

Ferroquina: O Antimalárico do Futuro

Francisco, A. I.;* Vargas, M. D.

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (2), 118-129. Data de publicação na Web: 27 de outubro de 2010

<http://www.uff.br/rvq>

Ferroquine: The Antimalarial Drug of the Future

Abstract: Malaria is a parasitic disease which afflicts approximately 500 million people and causes more than 1 million deaths each year. Of the plasmodium species infecting humans, *P. falciparum* is the principal causative agent of malaria, responsible for 90% of deaths. Among the known antimalarials, chloroquine (CQ), a 4-aminoquinoline, is as a potent and non-expensive drug, used worldwide by poor populations. In the last years, *P. falciparum* has developed resistance to CQ, with the appearance of multiresistant strains. Therefore efforts have been directed to the discovery of new antimalarials. **Ferroquine** (FQ, SR97193), an analogue of CQ, presents itself as a great candidate. It contains a ferrocenyl group as an integral part of the side chain of CQ. FQ is able to overcome the CQ resistance, and its mechanism of action has been the subject of intensive investigation. It is able to inhibit formation of hemozoin and to generate reactive oxygen species. This mini-review covers mainly the modifications made to the structure of **ferroquine** so far, in order to try to elucidate its mechanism of action.

Keywords: malaria; ferroquine; mechanism of action.

Resumo

A malária é uma doença parasitária que aflige aproximadamente 500 milhões de pessoas e causa mais de um milhão de mortes por ano. Dentre as espécies de plasmódio que afetam o ser humano, o *P. falciparum* causa a forma mais perigosa da doença, sendo responsável por mais de 90% dos óbitos. Dentre os antimaláricos existentes, a cloroquina (CQ), uma 4-aminoquinolina, mostrou-se um fármaco potente e barato, sendo esta última qualidade essencial para as populações com difícil acesso aos sistemas de saúde. Nos últimos anos, o *P. falciparum* vem adquirindo resistência à cloroquina, devido ao aparecimento de linhagens multiresistentes. Nesse âmbito, torna-se urgente a procura por novos antimaláricos. Dentre eles, destaca-se a **ferroquina** (FQ, SR97193), que apresenta o grupo ferrocenil como parte integral da cadeia lateral da CQ. A **ferroquina** é capaz de suprir o problema da resistência à cloroquina, e o seu mecanismo de ação tem sido centro de atenção de vários pesquisadores. Acredita-se que a FQ seja capaz de inibir a formação do pigmento malárico (hemozoína) e gerar espécies reativas de oxigênio. Nesta mini-revisão abordam-se principalmente as modificações que foram realizadas até então na estrutura da **ferroquina**, com o objetivo de se tentar entender seu mecanismo de ação.

palavras-chave: malária; ferroquina; mecanismo de ação.

* Laboratório de Síntese Organometálica (LSOM), Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, Centro, CEP 24020-150, Niterói, RJ, Brasil.

✉ acacioivo@yahoo.com.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20100011](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100011)

Ferroquina: O Antimalárico do Futuro

Acácio I. Francisco,* Maria D. Vargas

Laboratório de Síntese Organometálica (LSOM), Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, Centro, CEP 24020-150, Niterói, RJ, Brasil.

*acacioivo@yahoo.com.br

Recebido em 02 de dezembro de 2009. Aceito para publicação em 27 de outubro de 2010

1. Introdução

2. Estratégia bioorganometálica

2.1. O grupo ferrocenil

2.2. A ferroquina

3. Propostas para o mecanismo de ação

3.1. Inibição do pigmento malárico

3.2. Geração de espécies reativas de oxigênio

3.3. Interação com a PfCRT

3.4. Ligação de hidrogênio intramolecular

3.5. Modificação da cadeia lateral básica

3.6. Variação da posição do grupo Fc

3.7. Metabólitos secundários

3.8. Ferroquina X rutenquina

4. Considerações finais

1. Introdução

A malária é uma das doenças infecciosas mais alarmantes do mundo, com cerca de 300 a 500 milhões de casos clínicos e mais de um milhão de mortes a cada ano, sendo que a maior incidência de óbitos ocorre nos países em desenvolvimento (África, principalmente), em áreas remotas com difícil acesso aos serviços de saúde. Só no Brasil, em 2008, foram reportados mais de 315 mil casos da doença.¹

A malária é causada por um protozoário unicelular do gênero *Plasmodium* e transmitida pela picada do mosquito fêmea do gênero *Anopheles* (Figura 1).² Dentre as quatro espécies de plasmódio que atingem o ser humano (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium*

malariae, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium falciparum*), o *P. falciparum* transmite a forma mais perigosa, sendo responsável por mais de 80% das infecções e 90% das mortes pela enfermidade.¹



Figura 1. O *Anopheles stephensi*.²

Os antimaláricos mais difundidos pertencem ao grupo das 4-aminoquinolinas. Compostos que

apresentam o núcleo quinolínico têm sido amplamente explorados devido à sua eficácia no combate à doença.^{3,4} A cloroquina **1** e outros fármacos baseados no núcleo quinolínico (como a

quinina **2**, mefloquina **3** e amodiaquina **4**) têm sido usadas na profilaxia e no tratamento da malária (Figura 2).

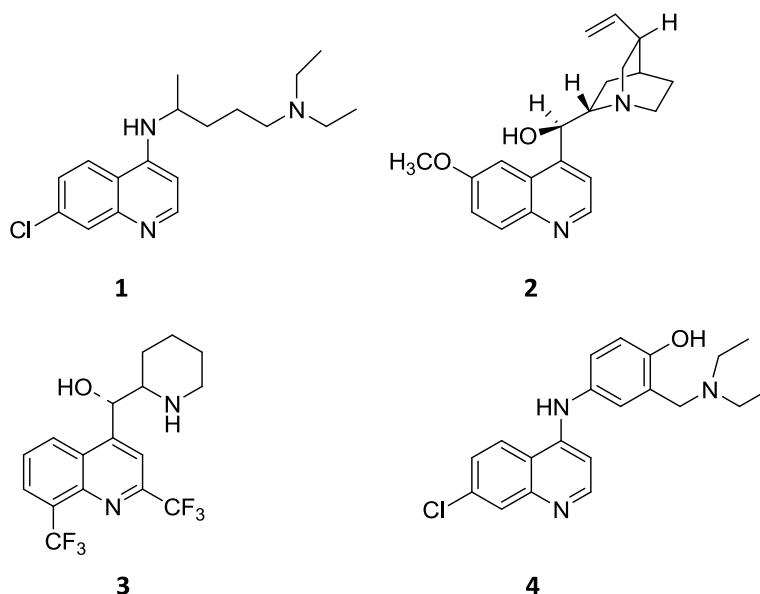


Figura 2. Estruturas químicas da cloroquina **1**, quinina **2**, mefloquina **3** e amodiaquina **4**

Estes compostos têm a capacidade de se acumular em altas concentrações nas paredes internas de um compartimento ácido do parasito chamado vacúolo digestivo. Neste local, a hemoglobina dos eritrócitos do hospedeiro, da qual o parasito se alimenta, é quebrada em aminoácidos, sendo o resíduo livre heme ou ferriprotoporfirina IX (Fe(III)PPIX), tóxico ao parasito. O parasito então o converte ao pigmento malárico hemozoína cristalino, insolúvel, inerte e não tóxico. A cloroquina atua impedindo a conversão da hematina à hemozoína.^{5,6,7} Foi demonstrado que a estrutura da hemozoína é idêntica à da β -hematina sintética (Figura 3). No cristal de β -hematina, as

moléculas de Fe(III)PPIX estão ligadas por meio de ligações ferro-carboxilato de uma das cadeias laterais propiônicas, formando dímeros, que por sua vez, formam cadeias mantidas por ligações de hidrogênio entre os oxigênios e hidrogênios do grupo carboxila. Este processo inibitório causa danos severos e mortais ao parasito.^{8,9} Contudo, resistência à cloroquina e aos fármacos mencionados tem se alastrado por todas as áreas endêmicas, fenômeno que se torna ainda mais complicado pelo aparecimento de linhagens multiresistentes (aquelas que apresentam capacidade de resistir a diferentes tipos de fármacos com estruturas químicas variadas).¹⁰

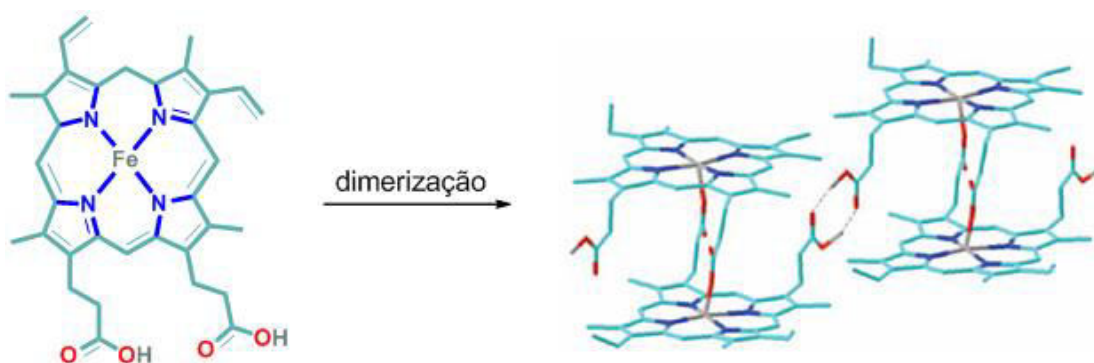


Figura 3. Representação do processo de dimerização da β -hematina, adaptada da referência 6

Outros compostos, como a artemisinina **5**, uma lactona sesquiterpênica que possui uma ligação

endoperóxido, isolada da planta *Artemisia annua*, tem sido objeto de estudo e representa uma alternativa promissora curativa para a malária.¹¹ Estudos mostraram que a artemisinina ($IC_{50}^5 = 9 \text{ nM}$) e seus derivados (fenozan 50F **6**, artesunato de sódio **7** e artefleno **8**) são tóxicos ao parasito da malária em

concentrações nanomolares (Figura 4). A ligação endoperóxido parece ser essencial para a atividade antimalárica.¹² Derivados desprovidos de tal ligação, como por exemplo a deoxiartemisinina **9**, são completamente inativos (Figura 4).¹³

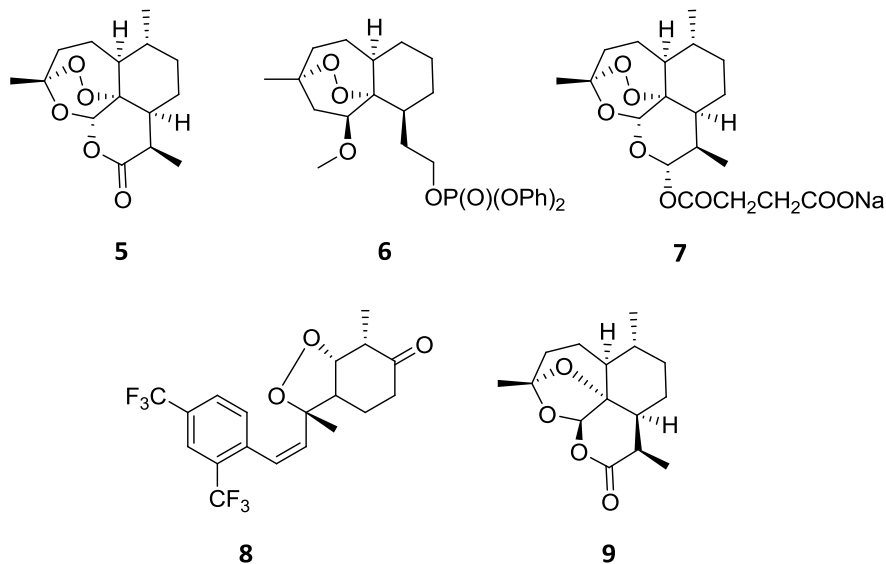


Figura 4. Estruturas químicas de derivados da artemisinina **5**

O mecanismo de ação destes compostos envolve a geração de radicais livres e alquilação de proteínas específicas e fundamentais para a sobrevivência do parasito.^{14,15,16}

Apesar da pouca resistência cruzada com outros fármacos e atuação mais rápida do que os demais antimaláricos, derivados da artemisinina **5** apresentam pouca biodisponibilidade para formulações de uso oral e tempo de meia-vida curto.¹⁷ A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que Terapias Combinadas de Artemisinina (TCA) sejam fornecidas a todos os países, onde o parasito tenha desenvolvido resistência à cloroquina. Essas TCA associam drogas derivadas de **5** com outros antimaláricos de maior tempo de vida, como a mefloquina **3**.¹⁸ Em 2008, uma parceria entre a Fiocruz, através do Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, e a Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi, em inglês) lançou o medicamento Artesunato+Mefloquina (ASMQ), produto inovador totalmente desenvolvido e registrado no Brasil. A combinação resulta em baixos índices de efeitos colaterais, maior adesão dos pacientes e utilização de menores doses de comprimidos.¹⁹ Não obstante, a

instabilidade térmica da artemisinina e o alto custo da terapia são desvantagens que inviabilizam seu uso global.^{20,21}

2. Estratégia bioorganometálica

Em vista dos problemas de resistência e do alto custo que os fármacos antimaláricos apresentam, pesquisadores de todo o mundo têm buscado planejar novos fármacos a partir de modificações estruturais naqueles existentes. Nesse âmbito, destaca-se a química bioorganometálica, que se encontra na interface entre a química organometálica e a biologia. Nos últimos anos esta nova área de pesquisa tem despertado interesse, uma vez que a incorporação de metais de transição à estrutura de uma droga pode acentuar a sua atividade biológica.^{22,23} Por exemplo, foi descrito que a complexação da cloroquina por sais de rutênio(III)⁴ e irídio(III)²⁴ deu origem a compostos mais ativos *in vitro* contra o *P. berghei* do que a cloroquinadifosfato **CQDP** (Figura 5).

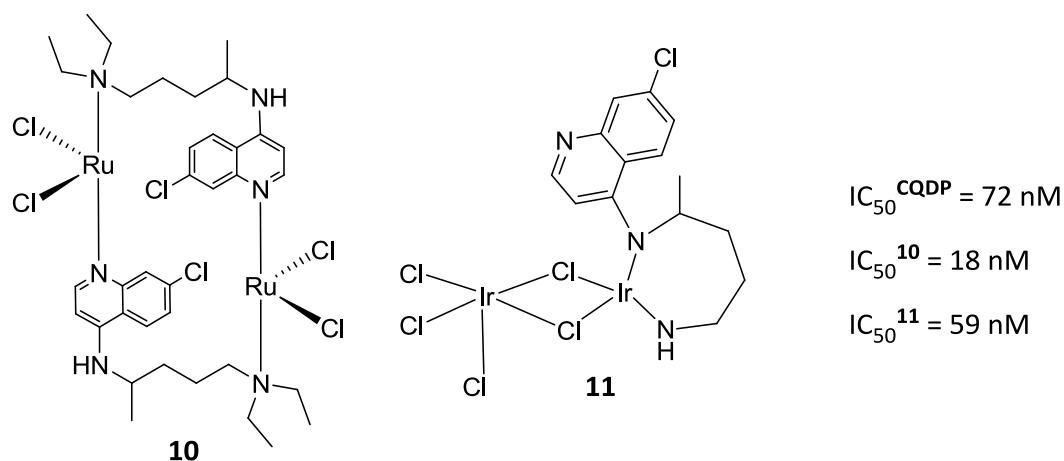


Figura 5. Estruturas químicas dos complexos de Ru^{3+} e Ir^{3+} da cloroquina

2.1. O grupo ferrocenil

2.1.1. Propriedades redox

A utilização do grupo ferrocenil (Fc, derivado do ferroceno **12**, Figura 6) como grupo farmacofórico vem sendo bastante explorada.^{25,26,27}

O ferroceno **12** é um composto estável,^{28,29} não-tóxico,²⁸ que exibe interessantes propriedades de oxidação-redução,³⁰ as quais se devem à sua capacidade de sofrer oxidação reversível, com a geração de espécie do tipo cátion-radical – íon ferrocênio **13**.²⁸ A formação de **13** pode ser entendida com o auxílio do diagrama de orbitais moleculares do ferroceno (Figura

6), que também explica a natureza diamagnética do ferroceno, uma vez que todos os elétrons da camada de valência encontram-se emparelhados.³¹

O ferroceno é um composto organometálico que obedece a regra dos 18 elétrons,³² semelhante à regra do octeto. Do total de 18 elétrons disponíveis para ligação (6 elétrons da camada de valência do Fe^{2+} e 6 de cada ligante ciclopentadieneto Cp^-), 12 encontram-se em orbitais fortemente ligantes, e os outros seis, nos orbitais não-ligantes e_{2g} e a_{1g} . Essa configuração é muito importante já que são os elétrons não-ligantes que determinam o comportamento redox e muitas propriedades químicas do composto (Figura 6). É do HOMO a_{1g} que um elétron pode ser facilmente removido, gerando uma espécie do tipo cátion-radical ferrocênio **13**.³¹

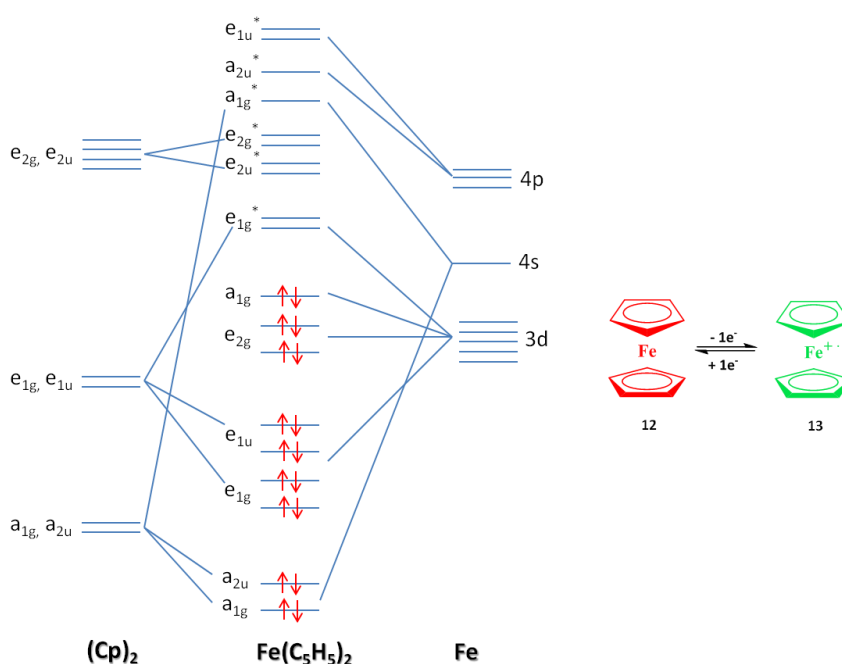


Figura 6. Diagrama de orbitais moleculares do ferroceno e processo redox reversível

2.1.2. Ferroceno no meio biológico

Acredita-se que no meio biológico o ferroceno **12** seja oxidado ao cátion-radical ferrocênio **13** pelo peróxido de hidrogênio na presença da enzima peroxidase³³, que consequentemente, forma complexos, conhecidos como complexos de transferência de carga, com grupos doadores de diversas proteínas, tal como o triptofano (Figura 7).³³ A redução do íon ferrocênio **13** a ferroceno **12** no

meio biológico pode ocorrer por diversos caminhos: i) pela ação controladora do pH do ânion radical superóxido, gerado fotoliticamente, sendo este convertido no sistema a O_2 ,³³ ii) pela oxidação de metaloproteínas, tais como plastocianina ou ferrocitocromo c,³³ e do NAD a NAD^{+1} e iii) através da formação do radical $\cdot OH$ na presença da glutathione, GSH.³⁴

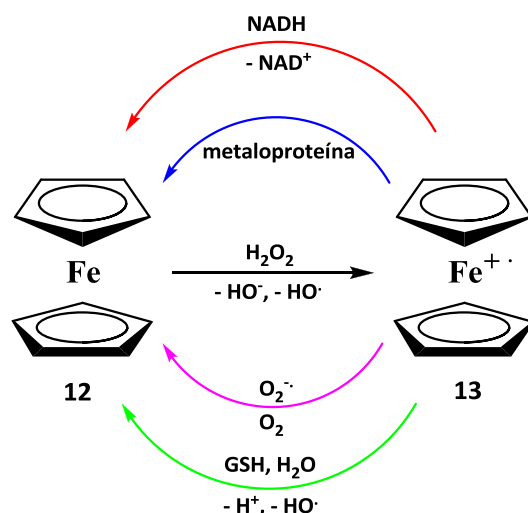


Figura 7. Processos envolvendo o ferroceno no meio biológico [NADH: nicotinamida adenina dinucleotídeo; GSH: glutathione].³¹

2.2. A ferroquina

A estratégia bioorganometálica foi aplicada a diversas drogas antimaláricas atualmente em uso. Em meados de 1990, inspirados pelos trabalhos pioneiros do grupo do professor Gerard Jaouen,³⁵ Biot *et al.* lançaram um programa de pesquisa de drogas com o objetivo de se descobrir novos agentes antimaláricos.³⁶ De um primeiro *screening* de 50 compostos que continham o grupo Fc emergiu um candidato promissor: a 7-cloro-4-[(2-N,N'-dimetilaminometil)ferrocenilmetilamino]quinolina (SR97193), mais conhecida como **ferroquina 14** (Figura 8).^{37,38} Este composto mostrou uma impressionante atividade antimalárica, sendo muito mais ativo do que a cloroquina contra as linhagens de *P. falciparum* sensíveis e resistentes à cloroquina

($IC_{50}^1 = 24$ nM e $IC_{50}^{14} = 11$ nM).^{39,40,41} Na verdade, os valores de IC_{50} para **14** variam de 1,8 a 13,4 nM, uma vez que dependem da origem e do tipo de linhagem do *P. falciparum*.^{14,37,40}

Estudos mostraram também que além de não haver resistência cruzada entre a **ferroquina** e os demais antimaláricos quinolínicos,⁴⁰ a atividade de **14** independe das mutações dos genes do *P. falciparum*, o que não ocorre com a cloroquina.⁴¹ Tal fato sugere que esta droga, ora apresenta diferentes modos de ação, ora diferentes mecanismos de resistência.^{37,39} Como pode ser visto na Figura 8, a diferença estrutural básica entre a cloroquina **1** e a **ferroquina 14** deve-se à substituição de dois metilenos da cadeia lateral de **1** por uma unidade ferrocenil (Fc). Deve-se ressaltar que o ferroceno, propriamente dito, não apresenta atividade antimalárica.³¹

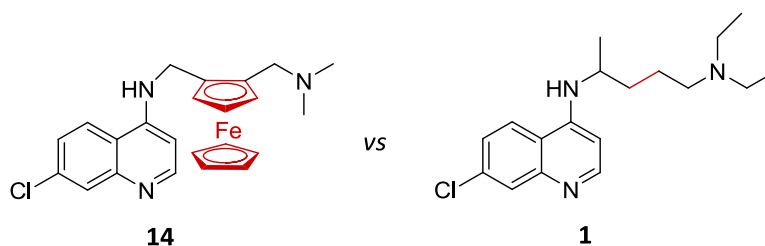


Figura 8. Estruturas da ferroquina **14** e da cloroquina **1**

A síntese de **14** é relativamente simples e econômica, o que torna este composto um atrativo para o incentivo à pesquisa nos países em desenvolvimento (Figura 9).^{42,43} A ferroquina está

sendo desenvolvida pela Sanofi-aventis e, desde 2007, se encontra em ensaios clínicos da Fase II, em combinação com o artesunato de sódio **7**, conforme recomendado pela OMS.⁴⁴⁻⁴⁸

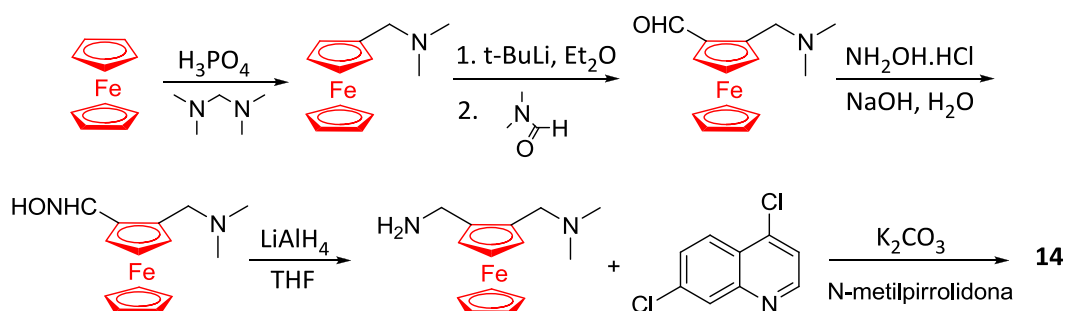


Figura 9. Síntese da ferroquina **14**

3. Propostas para o mecanismo de ação

Diversos autores vêm tentando elucidar o mecanismo de ação da ferroquina **14** e comparar suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas com as da cloroquina **1**.^{46,47,49}

3.1. Inibição do pigmento malárico

O estudo do comportamento de **1** e **14** em função do pH vacuolar (por volta de 5,0), evidenciou que a concentração das formas monoprotionadas ou neutras de **14** é cerca de 10 vezes maior que a de **1**.⁴⁶ Acredita-se, portanto, que **1** deve estar concentrada em regiões aquosas e **14**, em regiões lipídicas (ou pelo menos na interface entre os lipídeos e a água). Dessa forma, acredita-se que a ferroquina **14** aja, em parte, de forma semelhante à cloroquina, inibindo a formação do pigmento malárico. De fato, há evidências da cristalização do heme dentro dos lipídeos em diversos parasitos.^{50,51} Portanto, o aumento da atividade de **14** poderia ser justificado pela sua localização preferencial no sítio de cristalização da hemozoína, por ser mais lipofílica do que **1**. Dessa forma, a ferroquina poderia, ora inibir a

própria organização do cristal de hemozoína, ora gerar espécies reativas de oxigênio, o que poderia causar peroxidação lipídica.^{52,53}

3.2. Geração de espécies reativas de oxigênio

A possibilidade de geração de espécies reativas de oxigênio decorre das propriedades eletrônicas da ferroquina. Estudos de voltametria cíclica mostraram que o composto apresenta um par de ondas reversível em $E_{1/2} = 461,5 \text{ mV vs S.C.E.}$ ($\Delta E = 63,0 \text{ mV}$), indicando um mecanismo de transferência de um elétron, o que foi confirmado pela técnica de coulometria.⁵⁴ Sabe-se que compostos contendo o grupo Fc podem atuar no meio biológico gerando radicais hidroxila.³³ Também neste caso experimentos mostraram que o grupo Fc presente em **14** é capaz de catalisar reações do tipo Fenton (Figura 10).⁵⁵ Estudos evidenciaram que no pH do vacúolo digestivo do parasito (pH = 5,0) radicais hidroxila são produzidos em concentrações da ordem de micromolar (15 μM).⁵⁵ Entretanto esta baixa concentração de radicais OH^\cdot seria suficiente para induzir dano significativo ao parasito, devido à alta reatividade dessas espécies. Os radicais OH^\cdot são conhecidos por serem

particularmente agressivos frente a ácidos graxos insaturados presentes nos fosfolipídeos, promovendo extensa reação em cadeia, gerando diversos produtos de peroxidação.⁵⁶ Dessa forma, **14** poderia induzir diversos danos ao parasito e amplificar a inibição da formação da hemozoína, antes da ação de algum mecanismo de resistência.

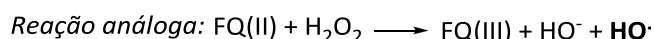
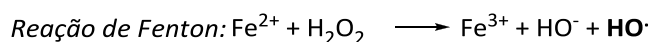
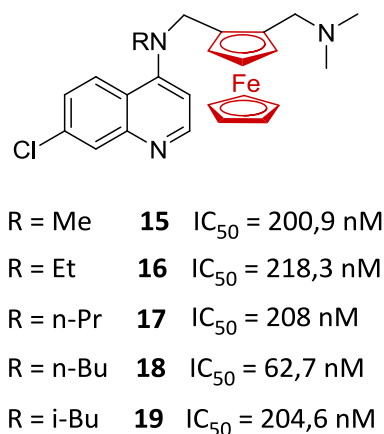


Figura 10. Reações de formação de radicais hidroxila

3.3. Interação com a PfCRT

Outra proposta para o mecanismo de ação baseia-se no fato de que parasitos resistentes à cloroquina **1** eliminam-na muito mais rapidamente das células vermelhas do que os parasitos sensíveis a este fármaco. Este processo é catalisado por uma proteína transmembranaral do *P. falciparum* (PfCRT).⁴¹ Foi proposto que a **ferroquina 14** poderia então bloquear a PfCRT por meio de suas propriedades lipídicas, atuando como um agente de reversão da



resistência,⁴⁶ entretanto, nenhuma relação direta foi encontrada entre a proteína PfCRT (responsável pela resistência de **1**) e sua susceptibilidade à **14**.⁴¹

Apesar de o mecanismo de ação da **ferroquina** não estar totalmente elucidado, sabe-se que o grupo Fc deve estar necessariamente ligado de forma covalente ao esqueleto da cloroquina.⁵⁷ Diante disso, modificações na estrutura básica da **ferroquina** vêm sendo realizadas no sentido de tentar entender melhor o seu mecanismo de ação.

3.4. Ligação de hidrogênio intramolecular

Novos derivados análogos à **14** modificados no átomo de nitrogênio N2 **15-19** foram sintetizados (Figura 11). Ao se analisar a estrutura da **ferroquina**, observa-se a possibilidade de haver uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio ligado ao N2 e o nitrogênio N3 da cadeia lateral, fazendo com que a molécula seja parcialmente torcida. A formação desta ligação parece ser importante para a atividade antimalárica, uma vez que os compostos **15-19** apresentam menor atividade antimalárica que **14** contra as cepas do tipo W2 do *P. falciparum*, o que pode ser associado à ausência desta ligação.⁴⁷

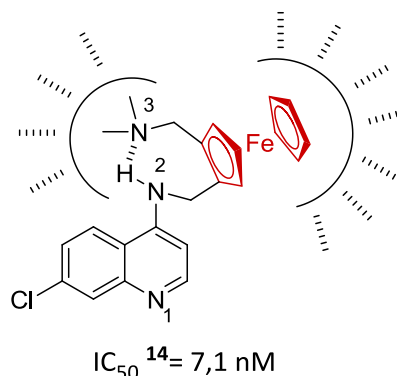


Figura 11. Derivados análogos à **ferroquina** e ilustração da ligação de hidrogênio intermolecular na molécula de **14**.⁴⁷

3.5. Modificação da cadeia lateral básica

Outros derivados análogos à ferroquina foram sintetizados, variando-se a natureza do substituinte alquil ligado ao nitrogênio N3 da cadeia lateral de **14** (Figura 12). A atividade antimalárica contra cepas resistentes à cloroquina **1** (W2, IC₅₀ = 452,4 nM) mostrou que a substituição dos grupos metila de **14**

por grupos etila levou a compostos mais ativos do que **1**, porém ainda menos ativos que a ferroquina (W2, IC₅₀ = 8,1 nM) (Figura 10, substâncias **20** e **22**). A substituição de um grupo alquil por um hidrogênio provocou diminuição da atividade. Além disso, os compostos contendo unidades de Fc adicionais apresentaram um aumento nos valores de IC₅₀ (Figura 12, substâncias **23**, **24** e **25**).⁵⁸

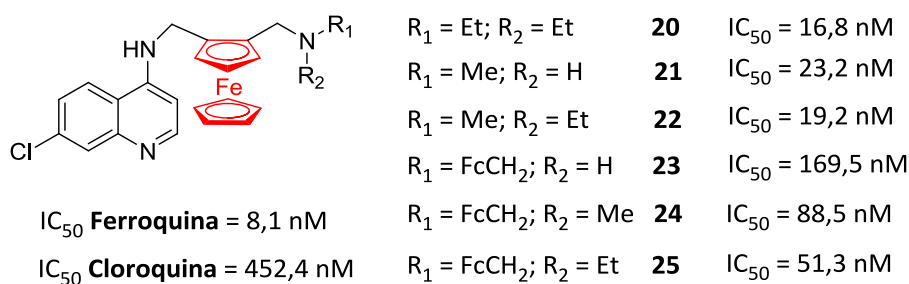


Figura 12. Atividade de derivados análogos à ferroquina **20-25** frente à linhagem de *P. falciparum* W2, resistente à cloroquina

3.6. Variação da posição do grupo Fc

A importância da posição da unidade Fc na atividade antimalárica foi estudada na preparação de outros derivados de **14** (substâncias **26**, **27** e **28**, Figura 13).⁵⁷ Estudos sugeriram que a presença do volumoso grupo Fc deve perturbar a interação com o pigmento malárico nos compostos **26** e **27**, levando a um decréscimo na atividade. A quaternarização do

nitrogênio endocíclico N1 poderia também reduzir a penetração na membrana e a acumulação no vacúolo alimentar do parasito. Em contrapartida, a substituição de um dos grupos etila terminais da cloroquina **1** por uma unidade $-\text{CH}_2\text{Fc}$ deu origem ao composto **28**, que foi muito ativo *in vitro* contra linhagens resistentes de **1**, porém levemente menos ativo do que **14**. O composto introduziu profundas mudanças nas propriedades farmacológicas de **1**, tais como distribuição eletrônica e lipofilicidade.⁵⁷

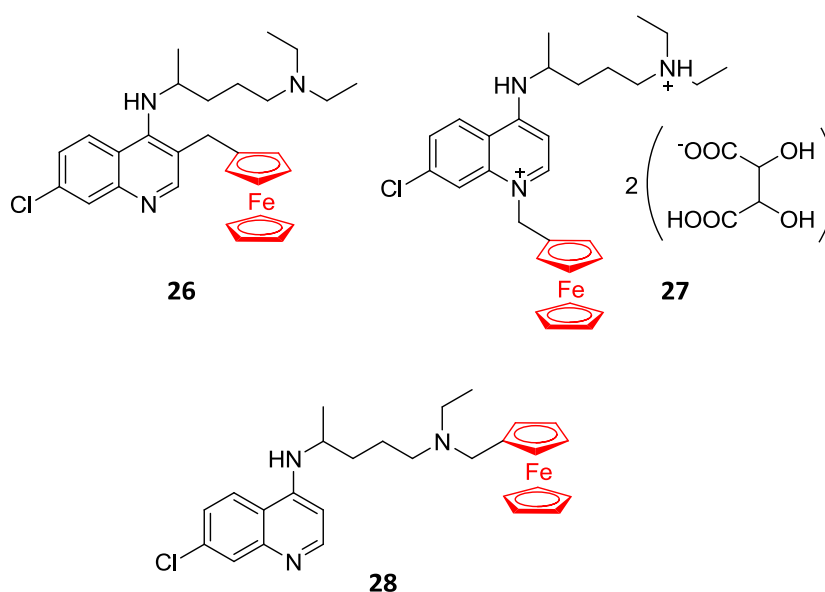


Figura 13. Derivados análogos a **14** sintetizados com variação na posição do grupo Fc

3.7. Metabólitos secundários

Sabe-se que no homem, a cloroquina é metabolizada no fígado, em sua maior parte pela oxidação *via* o sistema enzimático citocromo P-450, dando origem aos compostos monodesetilcloroquina **29** e didesetilcloroquina **30** (Figura 14). Acreditando que **14** pudesse apresentar comportamento

metabólico similar, os produtos esperados do metabolismo de **14** foram sintetizados e testados (Substâncias **31** e **32**, Figura 14). De fato, **31** mostrou-se mais ativo *in vitro* do que a ferroquina **14** contra linhagens sensíveis à **1** ($\text{IC}_{50}^{31} = 13 \text{ nM}$ vs $\text{IC}_{50}^{14} = 26 \text{ nM}$) e resistentes à **1**: ($\text{IC}_{50}^{31} = 23 \text{ nM}$ e $\text{IC}_{50}^{14} = 27 \text{ nM}$). Embora o metabólito **32** apresente menor atividade do que **14** ($\text{IC}_{50}^{32} = 54 \text{ nM}$), este ainda continua mais ativo do que a própria cloroquina **1** ($\text{IC}_{50}^1 = 137 \text{ nM}$).⁵⁹

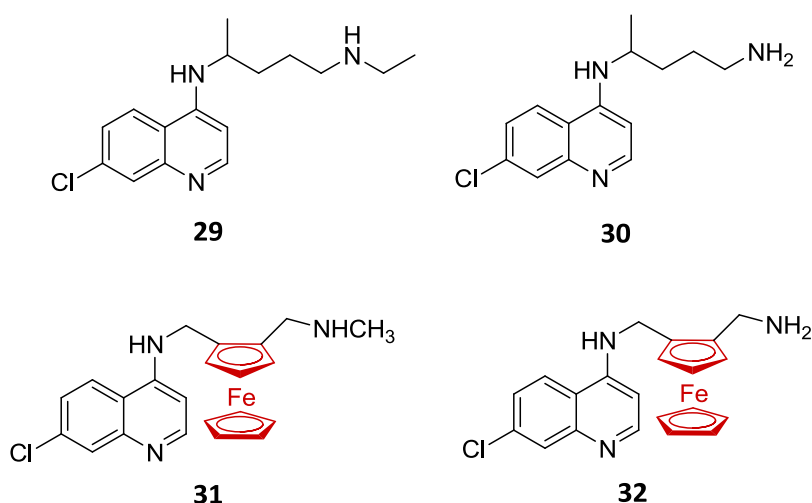


Figura 14. Estruturas dos metabólitos de **1** (**29**, **30**) e de **14** (**31**, **32**)

3.8. Ferroquina X rutenoquina

Como a química organometálica do ferroceno é semelhante à do rutenceno, e com o objetivo de melhor entender o comportamento do centro de ferro(II) em **14**, Beagley *et al.* sintetizaram a **rutenoquina 33**, análogo à **ferroquina 14** (Figura 15).⁶⁰ Além da dificuldade sintética,^{61,62} os resultados biológicos mostraram que não há diferença significativa na atividade antimalárica da **ferroquina** e

da **rutenoquina**. Este resultado sugere que o comportamento redox dos metalocenos não seja fator relevante para a alta eficácia destes compostos contra o *P. falciparum*, uma vez que o potencial redox do rutenceno ($E_{1/2} = 0,73$ V vs S.C.E.)^{63,64,65} é maior que do ferroceno ($E_{1/2} = 0,40$ mV vs S.C.E.),⁶⁵ sendo portanto mais difícil de as **rutenoquinas** gerarem radicais livres. Estudos do comportamento redox da **rutenoquina** e seus derivados ainda são necessários para se desvendar seu mecanismo de ação.⁶⁰

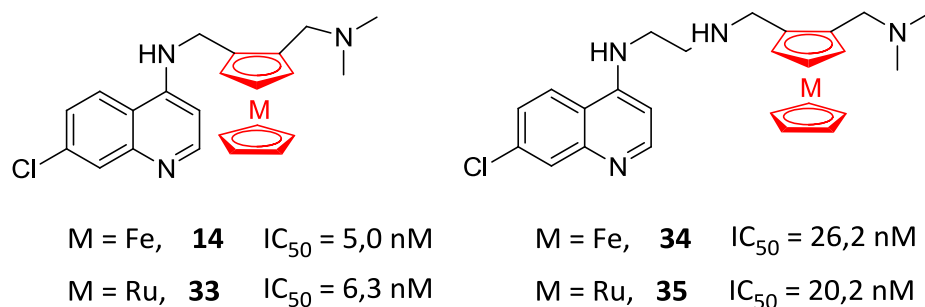


Figura 15. Atividade dos compostos análogos à **ferroquina** com modificação do metal Fe por Ru frente à linhagem de *P. falciparum* K1, resistente à cloroquina

4. Considerações finais

Conforme mostrado nesta mini-revisão, vários compostos análogos à **ferroquina** têm sido sintetizados com o objetivo de se tentar explicar a alta atividade antimalárica deste composto. Alteraram-se basicamente a natureza dos grupos alquila ligados aos nitrogênios exocíclicos e a posição da unidade ferrocenila. Os resultados destes estudos mostram que, em geral, a presença da unidade Fc na cadeia lateral alquílica dos análogos da cloroquina é um efeito positivo e primordial para a alta atividade

antimalárica desta substância, que poderá se tornar o mais importante fármaco antimalárico no futuro.

Agradecimentos

Os autores agradem às agências de fomento CAPES, FAPERJ-PRONEX e CNPq pelo apoio financeiro; a Jim Gathany, pelos créditos da figura 1 (mosquito *Anopheles stephensi*).

Referências Bibliográficas

- ¹ Sítio da Organização Mundial da Saúde. Disponível em http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/mal2009_annex2_v2.pdf. Acesso em: 20 outubro 2010.
- ² Sítio da Wikimedia Commons. Disponível em http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anopheles_stephensi.jpeg. Permissão: PD-USGOV-HHS-CDC. Acesso em: 26 outubro 2010.
- ³ Stocks, P. A.; Raynes, K. J.; Bray, P. G.; Park, B. K.; O'Neil, P. M.; Ward, S. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4975. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴ Sánchez-Delgado, R. A.; Navarro, M.; Perez, H.; Urbina, J. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1095. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Pagola, S.; Stephens, P. W.; Bohle, D. S.; Kosar, A. D.; Madsen, S. K. *Nature* **2000**, *404*, 307. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶ Da Silva, T. H. A.; de Oliveira, M. T. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 244. [Link]
- ⁷ Kumar, S.; Guha, M.; Choubey, V.; Maity, P.; Bandyopadhyay, U. *Life Sciences* **2007**, *80*, 813. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸ Bray, P. G.; Janneh, O.; Raynes, K. J.; Mungthin, M.; Ginsburg, H.; Ward, S. A. *J. Cell. Biol.* **1999**, *145*, 363. [CrossRef] [PubMed]
- ⁹ Sanchez, C. P.; Horrocks, P.; Lanzer, M. *Cell* **1998**, *92*, 601. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁰ Le Bras, J.; Musset, L.; Clain, J. *Med. Mal. Infect.* **2006**, *36*, 401. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹ Haynes, R. K. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2001**, *14*, 719. [Link]
- ¹² Balint, G. A. *Pharmacol. Ther.* **2001**, *90*, 261. [CrossRef]
- ¹³ Meshnick, S. R. *Int. J. Parasitol.* **2002**, *32*, 1655. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴ Meshnick, S. R.; Jefford, C. W.; Posner, G. H.; Avery, M. A.; Peters, W. *Parasitol. Today* **1996**, *12*, 79. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵ Pandey, A. V.; Tekwani, B. L.; Singh, R. L.; Chauhan, V. S. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 19383. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ O'Neill, P. M.; Barton, V. E.; Ward, S. A. *Molecules* **2010**, *15*, 1705. [CrossRef]
- ¹⁷ Meshnick, S. R.; Taylor, T. E.; Kamchonwongpaisan, S. *Microbiol. Rev.* **1996**, *60*, 301. [Link]
- ¹⁸ Balint, G. A. *Pharmacol. Therapeut.* **2001**, *90*, 261. [CrossRef]
- ¹⁹ Sítio da Fundação Oswaldo Cruz – Farmanguinhos. Disponível em: http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/index.php?option=com_content&view=article&id=90:artesanat_omefloquina-asmq&catid=45:medicamentos. Acesso em: 19 outubro 2010.
- ²⁰ Mutabingwa, T. K. *Acta Trop.* **2005**, *95*, 305. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Yeung, S.; Damme, W.; Socheat, D.; White, N. J.; Mills, A. *Malar. J.* **2008**, *7*, 84. [CrossRef] [PubMed]
- ²² Chibale, K.; Moss, J. R.; Blackie, M.; Van Schalkwyk, D.; Smith, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6231. [CrossRef]
- ²³ Michard, Q.; Jaouen, G.; Vessieres, A.; Bernard, B. A. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1980. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Navarro, M.; Pekerar, S.; Pérez, H. A. *Polyhedron* **2007**, *26*, 2420. [CrossRef]
- ²⁵ Heilmann, J. B.; Hillard, E. A.; Plamont, M. A.; Pigeon, P.; Bolte, M.; Jaouen, G.; Vessieres, A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1716. [CrossRef]
- ²⁶ Biot, C.; Francois, N.; Maciejewski, L.; Brocard, J.; Poulain, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 839. [CrossRef]
- ²⁷ Ralambomanana, D. A.; Razafimahefa-Ramilison, D.; Rakotohova, A. C.; Maugein, J.; Péliniski, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9546. [CrossRef]
- ²⁸ Roseblum, M.; *Chemistry of the Iron-Group Metalloenes, Part I*, Interscience: New York, 1965.
- ²⁹ Maddox, M. L.; Stafford, S. L.; Kaesz, H. D. *Adv. Organometal. Chem.* **1966**, *3*, 1. [CrossRef]
- ³⁰ Sahami, S.; Weaver, M. J. *J. Sol. Chem.* **1981**, *10*, 199. [CrossRef]
- ³¹ Neuse, E. W. *J. Inorg. Organomet. Polymer Mater.* **2005**, *15*, 3. [Link]
- ³² Toreki, R., Interactive Learning Paradigms Incorporated, Disponível em: <http://www.ilpi.com/organomet/electroncount.html>. Acesso em: 20 outubro 2010.
- ³³ Epton, R.; Hobson, M.E.; Marr, G. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *134*, C23. [CrossRef]
- ³⁴ Kornicker, W. A.; Vallee, B. L. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1969**, *153*, 689. [CrossRef] [PubMed]

- ³⁵ Osella, D.; Ferrali, M.; Zanello, P.; Laschi, F.; Fontani, M.; Nervi, C.; Cavigliolo, G. *Inorg. Chim. Acta.* **2000**, *306*, 42. [CrossRef]
- ³⁶ Dive, D.; Biot, C. *Chem. Med. Chem.* **2008**, *3*, 383. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ Domarle, O.; Blampain, G.; Agnani, H.; Nzadiyabi, T.; Lebibi, J.; Brocard, J.; Maciejewski, L.; Biot, C.; Georges, A. J.; Millet, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 540. [Link]
- ³⁸ Brocard, J.; Lebibi, J.; Maciejewski, L. WO/9635698, 1996. [Link]
- ³⁹ Barrends, M.; Jaidee, A.; Khaohirun, N.; Singhasivanon, P.; Nosten, F. *Malar. J.* **2007**, *6*, 81. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁰ Daher, W.; Biot, C.; Fandeur, T.; Jouin, H.; Pelinski, L.; Viscogliosi, E.; Fraisse, L.; Pradines, B.; Brocard, J.; Khalife, J.; Dive, D. *Malar. J.* **2006**, *5*, 11. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴¹ Atteke, C.; Ndong, J. M.; Aubouy, A.; Maciejewski, L.; Brocard, J.; Lébib, J.; Deloron, P. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51*, 1021. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴² Delhaes, L.; Abessolo, H.; Biot, C.; Berry, L.; Delcourt, P.; Maciejewski, L.; Brocard, J. S.; Camus, D.; Dive, D. *Parasitol. Res.* **2001**, *87*, 239. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L.; Brocard, J. S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁴ Sítio da U.S. National Institutes of Health Clinical Trials. Disponível em <<http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00563914>>. Acesso em 20 outubro 2010.
- ⁴⁵ Fraisse, L.; Ter-Minassian, D. WO/2006/111647, 2006. [Link]
- ⁴⁶ Biot, C.; Taramelli, D.; Forfar-Bares, I.; Maciejewski, L. A.; Boyce, M.; Nowo-grocki, G.; Brocard, J. S.; Basílico, N.; Ollivaro, P.; Egan, T. J. *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 185. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁷ Biot, C.; Chavain, N.; Dubar, F.; Pradines, B.; Trivelli, X.; Brocard, J.; Forfar, I.; Dive, D. *J. Organometal. Chem.* **2009**, *694*, 845. [CrossRef]
- ⁴⁸ Sítio da Clinical Trials. Disponível em <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00988507>>. Acesso em: 26 outubro 2010.
- ⁴⁹ Dubar, F.; Khalife, J.; Brocard, J.; Dive, D.; Biot, C. *Molecules* **2008**, *13*, 2900. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁰ Egan, T. J. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1288. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵¹ Egan, T. J. *Mol. Biochem. Parasitol.* **2008**, *157*, 127. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵² Hillard, E.; Vessières, A.; Thouin, L.; Jaouen, G.; Amatore, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *45*, 285. [CrossRef]
- ⁵³ Schatzschneider, U.; Metzler-Nolte, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1504. [CrossRef]
- ⁵⁴ Chavain, N.; Vezin, H.; Dive, D.; Touati, N.; Paul, J. - F.; Buisine, E.; Biot, C. *Mol. Pharmaceutics* **2008**, *5*, 710. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁵ Kannan, R.; Kumar, K.; Sahal, D.; Kukreti, S.; Chauhan, V. S. *Biochem. J.* **2005**, *385*, 409. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁶ Cherubini, A.; Ruggiero, C.; Polidori, M. C.; Mecocci, P. *Free Radical Biol. Med.* **2005**, *39*, 841. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁷ Biot, C. *Curr. Med. Chem. Anti-Infective Agents* **2004**, *3*, 135. [CrossRef]