

Estudo Prospectivo de Moléculas Pequenas para o Tratamento da Malária a partir de Documentos Patentários

Prospective Study of Small Molecules for Treating Malaria Based on Patent Documents

Isabelle G. M. Sant'Anna,^a Renato C. S. Lessa,^a Lucas G. do Amaral,^a Miguel F. S. de Abreu,^a Magali S. Amorim,^a Marcela C. Moraes^{a,*}

^aUniversidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, BioCrom, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil

*E-mail: mcmoraes@id.uff.br

Recebido: 26 de Janeiro de 2024

Aceito: 7 de Maio de 2024

Publicado online: 13 de Maio de 2024

Malaria is among the top 10 causes of death worldwide and is caused by *Plasmodium* species. Despite the recent availability of a vaccine, the treatment of malaria, mainly caused by *Plasmodium falciparum*, remains a challenge. To accelerate the process of developing new chemical entities for the treatment of this disease and circumvent the associated high costs, patents can be used as a valuable tool for the preparation of chemical libraries to support scientists in developing synthesis strategies and predicting new molecules. These documents provide several relevant information about the disclosed compounds. This study consists of a prospective analysis in which patents were utilized to identify new molecules developed for the treatment of malaria. The patents were searched using the PatBase platform, employing the terms “malaria/A61K AND C07/2014-2023”. Twenty-four patents published in the last decade, containing *in vitro* and *in vivo* data on new chemical entities, were reviewed. The main functional groups found in the families of the 24 patents described in this research are discussed. Six out of twenty-four patents presented molecules with pharmacophoric groups similar to those in clinical use, while new classes of molecules demonstrated promising activity against *Plasmodium falciparum* species. Patent documents are valuable for studying innovative molecules, aiding decision-making and malaria combat by providing insights for library creation and R&D strategies.

Keywords: *Plasmodium falciparum*; patent; R&D; medicinal chemistry.

1. Introdução

A malária é uma das principais doenças parasitárias em todo o mundo e está entre as principais causas de morte em países subdesenvolvidos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que somente em 2021 foram registrados 247 milhões de casos de malária em 84 países endêmicos da doença. A transmissão da malária ocorre quando a fêmea do mosquito *Anopheles darlingi* (mosquito-prego) contaminado pica uma pessoa, transmitindo agentes do gênero *Plasmodium*, os quais são os causadores da doença (Figura 1).^{1,2}

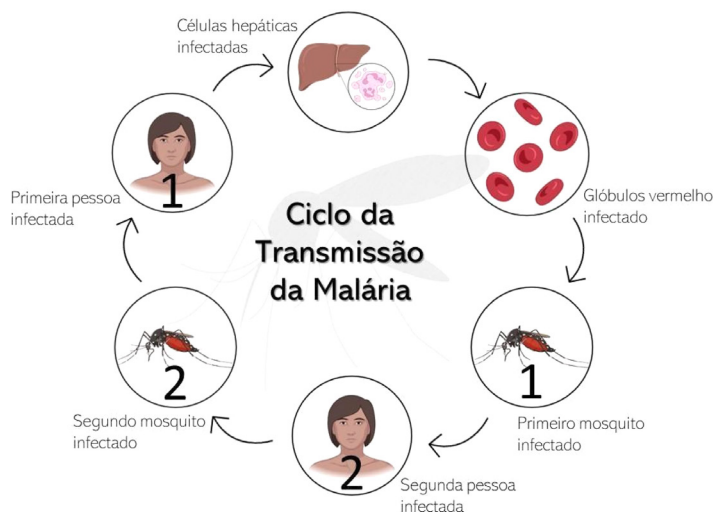


Figura 1. Ciclo da transmissão da Malária

Dentre os possíveis agentes etiológicos responsáveis pelo desenvolvimento da doença, destacam-se o *Plasmodium falciparum* e o *Plasmodium vivax*, sendo o primeiro considerado o mais letal devido à sua capacidade de multiplicação rápida na corrente sanguínea do hospedeiro. Isso ressalta a importância do diagnóstico e tratamento adequados logo nos primeiros sintomas. Os sintomas mais comuns incluem febre, fadiga, náuseas, anemia, distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça. Em casos mais graves, pode ocorrer icterícia, indicando disfunção hepática. É importante destacar que os sintomas da doença podem ser semelhantes aos de outras doenças infecciosas, o que pode tornar o diagnóstico preciso um desafio. As complicações decorrentes da infecção podem variar em gravidade, dependendo do tipo de *Plasmodium* envolvido, da imunidade do indivíduo afetado e da prontidão no tratamento adequado.^{3,4}

Em outubro de 2021, a OMS aprovou a primeira vacina a ser utilizada para prevenção da malária.⁵ A vacina RTS, S/ AS01 (ou Mosquirix, da GlaxoSmithKline) é composta pela proteína circunsporozoíta (CSP) de *P. falciparum*, agindo, portanto, especificamente contra o mesmo. Em outras palavras, a vacina não garante proteção contra infecções por outras espécies de *Plasmodium*. Embora haja de se reconhecer que a vacina represente um passo histórico e fundamental no combate à doença, a necessidade de se desenvolver novas terapias farmacológicas para o tratamento de indivíduos que não forem capazes de desenvolver resposta imunológica contra o parasita permanece, devido à eficácia da vacina em torno de 40%.⁶

A implementação de diretrizes para o tratamento adequado de infecções por *P. falciparum*, no entanto, pode se mostrar desafiadora, uma vez que a quantidade de cepas resistentes às opções farmacológicas disponíveis atualmente é cada vez maior.⁷ O espalhamento e prevalência dessas cepas levaria a um retrocesso de todos os avanços epidemiológicos conquistados até o momento.

Já o *P. vivax*, embora esteja comumente associado a manifestações mais leves da doença, vem se mostrando um desafio às políticas e intervenções públicas de controle. Tal fato é atribuído a algumas características particulares desta espécie, que é predominante na região amazônica brasileira, particularmente sua capacidade de entrar em estágio latente no fígado do hospedeiro. Dessa forma, o parasita se protege dos tratamentos de primeira escolha, cujos efeitos ficam concentrados na corrente sanguínea, fazendo com que infecções por *P. vivax* sejam, em sua maioria, recidivas.^{8,9}

Apesar de todo o progresso obtido no combate e erradicação da malária ao longo dos últimos anos, dados mais recentes da OMS mostram um momento de estagnação da doença ao redor do mundo, em que os investimentos atuais já não são mais suficientes e, caso não haja um reforço significativo, podem levar ao aumento no número de casos e mortes.² Assim, faz-se essencial o investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D), particularmente em relação a novos fármacos.

Entretanto, devido a sua alta complexidade, o processo

de P&D de novos fármacos demanda um alto investimento de tempo e de custos, ao mesmo tempo em que a malária consiste em uma doença que atinge majoritariamente países subdesenvolvidos que não oferecem retorno financeiro satisfatório para grandes empresas.¹⁰ Uma abordagem viável para auxiliar na tomada de decisões e consequente redução dos gastos de P&D é o estudo do estado da química de moléculas pequenas potencialmente úteis para aplicação em terapia. Neste contexto, Teixeira e colaboradores¹¹ investigaram os esforços realizados para o descobrimento de compostos alternativos para o tratamento da malária através de uma perspectiva sintética e/ou computacional, bem como através do reposicionamento de fármacos para uso em terapia contra a malária. Complementarmente, o uso de patentes pode contribuir substancialmente para elaboração de bibliotecas e estratégias eficientes de síntese e triagem, visto que estes documentos representam ferramentas valiosas por serem indicadores relevantes de produtividade e da capacidade de inovação tecnológica.¹²

O presente trabalho visa realizar um estudo prospectivo de tecnologias associadas ao tratamento da malária a partir das patentes publicadas nos últimos dez anos (2014-2023), que englobam especificamente moléculas pequenas, analisando as estruturas mais promissoras.

2. Tratamentos Vigentes

As opções de fármacos empregados tanto para controle profilático como para tratamento foram ampliadas ao longo das décadas. De acordo com o guia de tratamento da malária no Brasil, os medicamentos considerados estratégicos para a assistência farmacêutica no SUS são a cloroquina, primaquina, mefloquina, lumefantrina, o artemeter e artesunato (Figura 2).^{13,14} O guia destaca ainda que a tafenoquina ainda está em fase de implementação gradual no Brasil. Entretanto, apenas para fins comparativos, este fármaco será abordado aqui como um componente estratégico para terapia. A Figura 2 apresenta os fármacos agrupados convenientemente de acordo com suas estruturas químicas relacionadas.¹⁵

Os primeiros tratamentos contra malária não complicada de *P. falciparum* foram compostos por cloroquina e sulfoxidina-pirimetamina como opções de monoquimioterapia. O primeiro avanço remonta de 18 anos atrás, através da administração de terapias combinadas de artemisinina (ACT), como solução mais rentável, já que seus derivados apresentavam igualmente atividade contra outras formas da doença, como malária severa ou cerebral.¹⁵ No entanto, apesar da ACT ainda representar padrão ouro para tratamento da malária,^{2,16-18} observa-se a gênese de resistência à este tratamento no sudoeste da Ásia, bem como sua propagação pelas adjacências geográficas (Vietnã, Tailândia, Camboja, etc).

A primaquina compreende o único fármaco amplamente disponível para tratar malária em estágio latente. No entanto, o longo tempo de tratamento resulta em baixa adesão dos

pacientes. Já a tafenoquina, análogo sintético da primaquina, cujo registo foi concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no final de 2019, vem sendo objeto de preocupação quanto a sua segurança. Estudos mostram que indivíduos com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) – cerca de 400 milhões de pessoas em todo o mundo – apresentam alto risco de anemia hemolítica aguda após administração da tafenoquina.^{10,19} Assim, seu uso é diretamente dependente de um teste prévio para a enzima G6PD. Logo, é imprescindível que a prospecção de novas entidades químicas como fármacos ou soluções terapêuticas acompanhe o surgimento de casos de resistência medicamentosa ao tratamento vigente.

3. Pesquisa Patentária

De modo a identificar as tecnologias mais recentes

desenvolvidas para o tratamento da malária, realizou-se o levantamento de documentos patentários no portal comercial *PatBase*. O portal foi selecionado por ser um banco de dados robusto para pesquisar, revisar, exportar e analisar informações de documentos patentários, os quais estão organizados por famílias, reduzindo o número de documentos duplicados, isto é, que se referem a mesma matéria.

A busca foi feita a partir do termo “*malaria*”, do inglês, no campo “*subject*”, o qual foi restrito ao título, resumo e reivindicações. Adicionalmente, o campo “*publication date* (PD)” foi utilizado para realizar o corte de dez anos. Assim, buscou-se por documentos publicados entre 2014 e 2023. A classificação internacional também foi utilizada como filtro de busca. De modo a detectar documentos pertencentes aos campos da química e da farmacologia, utilizou-se as classificações A61K (Preparações para fins médicos, dental, ou de higiene) e C07 (Química orgânica). A busca resultou em 474 famílias de documentos patentários.

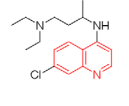
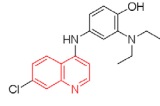
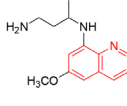
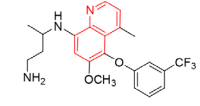
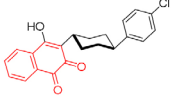
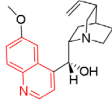
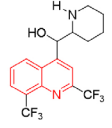
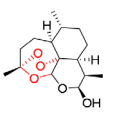
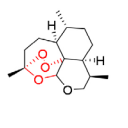
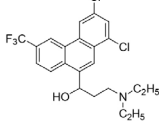
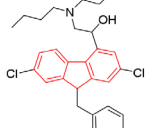
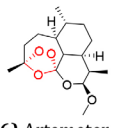
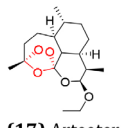
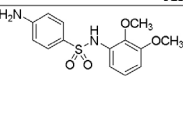
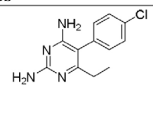
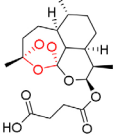
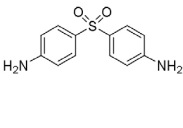
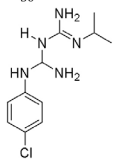
4-aminoquinolinas		8-aminoquinolinas	
 (1) Cloroquina IC ₅₀ = 79,4 nM ²⁰	 (2) Amodiaquina IC ₅₀ = 12,3 nM ²¹	 (3) Primaquina IC ₅₀ = 6,00 nM ²²	 (4) Tafenoquina IC ₅₀ = 1,4 nM ²³
Naftoquinona		Arlaminoalcoóis	
 (5) Atovoquona IC ₅₀ = 0,008 µM ²⁴		 (6) Quinina IC ₅₀ = 50,0 nM ²⁵	 (7) Mefloquina IC ₅₀ = 7,1 nM ²⁵
Lactonas sesquiterpênicas			
 (14) Dihidroarten IC ₅₀ = 10 µM ²⁷	 (15) Artemisina IC ₅₀ = 2,2 - 124 nM ²⁸	 (8) Halofantrina IC ₅₀ = 16,4 - 40,9 nM ²⁶	 (9) Lumefantrina IC ₅₀ = 7,5 µM ²⁷
 (16) Artemeter IC ₅₀ = 10 nM ²⁹	 (17) Arteeter IC ₅₀ = 1,8 mM ³⁰	 (10) Sulfadoxina IC ₅₀ = 0,64 µM ³¹	 (11) Pirimetamina IC ₅₀ = 32,2 nM ²⁵
 (18) Artesunato IC ₅₀ = 0,9 a 60 nM ²⁸		 (12) Dapsona IC ₅₀ = 1,62 nM ³²	 (13) Proguanil IC ₅₀ = 2,4-19 µM ³³
Antifolatos			

Figura 2. Fármacos utilizados no tratamento da malária e suas classes. Os valores de IC₅₀ apresentados para cada medicamento se referem a estudos com *P. falciparum*.²⁰⁻³³

Em seguida, os documentos foram filtrados em patentes concedidas (163) *versus* pedidos de patentes pendentes ou abandonados (313), utilizando o filtro “*granted publications only*” no campo de “*publication type*” no formulário de busca do próprio portal. Para o presente estudo, foram consideradas exclusivamente as patentes concedidas, com exceção daquelas concedidas somente na Austrália, uma vez que o Escritório de Patentes Australiano não exige o exame de mérito para conceder uma patente em seu território.

As 163 patentes concedidas selecionadas foram então brevemente analisadas quanto ao seu conteúdo a partir do resumo, título e quadro reivindicatório, a fim de excluir as famílias que não estão dentro do escopo do presente estudo, restringindo o levantamento apenas às patentes relacionadas a novas entidades químicas. Patentes relacionadas a macromoléculas como proteínas e anticorpos foram desconsideradas, a fim de considerar apenas os resultados relacionados a pequenas moléculas (< 900 Da). Da mesma forma, foram excluídos os resultados de patentes referentes ao reposicionamento de fármacos.

Posteriormente, as patentes obtidas foram cuidadosamente analisadas, através dos exemplos do relatório descritivo, para verificar se elas possuíam evidências experimentais tanto de atividade *in vitro* quanto *in vivo* contra espécies do gênero *P. falciparum*, a espécie mais agressiva do parasita

ao organismo humano.

Desse modo, 24 famílias de patentes foram detectadas, as quais encontram-se listadas juntamente com seus respectivos dados gerais na Tabela 1. Destaca-se que são apresentadas as moléculas mais promissoras de cada família inédita da patente.

As patentes listadas referem-se a moléculas pequenas desenvolvidas para o tratamento da malária que apresentaram atividade *in vitro* e *in vivo* contra espécies do gênero *P. falciparum* e que foram publicadas entre 2014 e 2023. Neste sentido, cabe ressaltar que, antes da concessão, as patentes passam meses ou anos sob exame dos respectivos Escritórios responsáveis por cada território. Antes disso, os pedidos de patente passam cerca de dezoito meses em sigilo, isto é, entre o depósito e a publicação. Sendo assim, embora as novas entidades químicas descritas aqui representem as tecnologias protegidas mais recentes para serem empregadas no tratamento da malária, o desenvolvimento das mesmas não está restrito ao limite temporal estabelecido por este estudo.

Os dados da Tabela 1 indicam que a maioria das patentes é proveniente da Europa (8) e dos Estados Unidos (8). Não foram encontradas patentes de origem brasileira dentro dos filtros para esta revisão patentária. No entanto, um dado interessante foi observado na patente brasileira PI 0818618-9,⁵⁸ dentro do escopo deste artigo, mas desconsiderada

Tabela 1. Patentes concedidas entre 2014 E 2023 e as Novas Entidades Químicas Desenvolvidas para o Tratamento da Malária Causadas pelo *P. falciparum*

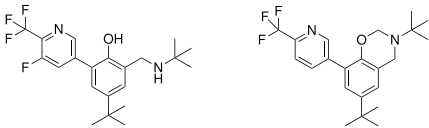
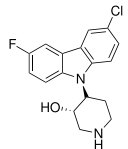
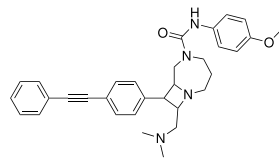
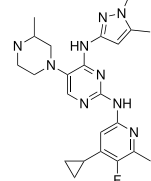
Patente	Titular (País de Origem)*	Data de Concessão	Data de depósito	Exemplos de Substâncias Bioativas
WO 2014/074775 A1 ³⁴	Jacobus Pharmaceutical Company, inc. (US)	15/05/2014	08/11/2013	 (19a) Ic_{50} 13 nM (19b) Ic_{50} 20 nM
WO 2014/108168 A1 ³⁵	Merck Patent GmbH (DE)	17/07/2014	27/12/2013	 (20) Ic_{50} 3 nM
US 10,738,055 B2 ³⁶	The Broad Institute, inc. (US)	11/08/2020	23/07/2018	 (21) Ec_{50} 3 nM
WO 2015/165660 A1 ³⁷	Mmv Medicines for Malaria Venture (CH)	12/06/2019	26/03/2015	 (22) Ic_{50} 9 nM

Tabela 1. Patentes concedidas entre 2014 E 2023 e as Novas Entidades Químicas Desenvolvidas para o Tratamento da Malária Causadas pelo *P. falciparum* (cont.)

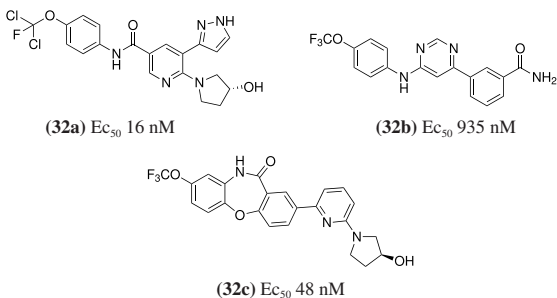
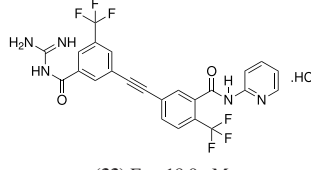
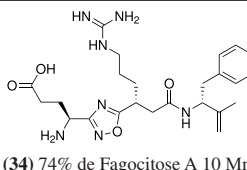
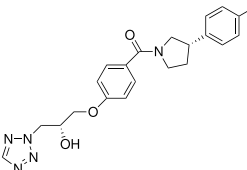
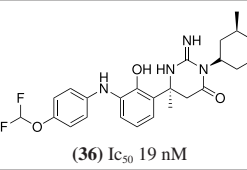
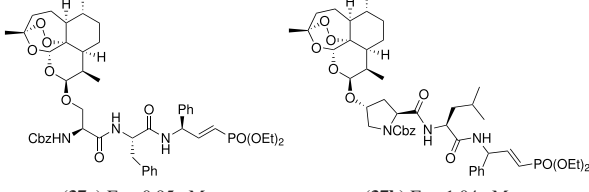
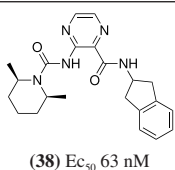
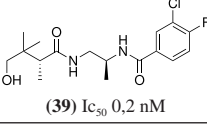
Patente	Titular (País de Origem)*	Data de Concessão	Data de depósito	Exemplos de Substâncias Bioativas
US 11,649,218 B2 ⁴⁷	The Usa, As Represented by The Secretary, Dept. of Health and Human Services (US); Pontificia Universidad Católica de Chile (CL)	16/05/2023	08/03/2019	 <p>(32a) EC_{50} 16 nM (32b) EC_{50} 935 nM</p> <p>(32c) EC_{50} 48 nM</p>
WO 2019/008027 A1 ⁴⁸	Sanofi (FR)	10/01/2019	04/07/2018	 <p>(33) EC_{50} 18,9 nM</p>
WO 2019/138367 A1 ⁴⁹	Aurigene Discovery Technologies Limited (IN)	18/07/2019	11/01/2019	 <p>(34) 74% de Fagocitose A 10 Mm</p>
WO 2019/145360 A1 ⁵⁰	Glaxosmithkline Intellectual Property Development Limited (GB)	01/08/2019	23/01/2019	 <p>(35) IC_{50} 8 nM</p>
Wo 2019/192992 A1 ⁵¹	UCB Biopharma SPRL (BE)	10/10/2019	02/04/2019	 <p>(36) IC_{50} 19 nM</p>
WO 2019/202609 A1 ⁵²	Council of Scientific and Industrial Research (IN); International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) (IN)	24/10/2019	16/04/2019	 <p>(37a) EC_{50} 0,95 nM (37b) EC_{50} 1,04 nM</p>
WO 2019/237125 A1 ⁵³	The General Hospital Corporation (US); President and Fellows of Harvard College (US)	12/12/2019	10/06/2019	 <p>(38) EC_{50} 63 nM</p>
WO 2020/141155 A1 ⁵⁴	MMV Medicines for Malaria Venture (CH)	09/07/2020	30/12/2019	 <p>(39) IC_{50} 0,2 nM</p>

Tabela 1. Patentes concedidas entre 2014 E 2023 e as Novas Entidades Químicas Desenvolvidas para o Tratamento da Malária Causadas pelo *P. falciparum* (cont.)

Patente	Titular (País de Origem)*	Data de Concessão	Data de depósito	Exemplos de Substâncias Bioativas				
WO 2021/027502 A1 ⁵⁵	Merck Sharp & Dohme Corp. (US); The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research (AU); MSD R&D (CN) Co., LTD (CN)	18/02/2021	21/07/2020	 (40a) EC_{50} 2,4 nM	 (40b) EC_{50} 3,2 nM			
				 (40c) EC_{50} 2,8 nM	 (40d) EC_{50} 0,6 nM			
				 (40e) EC_{50} 0,9 nM	 (40f) EC_{50} 8,8 nM			
				 (40g) EC_{50} 1,6 nM				
				WO 2021/078120 A1 ⁵⁶	Novartis AG (CH)	29/04/2021	20/10/2020	 (41) IC_{50} <10 nM
				Cn 111440120 B ⁵⁷	Universidade Tsinghua (CN)	24/07/2020	25/03/2020	 (42) IC_{50} 0,056 nM

*AU – Austrália; BE - Bélgica; CH – Suíça; DE – Alemanha; GB – Grã-Bretanha; IN – Índia; NL – Países Baixos; US – Estados Unidos; CN – China.

devido ao período de tempo. Ela passou cerca de 12 anos sob a fase de exame técnico (depósito em 08/10/2008, expedida em 25/01/2021). Tal fato evidencia o *backlog* de pedidos de patente pendentes de exame no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), o qual vem sendo combatido nos últimos anos através de programas de aceleração⁵⁹ e seria uma justificativa para o atraso na concessão de novas tecnologias em território brasileiro.

Adicionalmente, foi observado que todas as 24 famílias detectadas pertencem a um respectivo pedido internacional PCT – *Patent Cooperation Treaty*. O PCT é um tratado internacional estabelecido pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI), através do qual é possível buscar proteção simultânea nos diversos países signatários.

Isso evidencia o interesse dos depositantes em obter proteção em diversas jurisdições ao redor do mundo, uma vez que a patente é um direito regional e, portanto, cada país ou região (como é o caso do bloco europeu) possui seu próprio Escritório responsável pela concessão.

A região amazônica brasileira, composta pelos estados do Amazonas, Acre, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, é considerada uma região endêmica para malária (Figura 3).⁶⁰ No entanto, como evidenciado na Tabela 1, não há registros patentários que demonstrem a pesquisa e inovação desenvolvidas no país para combater a malária através da busca de moléculas orgânicas ativas frente ao *P. falciparum*. Inicialmente, esses dados podem sugerir falta de investimento ou

direcionamento inadequado de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) com ênfase no desenvolvimento de novos tratamentos para a doença em questão, uma vez que patentes e pedidos de patentes são indicadores de inovação. No entanto, dado que o presente estudo não aborda uma relação direta entre o número de patentes concedidas e o número de pedidos de patentes depositados, não é possível afirmar que instituições e empresas brasileiras não estejam inovando em produtos contra a malária. De toda forma, a ausência de patentes brasileiras sugere desafios e oportunidades para o avanço da pesquisa e desenvolvimento nacional nesse campo crucial da saúde pública.

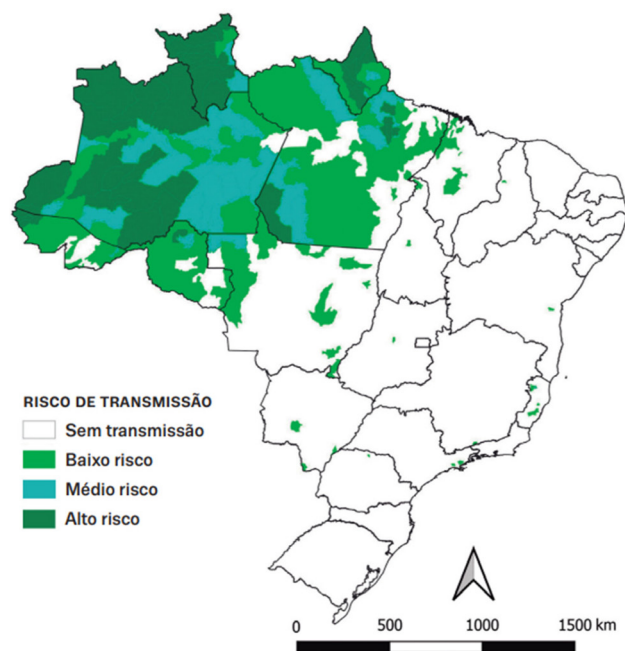


Figura 3. Mapa do Brasil que destaca as áreas de risco para malária, de acordo com os diferentes níveis de incidência parasitária anual – IPA⁶⁰

Similarmente, o mesmo entendimento pode ser aplicado quanto à inovação em países que também são endêmicos da doença, como países da África e da Ásia. Em contraste, observa-se que as principais Titulares são de países desenvolvidos, que investem fortemente em P&D mesmo sendo pouco acometidos por esta doença em específico. Neste sentido, destacam-se as universidades e centros de pesquisa dos Estados Unidos, bem como a farmacêutica alemã Merck. Este cenário destaca a importância da colaboração internacional e do investimento contínuo em P&D para enfrentar desafios globais de saúde, como a malária.

No que se diz respeito a novas entidades químicas (Tabela 1), diversas novas famílias de compostos foram apresentadas como promissoras alternativas para novos fármacos contra a malária. Elas compartilham diversas funções e alguns grupamentos químicos com os compostos que são empregados atualmente no tratamento da malária (Figura 2). Dentre os grupamentos destaca-se inicialmente o caso interessante da quinolina. As patentes demonstram

uma tendência contrária ao seu uso: mesmo presente em seis fármacos (**1-4**; **6-7**), apenas um trabalho explorou um grupamento similar, a quinolona (**42**).

Com relação ao grupamento intermediário ozonídeo, presentes nas lactonas sesquiterpênicas dos fármacos **14-18**, foi observado um aumento em sua utilização. As moléculas bioativas **27** e **37a-b**, bem como outros derivados descritos nas respectivas patentes, representam alternativas quimioterápicas para o controle de *Plasmodium sp.* resistentes aos fármacos da família da cloroquina (4-aminoquinolina). Estudos realizados por Singh e colaboradores⁶¹ revelaram que a junção dos grupamentos ozonídeo e adamantano resultou em um aumento significativo na atividade antiparasitária. A presença de ambos os grupamentos presentes no composto **27**, bem como em todos os compostos revelados na patente US 11,072,594,⁴² indica o avanço da P&D e o interesse comercial em torno desta nova classe de compostos. No geral, uma patente concedida para uma nova classe de compostos é um indício de que essas moléculas têm um potencial significativo de aplicação prática, seja como medicamentos, tratamentos ou em outras aplicações relevantes.

É interessante observar que o grupo carbazol se faz presente nos compostos patentários na Tabela 1, especialmente nos compostos **20** e **23a**. O fato do grupo carbazol estar presente nesses compostos sugere que os pesquisadores têm interesse em explorar esse grupamento químico potencialmente eficaz contra o *P. falciparum*. Apesar do carbazol não estar presente na estrutura dos fármacos em uso clínico, a presença do fluoreno na estrutura do fármaco lumefantrina (**9**) pode ser um indício de que essa classe de compostos tem potencial promissor no desenvolvimento de novos antimaláricos. Assim, diversos derivados da lumefantrina têm sido investigados para melhorar sua eficácia e reduzir a resistência do parasita a este medicamento.^{62,63}

Outro grupamento notavelmente presente em diversos compostos da Tabela 1 – sobretudo nos compostos **22**, **29**, **33**, **34**, **36** e **40** – é a guanidina, conhecida na química medicinal devido a sua capacidade de realizar ligações de hidrogênio e basicidade em pH fisiológico, derivada da sua capacidade única de estabilizar a carga positiva através da ressonância entre os três átomos de nitrogênios. Diferentes substituições na guanidina com grupos atratores ou doadores de elétrons influenciam diretamente na sua basicidade e, por conseguinte, permitem a modulação da lipofilicidade do ligante, tornando-a um grupo farmacofórico altamente interessante para a síntese orgânica.^{64,65} Neste sentido, derivados de acridila 9-substituída e guanidinoimidazolidinadionas contendo grupamento guanidina e exibindo atividade antimalárica já haviam sido previamente descritos na literatura. Adicionalmente, a guanidina é observada na estrutura dos fármacos **11** e **13**, corroborando a relevância farmacológica deste grupamento no desenvolvimento de novos agentes anti-malária.⁶⁶

A partir da Tabela 1, observa-se também a presença do grupamento fosfonato nos compostos **28a**, **28b**, **29** e **37**. Os fosfonatos são uma classe de compostos organofosforados que contêm o grupo funcional C-PO(OR)₂. Estes grupamentos são frequentemente empregados no planejamento de novos fármacos para contornar problemas de solubilidade, uma vez que tendem a melhorar a solubilidade de compostos em meio aquoso durante o processo de absorção e distribuição. Vários medicamentos à base de fosfonato já foram desenvolvidos e são utilizados para o tratamento de diversas doenças, incluindo os antivirais adefovir, cidofovir e foscarnet, o antibiótico fosfomicina e o anti-osteoporótico ácido zoledrônico.⁶⁷

Por fim, constata-se que o flúor está presente em diversos compostos da Tabela 1, especialmente no grupamento trifluorometila nos compostos **19**, **23**, **28b**, **33** e **41**. Em Química Medicinal, o flúor é um átomo conhecido por afetar significativamente a reatividade e as propriedades físico-químicas e biológicas de diversos compostos devido às suas características intrínsecas.⁶⁸ Em 1958, Lehmann reportou pela primeira vez a relação entre o grupamento trifluorometila e a sua atividade biológica, tornando-o altamente visado para uso na química medicinal.^{69,70} Estudos realizados por Xiaoyi e colaboradores mostraram que a adição de flúor em compostos triazolopirimidinas inibidores da enzima diidroorotato desidrogenase de *P. falciparum* tem um efeito significativo na afinidade de ligação e seletividade da espécie, pois interações hidrofóbicas entre o flúor e hidrocarbonetos fornecem energia de ligação significativa para interações entre proteína e ligante.⁷¹

Ressalta-se que a resistência à medicamentos muitas vezes ocorre devido à degradação enzimática de um grupo farmacofórico específico pelo agente etiológico alvo.⁷² Portanto, o desenvolvimento de novas moléculas que apresentem variados grupamentos químicos é uma estratégia interessante, pois pequenas alterações estruturais podem evitar a degradação enzimática do fármaco ou até mesmo modificar o mecanismo de ação.

4. Conclusão

A partir de um levantamento de patentes concedidas nos últimos dez anos, detectaram-se 24 patentes através das quais foi possível realizar um estudo prospectivo de moléculas pequenas promissoras para o tratamento da malária. O levantamento evidenciou o interesse em proteger os compostos revelados em diversas jurisdições, visando um possível sucesso comercial. Além disso, a análise da nacionalidade das Titulares evidencia o baixo investimento em P&D de empresas e instituições oriundas de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. A ausência de patentes brasileiras sugere desafios e oportunidades para o avanço da pesquisa e desenvolvimento nacional nesse campo crucial da saúde pública.

As patentes detectadas revelam uma série de novas moléculas promissoras para o tratamento da malária, evidenciando um cenário dinâmico e inovador na pesquisa farmacêutica. Seis das vinte e quatro moléculas detectadas demonstraram grupos farmacofóricos iguais ou semelhantes aos grupos presentes nos fármacos em uso clínico, apresentando pequenas modificações a fim de modular sua atividade antiparasitária, alcançando em diversos exemplos valores significativos de atividade em concentrações nanomolares. Adicionalmente, foi possível observar moléculas de novas classes e com novas combinações de funções que demonstraram atividade promissora contra espécies do gênero *P. falciparum*.

Embora documentos patentários não apresentem dados posteriores ao desenvolvimento das invenções em si, tal como ensaios clínicos, o uso destes provou ser uma ferramenta de estudo valiosa, capaz de fornecer informações sobre moléculas inovadoras que podem ser utilizadas para criação de bibliotecas e estratégias de P&D, auxiliando na tomada de decisões e, conseqüentemente, no combate à malária, podendo ser combinada com estudos complementares que abordem os estágios posteriores do desenvolvimento. Os resultados deste estudo evidenciam a importância de continuar a explorar e investir em pesquisa inovadora para melhorar os tratamentos disponíveis e avançar em direção à erradicação da malária.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, FAPERJ e CNPq.

Contribuições do Autor

Curadoria de dados: Sant'Anna, I. G. M., Lessa, R.C.S., Do Amaral, L. G., De Abreu, M. F. S., Amorim, M.S., Moraes, M. C. Aquisição de financiamento para análise formal: Moraes, M. C. Pesquisa: Sant'Anna, I. G. M., Lessa, R.C.S., De Abreu, M. F. S., Amorim, M.S. Administração de projetos: Moraes, M. C. Validação: Moraes, M. C. Visualização: Sant'Anna, I. G. M., Lessa, R.C.S., Amorim, M.S., Moraes, M. C. Redação do rascunho original: Sant'Anna, I. G. M., Lessa, R.C.S., Amorim, M.S., De Abreu, M. F. S., Moraes, M.C. Redação-revisão e edição: Sant'Anna, I. G. M., Amorim, M.S., Moraes, M. C.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization: The top 10 causes of death. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acesso em: 25 janeiro 2024.

2. World Health Organization. World malaria report 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2020>>. Acesso em: 25 janeiro 2024.
3. Dorothy, E. L.; Weimin, L.; Yingying, L.; Gerald, H. L.; Lindsey, J. P.; Sesh, A. S.; Paul, M. S.; Beatrice, H. H.; Out of Africa: origins and evolution of the human malaria parasites *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. *International Journal for Parasitology* **2017**, *47*, 2. [Crossref] [PubMed]
4. Taylor, W. R.; Hanson, J.; Turner, G. D.; White, N. J.; Dondorp, A. M.; Respiratory manifestations of malaria. *Chest Journal* **2012**, *142*, 492. [Crossref][PubMed]
5. GlaxoSmithKline. Disponível em: <[GSK welcomes WHO recommendation for broad roll-out of its RTS,S/AS01e \(RTS,S\) malaria vaccine | GSK](#)>. Acesso em: 25 janeiro 2024.
6. RTS, S Clinical Trials Partnership; Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet* **2015**, *386*, 9988. [Crossref] [PubMed]
7. Thu, A. M.; Phyto, A. P.; Landier, J.; Parker, D. M.; Nosten, F. H.; Combating multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *The FEBS journal* **2017**, *284*, 16. [Crossref] [PubMed]
8. de Pina-Costa, A.; Brasil, P.; Di Santi, S. M.; de Araujo, M. P.; Suárez-Mutis, M. C.; Santelli, A. C.; Oliveira-Ferreira, J.; Lourenço-de-Oliveira, R.; Daniel-Ribeiro, C. T.; Malaria in Brazil: what happens outside the Amazonian endemic region. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **2014**, *109*, 5. [Crossref] [PubMed]
9. White, N. J.; Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malaria Journal* **2011**, *10*, 297. [Crossref] [PubMed]
10. Guido, R. V. C.; Glaucius, O.; Andricopulo, A. D.; Virtual Screening and Its Integration with Modern Drug Design Technologies. *Current Medicinal Chemistry* **2008**, *15*, 37. [Crossref] [PubMed]
11. Teixeira, C.; Vale, N.; Pérez, B.; Gomes, A.; Gomes, J. R. B.; Gomes, P.; “Recycling” Classical Drugs for Malaria. *Chemical Reviews* **2014**, *114*, 11164. [Crossref] [PubMed]
12. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. Indicadores Nacionais de Ciência, Tecnologia e Inovação 2019. Disponível em: <https://antigo.mctic.gov.br/mctic/opencms/indicadores/indicadores_cti.html>. Acesso em: 10 outubro 2021.
13. Tisnerat, C.; Dassonville-Klimpt, A.; Gosselet, F.; Sonnet, P.; Antimalarial Drug Discovery: from Quinine to the Most Recent Promising Clinical Drug Candidates. *Current Medicinal Chemistry* **2022**, *29*, 3326. [Crossref] [PubMed]
14. Tibon, N. S.; Ng, C. H.; Cheong, S. L.; Current progress in antimalarial pharmacotherapy and multi-target drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *188*, 111983. [Crossref] [PubMed]
15. Nureye, D.; Salahaddin, M.; Zewudie A.; Current medicines for malaria including resistance issues. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapy* **2020**, *11*, 90. [Link]
16. Hanboonkunupakarn, B.; White, N. J.; Advances and roadblocks in the treatment of malaria. *British Journal Clinical Pharmacology* **2022**, *88*, 374. [Crossref] [PubMed]
17. Marino, A.; Bivona, D. A.; Bonacci, P.; Updates in central nervous system malaria: literature review and considerations. *Current Opinion Infectious Diseases* **2022**, *35*, 255. [Crossref] [PubMed]
18. Zhang, R.; Dong, X.; Wang, J.; Guo, Y.; Dai, Y.; A protocol for systematic review and meta-analysis of optimizing treatment for malaria. *Medicine* **2020**, *99*, 36. [Crossref] [PubMed]
19. Ministério da Saúde. Tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por *Plasmodium vivax*. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210205_Relatorio_tafenoquina_e_teste_G6PD_CP_04_2021.pdf>. Acesso em: 9 outubro 2021.
20. Wirjanata, G.; Sebayang, B. F.; Chalfein, F.; Prayoga; Handayuni, I.; Noviyanti, R.; Kenangalem, E.; Poespoprodjo, J. R.; Burgess, S. J.; Peyton, D. H.; Price, R. N.; Marfurt, J.; Contrasting Ex Vivo Efficacies of “Reversed Chloroquine” Compounds in Chloroquine-Resistant *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2015**, *59*, 5721. [Crossref] [PubMed]
21. Randrianarivelosia, M.; Harisoa, J. L.; Rabarijaona, L. P.; Raharimalala, L. A.; Ranaivo, L.; Pietra, V.; Duchemin, J. B.; Rakotomanana, F.; Robert, V.; Maucelere, P. A. F.; Maucelere, P.; Ariey, F.; In vitro sensitivity of *Plasmodium falciparum* to amodiaquine compared with other major antimalarials in Madagascar. *Parassitologia* **2002**, *44*, 141. [Link] [PubMed]
22. Chaorattanakawee, S.; Tyner, S. D.; Lon, C.; Yingyuen, K.; Ruttvisutinunt, W.; Sundrakes, S.; Sai-Gnam, P.; Johnson, J. D.; Walsh, D. S.; Saunders, D. L.; Lanteri, C. A.; Direct comparison of the histidine-rich protein-2 enzyme-linked immunosorbent assay (HRP-2 ELISA) and malaria SYBR green i fluorescence (MSF) drug sensitivity tests in *Plasmodium falciparum* reference clones and fresh ex vivo field isolates from Cambodia. *Malaria Journal* **2013**, *12*, 239. [Crossref] [PubMed]
23. Christensen, P.; Cinzah, R.; Suwanarusk, R.; Chua, A. C. Y.; Kaneko, O.; Kyle, D. E.; Aung, H. L.; Matheson, J.; Bifani, P.; Rénia, L.; Cook, G. M.; Snounou, G.; Russell, B.; Extended blood stage sensitivity profiles of *Plasmodium cynomolgi* to doxycycline and tafenoquine, as a model for *Plasmodium vivax*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2024**, *0*, e00280-24. [Crossref] [PubMed]
24. Pereira, L. M.; de Luca, G.; Abichabki, N. de L. M.; Brochi, J. C. V.; Baroni, L.; Abreu-Filho, P. G.; Yatsuda, A. P.; Atovaquone, chloroquine, primaquine, quinine and tetracycline: antiproliferative effects of relevant antimalarials on *Neospora caninum*. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária* **2021**, *30*, e002120. [Crossref] [PubMed]
25. Somé, A. F.; Conrad, M. D.; Kabré, Z.; Fofana, A.; Yerbanga, R. S.; Bazié, T.; Neya, C.; Somé, M.; Kagambega, T. J.; Legac, J.; Garg, S.; Bailey, J. A.; Ouédraogo, J.-B.; Rosenthal, P. J.; Cooper, R. A.; Ex vivo drug susceptibility and resistance mediating genetic polymorphisms of *Plasmodium falciparum* in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2024**, *68*, e01534-23. [Crossref] [PubMed]
26. Kümpornsin, K.; Loesbanluechai, D.; de Cozar, C.; Kotanan, N.; Chotivanich, K.; White, N. J.; Wilairat, P.; Gomez-Lorenzo,

- M. G.; Gamou, F. J.; Sanz, L. M.; Lee, M. C. S.; Chookajorn, T.; Lumefantrine attenuates *Plasmodium falciparum* artemisinin resistance during the early ring stage. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* **2021**, *17*, 186. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Humberstone, A. J.; Cowman, A. F.; Horton, J.; Charman, W. N.; Effect of Altered Serum Lipid Concentrations on the IC₅₀ of Halofantrine against *Plasmodium Falciparum*. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1998**, *87*, 256. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Ehrhardt, S.; Meyer, G. C.; Artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Therapeutics and Clinical Risk Management* **2009**, *5*, 805. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Rebelo, M.; Tempera, C.; Fernandes, J. F.; Grobusch, M. P.; Hänscheid, T.; Assessing anti-malarial drug effects *ex vivo* using the haemozoin detection assay. *Malaria Journal* **2015**, *14*, 140. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Zidovetzki, R.; Sherman, I. W.; O'Brien, L.; Inhibition of *Plasmodium falciparum* Phospholipase A by Chloroquine, Quinine, and Arteether. *The Journal of Parasitology* **1993**, *79*, 565. [[Link](#)] [[PubMed](#)]
31. Rungsihirunrat, K.; Na-Bangchang, K.; Hawkins, V. N.; Mungthin, M.; Sibley, C. H.; Sensitivity to antifolates and genetic analysis of *Plasmodium vivax* isolates from Thailand. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **2007**, *76*, 1057. [[Crossref](#)].
32. Wang, P.; Sims, P. F. G.; Hyde, J. E.; A modified *in vitro* sulfadoxine susceptibility assay for *Plasmodium falciparum* suitable for investigating Fansidar resistance. *Parasitology*, **1997**, *115*, 223. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Pudney, M.; Gutteridge, W.; Zeman, A.; Dickins, M.; Woolley, J.L.; Atovaquone and Proguanil Hydrochloride: A Review of Nonclinical Studies. *Journal of Travel Medicine* **1999**, *6*, S8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Heffernan, G. D.; Jacobus, D. P.; Saionz, K. W.; Schiehsler, G. A.; Shieh, H. N.; Zhao, W.; *Jacobus Pharmaceutical Company, Inc.* (US), **2014**. (WO 2014/074775 A1)
35. Routier, J.; Spangenberg, T.; *Merck Patent GMBH (DE)*, **2014**. (WO 2014/108168 A1)
36. Comer, E.; Kato, N.; Scherer, C.; Bastien, J.; Duvall, J.; Lewis, T.; Sayes, M.; Leighty, M.; Pu, J. Beaudoin, J.; Braibant, B.; Munoz, B.; *The Broad Institute, inc.* (US), **2020**. (US 10,738,055 B2)
37. Mohamed, S. H. P.; Patil, V.; Murugan, K.; Bellale, V. E.; Raichurkar, A.; Landge, S.; Puttur, J.; Choudhury, N. R.; Shanbhag, G.; Koushik, K.; Iyer, P.; Sambandamurthy, V.; Solapure, S.; Narayanan, S.; *MMV Medicines for Malaria Venture (CH)*, **2019**. (WO 2015/165660 A1)
38. Spangenberg, T.; *Merck Patent GmbH (DE)*, **2019**. (EP 3 459 944 A1)
39. Hermkens, P. H. H.; Schalkwijk, J.; Jansen, P. A. M.; Botman, P.; *Radboud Universitair Medisch Centrum (NL)*; *Pansynt B.V. (NL)*; *Tropiq Health Sciences B.V. (NL)*, **2019**. (WO 2016/072854 A2)
40. Bell, A. S.; Tate, E. W.; Leatherbarrow, R. J.; Hutton, J.; Brannigan, J. A.; *Imperial College Innovations Limited London (GB)*, **2021**. (WO 2017/001812 A1)
41. Bhattacharya, A. K.; Aratikatla, E. K.; Srivastava, K.; Manhas, A.; *Council of Scientific and Industrial Research (IN)*, **2020**. (WO 2016/063301 A2)
42. Renslo, A. R.; Blank, B. R.; Muir, R. K.; Evans, M. J.; Talukder, P.; *The Regents of the University of California (US)*, **2021**. (US 11,072,594)
43. Dowd, C.; Wang, X.; Brothers, R. C.; John, A. R. O.; Edwards, R.; Meyers, M.; Arnett, S.; Couch, R.; Heidel, K.; *The George Washington University (US)*; *Washington University in St. Louis (US)*; *George Mason University (US)*; *Saint Louis University (US)*, **2021**. (US 11,098,072)
44. Peyrottes, S.; Perigaud, C.; Wein-Grataud, S.; *Universite de Montpellier (FR)*; *Centre National de La Recherche Scientifique (FR)*; *Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (FR)*, **2022**. (US 11,299,506 B2)
45. Rathi, B.; Kempaiah, P.; Singh, A. P.; Singh, S.; Gupta, Y.; Sharma, N.; Poonam, Durvula, R.; *National Institute of Immunology (IN)*, **2022**. (US 11,485,714 B2)
46. Eagon, S. C.; Guy, R. K.; Hammill, J. T.; *University of Kentucky Research Foundation (US)*, **2023**. (US 11,578,071 B2)
47. Marugan, J. J.; Ferrer, M.; Southall, N. T.; Dulcey, A. E.; Hu, X.; Dextras, C. R.; Talley, D. C.; Alvarez, A.; Zanzungo, S.; Bernhardt, R. M. V.; *The USA, As Represented by the Secretary, Department of Health and Human Services (US)*; *Pontificia Universidad Católica de Chile (CL)*, **2023**. (US 11,649,218 B2)
48. Pascal, C.; Pellet, A.; Courtemanche, G.; Campbell, S.; *SANOFI (FR)*, **2019**. (WO 2019/008027 A1)
49. Sasikumar, P. G. N.; Ramachandra, M.; Naremaddepalli, S. S. S.; Chennakrishnareddy, G.; *Aurigen Discovery Technologies Limited (IN)*, **2019**. (WO 2019/138367 A1)
50. Castellote Alvaro, M. I.; León Diaz, M. L.; Martin Hernando, J. I.; *Glaxosmithkline Intellectual Property Development Limited (GB)*, **2019**. (WO 2019/145360 A1)
51. De Hargo Garcia, T.; King, L. M.; Lowe, M. A.; Maccoss, M.; Taylor, R. D.; Zhu, Z.; *UCB Biopharma SPRL (BE)*, **2019**. (WO 2019/192992 A1)
52. Bhattacharya, A. K.; Aratikatla, E. K.; Malhora, P.; Mohammed, A.; *Council of Scientific and Industrial Research (IN)*; *International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) (IN)*, **2019**. (WO 2019/202609 A1)
53. Mazitschek, R.; Santos, S. A.; Tye, M. A.; Payne, N. C.; *The General Hospital Corporation (US)*; *President and Fellows of Harvard College (US)*, **2019**. (WO 2019/237125 A1)
54. Schalkwijk, J.; Hermkens, P. H. H.; Dechering, K. J.; Bonnert, R. V.; *MMV - Medicines for Malaria Venture (CH)*, **2020**. (WO 2020/141155 A1)
55. McCauley, J. A.; Cowman, A. F.; De Lera Ruiz, M.; Favuzza, P.; Guo, Z.; Hu, B.; Kelly III, M. J.; Lei, Z.; Olsen, D. B.; Sleeb, B.; Thompson, J. K.; Triglia, T.; Zhan, D.; Zhang, C.; Zhao, L.; *Merck Sharp & Dohme Corp. (US)*; *The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research (AU)*; *MSD R&D (CN) CO., LTD (CN)*, **2021**. (WO 2021/027502 A1)
56. Blaquiére, N. A.; Huang, R. Y.; Kirrane, T. M. Jr.; Kordikowski, A.; Mata, A. C.; Sarko, C. R.; Taft, B. R.; Waldron, G. L.; Yokokawa, F.; *Novartis AG (CH)*, **2021**. (WO 2021/078120 A1)

57. 饶燊; 杨毅庆; Universidade Tsinghua (CN), **2020**. (CN 111440120 B)
58. Tarnchompoo, B.; Yongyuth, Y.; Vilaivan, T.; Chitnumsub, P.; Thongpanchang, C.; Kamchonwongpaisan, S.; Matthews, D.; Vivas, L.; Yuvaniyama, J.; Charman, S.; Charman, W.; Katiyar, S. B.; *MMV - Medicines for Malaria Venture (CH)*, **2021**. (PI 0818618-9)
59. Ministério da Economia. Plano de Combate ao Backlog. Disponível em: <<https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/plano-de-combate-ao-backlog>>. Acesso em: 25 janeiro 2024.
60. Ministério da Saúde. Guia de tratamento da malária no Brasil. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf>. Acesso em: 25 janeiro 2024.
61. Singh, C.; Kanchan, R.; Sharma, U.; Puri, S. K.; New adamantane-based spiro 1,2,4-trioxanes orally effective against rodent and simian malaria. *Journal Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 521. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Puthran, C.; Poojary, B.; Nayak, G. N.; Purushotham, N.; Rasheed, M. S.; Hegde, H.; Design, syntheses, molecular docking, and biological evaluation of novel selenium containing lumefantrine analogues. *Journal Heterocyclic Chemistry* **2020**, *57*, 1319. [[Crossref](#)]
63. Parth; Kaur, N.; Korkor, C.; Mobin, S. M.; Chibale, K.; Singh, K.; Fluorene-Chloroquine Hybrids: Synthesis, in vitro Antiplasmodial Activity, and Inhibition of Heme Detoxification Machinery of *Plasmodium falciparum*. *ChemMedChem* **2022**, *17*, e202200414. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Franciszek, S.; Łukasz, B.; Biological activities of guanidine compounds. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2009**, *19*, 1417. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Kapp, T. G.; Fottner, M.; Maltsev, O. V.; Kessler, H.; Small Cause, Great Impact: Modification of the Guanidine Group in the RGD Motif Controls Integrin Subtype Selectivity. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 1540. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Guetzoyan, L.; Ramiandrasoa, F.; Dorizan, H.; Desprez, C.; Bridoux, A.; Rogier, C.; Pradines, B.; In vitro efficiency of new acridyl derivatives against *Plasmodium falciparum*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 3278. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Vorá ová, M.; Zore, M.; Yli-Kauhaluoma, J.; Kiuru, P.; Harvesting phosphorus-containing moieties for their antibacterial effects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2023**, *96*, 117512. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Hagmann, W. K.; The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 4359. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Steiner, H.; Synthesis of aromatic trifluoromethyl compounds: The potential for large scale application. *Chimica Oggi-Chemistry Today* **2015**, *33*, 26. [[Link](#)]
70. Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W.; Die ernst CF₃-substituierten organyl (chlor)silane. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 2195. [[Crossref](#)]
71. Xiaoyi, D.; Kokkonda, S.; El Mazouni, F.; White, J.; Burrows, J.; Kaminsky, W.; Charman, S.; Matthews, D.; Rathod, P.; Phillips, M.; Fluorine Modulates Species Selectivity in the Triazolopyrimidine Class of *Plasmodium falciparum* Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 5381. [[Crossref](#)] [[PubChem](#)]
72. Ray, S.; Das, S.; Suar, M.; Em *Molecular Mechanism of Drug Resistance. Drug Resistance in Bacteria, Fungi, Malaria, and Cancer*; Arora, G.; Sajid, A.; Kalia, V. C., eds.; Springer International Publishing: Switzerland, 2017, cap. 2. [[PubChem](#)]