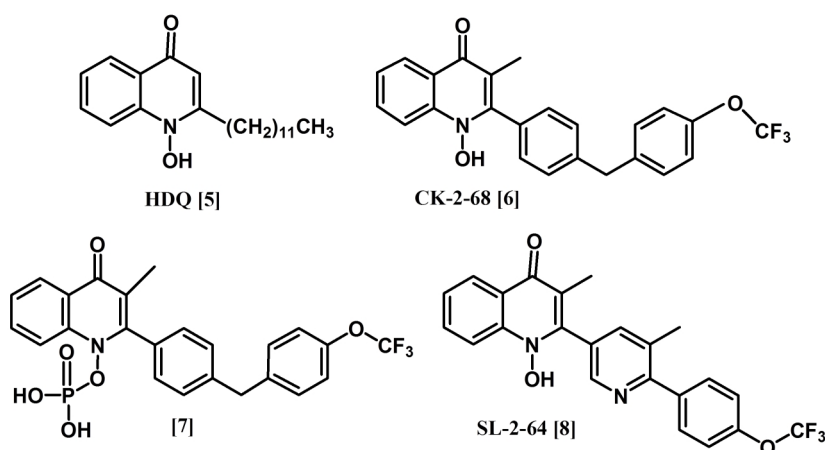
ترکیب راهنما (Lead compound) انتخاب شد و آنالوگ‌های متنوعی از آن توسط محققین سنتز و علیه انگل مالاریا ارزیابی شدند (شکل ۴). وینتر (Winter) و همکارانش برخی از آنالوگ‌های اندوچین را ایتیمایز کردند. یکی از موثرترین ترکیبات ELQ-121 (۲) با استخلاف‌های فلئوئور در موقعیت‌های ۵ و ۷ حلقه‌ی کینولون می‌باشد. این ترکیب با $IC_{50} = 0.1 \text{ nM}$ علیه سویه‌های D6 (سویه حساس به کلروکین) و Dd2 (سویه مقاوم به کلروکین) پلاسمودیوم فالسیپاروم، از اندوچین با $IC_{50} = 4 \text{ nM}$ بر علیه این دو سویه موثرتر نشان داد. مزیت دیگر این ترکیب، پایداری آن در مقابل آنزیم‌های CYP450 می‌باشد (۲۳).

نیلسن (Nilsen) و همکارانش برخی از مشتقات کینولون ۳- دی آریل اتر را سنتز کردند و ترکیب ELQ-300 (۳) با استخلاف اتم کلر در موقعیت ۶ و استخلاف ۴- تری فلورو متوکسی دی فنیل اتر در موقعیت ۳ حلقه‌ی کینولون به جای زنجیر هپتیل نرمال در اندوچین، علاوه بر پایداری متابولیکی با $IC_{50} = 1/7 \text{ nM}$ علیه سویه W2 (سویه مقاوم به کلروکین) و $IC_{50} = 1/8 \text{ nM}$ علیه سویه TM90-C2B (سویه مقاوم به آتواکون) در مقایسه با کلروکین ($IC_{50} = 126 \text{ nM}$) و $IC_{50} = 96/2 \text{ nM}$ علیه سویه‌های W2 و TM90- C2B قدرت خیلی بالاتری به نمایش گذاشت (۷). این ترکیب همچنین قدرت بالایی را در غلظت 0.1 nM با توقف کامل توسعه‌ی مراحل I و II گامتوسیت‌ها نشان داد. ترکیب ELQ-300 (۳) همچنین با $IC_{50} = 79/1 \text{ nM}$ علیه مرحله IV گامتوسیت‌ها فعال می‌باشد. در مطالعات درون تنی

اثرات گوناگون ضد سرطان (۱۸)، ضد ویروس (۱۹)، ضد باکتری (۲۰) و آنتی اکسیدان (۲۱) نشان داده‌اند. تاثیر ترکیبات حاوی حلقه هتروسیکل کینولون با اثر ضد باکتری توسط تعدادی از گروه‌های تحقیقاتی بر روی انگل مالاریا مورد ارزیابی قرار گرفته و بسیاری از این مشتقات تاثیر بسیار خوبی را بر علیه مراحل متفاوت خونی، کبدی و گامتوسیت انگل به نمایش گذاشته‌اند (۲۲). این طور به نظر می‌رسد که این ترکیبات دارای مکانیسم عمل متفاوتی در مقایسه با داروهای ضد مالاریای موجود می‌باشند؛ بنابراین با توجه به اهمیت موضوع و اهمیت ارائه‌ی کارهای تحقیقاتی انجام شده به صورت مقالات مروری (۲۳)، در این مقاله به معرفی تعدادی از ترکیبات حاوی حلقه‌ی کینولون و موثر بر علیه مالاریا پرداخته می‌شود.

اندوچین و آنالوگ‌های آن

فعالیت اندوچین ترکیبی با ساختار کینولونی در سال ۱۹۴۸ علیه مالاریای ماکیان (Avian malaria) مطرح شد (۶). این ترکیب بر روی هر دو مرحله خونی و کبدی انگل موثر بود. تحقیقات بیشتر نشان داد که اندوچین با مکانیسم عمل متفاوت از داروهای ضد مالاریای رایج بر روی کمپلکس CYPbc1 انگل تاثیر می‌گذارد (۲۰). متأسفانه مطالعات درون تنی بر روی مالاریای انسانی، غیر فعال بودن این ترکیب را تایید کرد. تحقیقات نشان داد که این ترکیب به آسانی توسط آنزیم‌های CYP450 متابولیزه و غیرفعال می‌شود (۲۴-۲۵). با این حال اندوچین (۱) به‌عنوان



شکل ۵- ساختار ترکیبات ۵-۸ (۱۰-۱۲)

زنجیری موقعیت ۳ با بخش آروماتیک بر روی بهبود فعالیت ضد مالاریایی این مشتقات تاثیر گذاشته است (شکل ۴).

ترکیب هیدروکسی -۲- دودسیل -۴- (۱-)- هیدرو- کینولون، HDQ (۵) یک ترکیب مهارکننده چند منظوره محسوب می گردد که با مهار آنزیم اکسیدوردکتاز: ubiquinone NADH و کمپلکس bc1 در زنجیره تنفسی پلاسمودیوم فالسیپاروم، قطعاً ترکیب موثرتری از یک مهارکننده تک منظوره (Single target) می باشد (شکل ۵). مصرف چنین ترکیباتی، شروع مقاومت دارویی را به تاخیر می اندازد (۱۰). با داشتن این مزایا، HDQ توسط محققین به عنوان یک ترکیب راهنمای دیگر منظور گردید. در نتیجه آنالوگ های گوناگونی از آن سنتز شدند که در ادامه به تعدادی از مهم ترین این آنالوگ ها اشاره می شود.

با جایگزینی (تری فلورو متوکسی) بنزیل به جای دودسیل نرمال در موقعیت ۲ ترکیب HDQ به ترکیب فعال -68CK-2 (۶) دست یافتند. مطالعات برون تنی این ترکیب، $\text{IC}_{50} = 31 \text{ nM}$ علیه سویه 3D7 (سویه حساس به کلروکین) پلاسمودیوم فالسیپاروم و مطالعات درون تنی در غلظت 20 mg/kg حذف کامل انگل های پلاسمودیوم برگئی در موش را نشان دادند. با توجه به فعالیت مناسب ترکیب CK-2-68، پیش داروی (۷) این ترکیب به فرم فسفات در موقعیت ۱ حلقه کینولون نیز تهیه شد. در بررسی فعالیت

علیه پلاسمودیوم یوئلی (*Plasmodium Yoelii*) نشان داد و در دوز $\text{EC}_{50} = 0.2 \text{ mg/kg/day}$ در مدت ۳۰ روز بعد از آلودگی 0.3 mg/kg/day در مدل های موشی عفونی شده، پارازیتی را به طور کامل محو کرد. مهمترین نکته در مورد این ترکیب، عدم مقاومت کراس با اتوواکون و انتخاب پذیری بالا برای کمپلکس تنفسی انگل (bc1) (Parasite respiratory bc1 complex) با $\text{SI} \geq 20000$ می باشد. با توجه به محاسن ذکر شده، این ترکیب تحت فرمولاسیون برای بررسی در فازهای کلینیکی قرار دارد (۸).

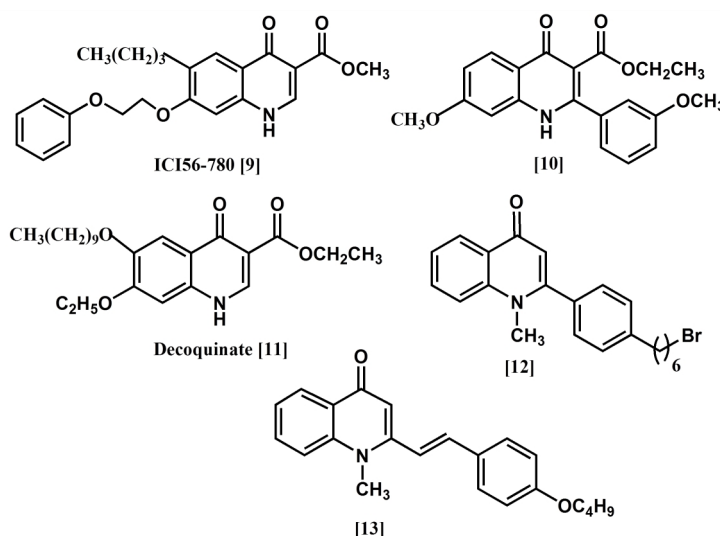
لاکرو (Lacru) و همکارانش، برخی آنالوگ های کینولون را سنتز و اثر آنها را بر روی مرحله کبدی در پلاسمودیوم برگئی بررسی کردند. در آنالوگ P4Q-158 (۴) در موقعیت ۶ حلقه کینولون اتم کلر و در موقعیت ۳ این حلقه استخلاف تری فلورو تولوئن، جایگزین استخلاف هپتیل نرمال در اندوچین شده است. بررسی فعالیت برون تنی این ترکیب با $\text{IC}_{50} = 3.07 \text{ nM}$ علیه مرحله کبدی انگل پلاسمودیوم برگئی نشان دهنده فعالیت ضد مالاریایی قوی این ترکیب می باشد. از طرفی بررسی فعالیت درون تنی این ترکیب علیه مرحله کبدی پلاسمودیوم برگئی در دوز 10 mg/kg ، میزان بقای (Survival rate) بالاتر از ۶۰٪ را در مقایسه با موش های درمان نشده نشان داد (۹). مشخص است که استخلاف هالوژن در موقعیت ۵ یا ۶ حلقه کینولون در اندوچین و جابجایی استخلاف

HDQ، مسئول افزایش فعالیت ضد مالاریا در این ترکیبات می باشند (شکل ۵).

ترکیب ICI56-780 (۹) دارای ساختار ۳-کربوکسی کینولون (شکل ۶) با فعالیت ضد مالاریا، محققین را بر آن داشت تا بر روی مشتقات کربوکسیل کینولون‌ها به عنوان داروهای جدید ضد مالاریا متمرکز شوند (۱۳). ژنگ (Zhang) و همکارانش با مشتق سازی از این ترکیب به آنالوگ (۱۰) با استخلاف متوکسی فنیل در موقعیت دو در حلقه‌ی کینولون دست یافتند. این ترکیب $IC_{50} = 0.31 \mu M$ علیه سویه K1 (سویه مقاوم به کلروکین) و $IC_{50} = 0.10 \mu M$ علیه سویه 3D7 پلاسمودیوم فالسیپاروم را به نمایش گذاشت (۱۴). دکروز (Dacruz) و همکارانش با روش غربالگری (screening) به داروی آنتی کوکسیدی دکوکوینات (DQ) (۱۱) به عنوان ماده موثر بر روی مراحل کبدی پلاسمودیوم فالسیپاروم دست یافتند. نکته جالب توجه این ترکیب، تاثیر آن بر روی مراحل مختلف انگل مالاریا در شرایط برون تنی (با nM $IC_{50} = 2/6$ بر روی مرحله کبدی، $IC_{50} = 10 nM$ بر روی مرحله خونی و $IC_{50} = 36 nM$ بر روی مرحله جنسی) می باشد (۱۵). با چنین اثر بخشی، ترکیب DQ ابزارهای لازم بنیاد MMV را برای دستیابی به داروهای نسل بعدی جهت ریشه کنی مالاریا دارا می باشد (۱۶). از محاسن دیگر این ترکیب می توان به تاثیر آن بر روی کمپلکس bc1

برعلیه میکروگامتوسیت‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم، هر دوی این ترکیبات $IC_{50} \sim 10 nM$ را به نمایش گذاشتند (۱۰-۱۲). این ترکیبات همچنین به صورت موثری آنزیم اکسیدوردکتاز NADH:ubiquinone پلاسمودیوم فالسیپاروم را با $IC_{50} = 16 nM$ مهار می کنند.

نیکسون (Nixon) و همکارانش آنالوگ‌های دیگری از HDQ را معرفی کردند. ترکیب SL-2-64 (۸) با استخلاف ((۴-تری فلورو متوکسی) فنیل) پیریدین در موقعیت ۲ حلقه‌ی کینولون فعالیت مشابه با برخی داروهای ضد مالاریای رایج علیه سویه 3D7 پلاسمودیوم فالسیپاروم نشان داد. مطالعات درون تنی این ترکیب در مدل موشی با سویه 3D7، $ED_{50} = 3/3 mg/kg$ و مشابه با فعالیت درون تنی آرتیمتر با $ED_{50} = 3/1 mg/kg$ بر روی همان سویه را نشان داد. حضور حلقه پیریدین در SL-2-64 منجر به افزایش حلالیت آبی و کاهش لیپوفیلیسیتی در این ترکیب در مقایسه با آنالوگ‌های CK-2-68 (۶) و پیش داروی آن (۷) می گردد. با توجه به نتایج مناسب حاصل شده برای ترکیب SL-2-64، این آنالوگ در بنیاد Medicines for Malaria Venture (MMV) لیست شده است (۱۰). مطمئناً استخلاف متیل در موقعیت ۳ حلقه‌ی هیدروکسی کینولین و جابجایی استخلاف آلیفاتیک موقعیت ۲ با گروه آروماتیک در مقایسه با داروی اصلی



شکل ۶- ساختار ترکیبات ۹-۱۳ (۱۳-۱۵ و ۲۶)

معرفی ترکیبات جدید موثر بر علیه مالاریا بعضاً با مکانیسم عمل متفاوت با داروهای رایج پرداخته می شود. اهمیت حضور حلقه های کینولون در ترکیبات ضد میکروب فلوروکینولونی بر کسی پوشیده نیست. به کارگیری هسته کینولون توسط گروه های تحقیقاتی در سنتز ترکیبات گوناگون نیز مورد استفاده قرار گرفت و فعالیت های ضد باکتری، ضد سرطان، ضد ویروس، ضد انگل و ... آن به اثبات رسید. تحقیقات اخیر بر روی فعالیت ضد مالاریایی هسته ی کینولون نشان داد که برخی از مشتقات آن تاثیر قوی بر روی مراحل مختلف انگل مالاریا، شامل مراحل خونی، کبدی و جنسی دارند. برخی از این ترکیبات موثر، مکانیسم عمل متفاوتی در مقایسه با داروهای رایج دارند. با توجه به معضل مقاومت دارویی، محاسن هسته ی کینولون و نتایج مثبت حاصل، می توان به دستیابی یک داروی موثر جدید در برنامه ریشه کنی مالاریا امیدوار بود. البته به شرط اینکه بر روی حلالیت پایین مشتقات کینولون و ناپایداری متابولیکی آن متمرکز شده و این مشکل را رفع کرد.

منابع

1. WHO: World Malaria Report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/report/en/). Date of access: 19.03.2014).
2. Shetty P. The numbers game. *Nature*, 2012;484: 14-15.
3. Na-Bangchang K, Karbwang J. Current status of malaria chemotherapy and the role of pharmacology in antimalarial drug research and development. *FundamClinPharmacol*; 2009.23: 387-409.
4. Guerra CA, Howes RE, Patil AP, Gething PW, Van Boeckel TP, Temperley WH, et al. The international limits and population at risk of Plasmodium vivax transmission in 2009. *PLoS Negl Trop Dis*; 2009.4: e774.
5. Djimde A, Doumbo OK, Cortese JF, Kayentao K, Doumbo S, Diourte Y, et al. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *N Eng J Med*; 2001.344: 257-263.
6. Salzer W, Timmler H, Andersag H. A new type of compound active against avian malaria. *Eur J Inorg Chem*; 1948.81: 12-19.
7. Nilsen A, Miley GP, Forquer IP, Mather MW, Katneni K, Li Y, et al. Discovery, synthesis and optimization of antimalarial 4(1H)-quinolone-3-diarylethers. *J Med Chem*; 2014.57: 3818-3834.

پلاسمودیوم فالسیپاروم اشاره کرد. ضمن اینکه این ترکیب با اتواکون مقاومت کراس نشان نداد (۱۵،۱۷). فعالیت ویژه ی ترکیب DQ بر روی مراحل مختلف انگل را ناشی از استخلاف گروه های اتری آلیفاتیک در موقعیت های ۶ و ۷ حلقه ی ۳-کربوکسی کینولون می دانند. علیرغم تمامی این محاسن ذکر شده برای این ترکیب، حلالیت آبی ضعیف و متابولیز سریع، از معایب آن به شمار می آیند. با رفع این معایب، در طراحی و ساخت مشتقات جدید با الهام از این ترکیب می توان به ساخت نسل جدید داروهای ضد مالاریا امیدوار بود.

ووبه (Wube) و همکارانش مشتقات جدیدی از ۴-(1H)-کینولون ها با استخلاف های متفاوت در موقعیت ۱ و ۲ حلقه را سنتز کردند. مشتقاتی با استخلاف فنیل آلکیل در موقعیت ۲ حلقه به طرز قابل ملاحظه ای قدرت ضد مالاریایی بر علیه پلاسمودیوم فالسیپاروم را افزایش دادند (۲۶). از طرفی استخلاف برم بر روی بخش انتهایی در سر زنجیر آلکیل سبب بهبود فعالیت های ضد مالاریایی در این مشتقات گردید. ترکیب (۱۲) دارای این استخلاف ها با $IC_{50} = 0.09 \mu M$ و $SI = 73/33$ (L-6/NF54) قویترین مشتق سنتز شده توسط این گروه بود. البته ترکیب (۱۳) با $0.47 \mu M$ $IC_{50} = 342/89$ و SI (L-6/NF54)، انتخاب پذیری بالاتری را نسبت به سویه حساس به کلروکین NF54 در پلاسمودیوم فالسیپاروم نشان داد. این ترکیبات با داشتن ساختار ساده می توانند به عنوان ترکیبات راهنمای جدید مورد استفاده قرار گیرند.

نتیجه گیری

مقاومت انگل به داروهای موجود، بزرگترین معضل در پیشگیری، کنترل، حذف و در نهایت ریشه کنی مالاریا می باشد و در نبود یک داروی جایگزین مناسب، دستیابی به داروی جدید، ایمن، مقرون به صرفه، با سمیت پایین و موثر بر روی سویه های مقاوم به داروهای رایج چالش بزرگی فراوری بیماری مالاریا می باشد. در این راستا و با توجه به اهمیت موضوع، در این مقاله مروری به

22. Winter RW, Kelly JX, Smilkstein MJ, Dodean R, Hinrichs D, Riscoe MK. Antimalarial quinolones: synthesis, potency, and mechanistic studies. *ExpParasitol*; 2008.118: 487–497.
23. Tahghighi A. Importance of metal complexes for development of potential leishmanicidal agents. *JOrganometChem*; 2014. 770: 51-60.
24. Casey AC. Synthesis of some 4-quinolones and related structures for evaluation as potential antimalarial agent. *NTIS*; 1974.2: 1–45.
25. Winter RW, Kelly JX, Smilkstein MJ, Hinrichs D, Koop MK. Optimization of endochin-like quinolones for antimalarial activity. *ExpParasito*; 2011.127: 545–551.
26. Wube A, Hüfner A, Seebacher W, Kaiser M, Brun R, Bauer R, et al. 1,2-substituted 4-(1H)-quinolones: synthesis, antimalarial and anti-trypansomal activities in vitro. *Molecules*; 2014.19: 14204-20.
8. MMV: Defeating malaria together. Geneva: Medicines for Malarial Venture; (<http://www.mmv.org/research-development/project-portfolio/elq300>)
9. Lacrue AN, Sáenz FE, Cross RM, Udenze KO, Monastyrskyi A, Stein S, et al. 4(1H)-Quinolones with liver stage activity against *Plasmodium berghei*. *Antimicrob Agents Chemother*; 2013.57: 417–424.
10. Nixon GL, Pidathala C, Shone AE, Antoine T, Fisher N, O'Neill PM, et al. Targeting the mitochondrial electron transport chain of *Plasmodium falciparum*: new strategies towards the development of improved anti-malarials for the elimination era. *Future Med Chem*; 2013.5: 1573–1591.
11. Leung SC, Gibbons P, Amewu R, Nixon GL, Pidathala C, Hong DW, et al. Identification, design and biological evaluation of heterocyclic quinolones targeting *Plasmodium falciparum* type II NADH:quinoneoxidoreductase (PfNDH2). *J Med Chem*; 2012.55: 1844–1847.
12. Biagini GA, Fisher N, Shone EA, Mubarak MA, Srivastava A, Hill A, et al. Generation of quinolone antimalarials targeting the *Plasmodium falciparum* mitochondrial respiratory chain for the treatment and prophylaxis of malaria. *PNAS*; 2012.109: 8298–8303.
13. Ryley JF, Peters W. The antimalarial activity of some quinolone esters. *Ann Trop Med Parasitol*; 1970.64: 209–222.
14. Zhang Y, Guiguemde WA, Sigal M, Zhu F, Connelly MC, Nwaka S, et al. Synthesis and structure–activity relationships of antimalarial 4-oxo-3-carboxyl quinolones. *Bioorg Med Chem*; 2010.18: 2756–2766.
15. Da Cruz FP, Martin C, Buchholz K, Lafuente-Monasterio MJ, Rodrigues T, Sönnichsen B, et al. Drug screen targeted at plasmodium liver stages identify a potent multistage antimalarial drug. *J Infect Dis*; 2012.205: 1278–1286.
16. Burrows JN, van Huijsduijnen RH, Möhrle JJ, Oeuvray C, Wells TNC. Designing the next generation of medicines for malaria control and eradication. *Malar J*; 2013.12: 187.
17. Meister S, Plouffe DM, Kuhlen KL, Bonamy GM, Wu T, Barnes SW, et al. Imaging of *Plasmodium* liver stages to drive next-generation antimalarial drug discovery. *Science*; 2011.334: 1372–1377.
18. Rajabalian S, Foroumadi A, Shafiee A, Emami S. Functionalized N-(2-xyiminoethyl) piperazinyl quinolones as new cytotoxic agents. *J Pharm PharmSci*; 2007.10: 153–158.
19. Tabarrini O, Massari S, Daelemans D, Stevens M, Manfroni G, Sabatini S, et al. Structure-activity relationship study on anti-HIV 6-desfluoroquinolones. *J Med Chem*; 2008.51: 5454–5458.
20. Cheng G, Hao H, Dai M, Liu Z, Yuan Z. Antibacterial action of quinolones: from target to network. *Eur J Med Chem*; 2013.66: 555 – 562.
21. Greeff J, Joubert J, Malan SF, Van Dyk S. Antioxidant properties of 4-quinolones and structurally related flavones. *Bioorg Med Chem*; 2012.20: 809–818.

A review to the importance of quinolone ring in achieving new anti-malarial drugs

Safora Karimi, MSc student, Department of Medical Chemistry, Pharmaceutical Sciences Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran.

***Azar Tahghighi**, Assistant Professor, Malaria and Vector Research Group (MVRG), Biotechnology Research Center (BRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran (*Corresponding author).
atahghighi2009@gmail.com

Abstract

Malaria is an acute and chronic disease caused by obligate intracellular protozoan parasites of the genus *Plasmodium*, transmitted through the bite of female anopheline mosquitoes. According to the World Health Organization (WHO) report, currently malaria transmits in 104 countries and due to a failure in the fight against this disease, their control and elimination is difficult. The parasite resistance to current and inexpensive drugs is one of the difficulties in the way of the elimination of malaria. Furthermore, achievement to a new drug with different mechanism of action is inevitable. In this respect, research groups focused on heterocyclic rings to find new drugs with different mechanism of action compared to current drugs. So, they synthesized various derivatives and evaluated their antimalarial activity on different stages of the parasite's life cycle. The compounds containing quinolone ring with diverse substituents on ring presented suitable activity on blood, liver and gametocyte stages. Furthermore, according to the tendency of these compounds on the different stages of the malaria parasite, they can be considered as lead compound to achieve new antimalarial drugs with different mechanisms of action and evaluated further. Due to the importance of the subject, in this review article are introduced some quinolone derivatives with antimalarial activity.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, Antimalarial, Quinolone ring, Endochin, Decoquinat