

## Konsep Penghibridan 4-Aminokuinolina sebagai Alternatif Agen Antiplasmodium (4-Aminoquinoline Hybridization Concept as Alternative Antiplasmodial Agent)

NURFARAHANIM MUHAMMAD ZUBIR<sup>1</sup>, MOHD RIDZUAN MOHD ABD RAZAK<sup>2</sup>, AMATUL HAMIZAH ALI<sup>1</sup>, MUKRAM  
MOHAMED MACKEEN<sup>1,3</sup> & NURUL IZZATY HASSAN<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Department of Chemical Sciences, Faculty of Science & Technology, Universiti Kebangsaan Malaysia, 43600 UKM  
Bangi, Selangor Darul Ehsan, Malaysia*

<sup>2</sup>*Herbal Medicine Research Centre, Institute for Medical Research, National Institute of Health (NIH) Complex,  
Ministry of Health Malaysia, 40170 Shah Alam, Selangor*

<sup>3</sup>*Institute of Systems Biology, Universiti Kebangsaan Malaysia, 43600 UKM Bangi, Selangor Darul Ehsan, Malaysia*

*Diserahkan: 24 Februari 2022/Diterima: 29 Jun 2022*

### ABSTRAK

Kemunculan strain parasit yang rintang terhadap hampir semua ubatan antimalaria telah mendorong para saintis mengkaji penggantian mekanisme tindakan alternatif yang lebih berkesan. Keberkesanan rawatan semasa antimalaria adalah terhad dari segi bio ketersediaan ubat yang rendah, ketoksikan ubat yang tinggi dan kadar keterlarutan dalam air yang rendah. Penghibridan adalah satu strategi menarik bagi mengembangkan konsep penemuan ubat antimalaria. Kerangka 4-aminokuinolina telah disasarkan dalam kebanyakan proses reka bentuk agen antiplasmodium kerana kos sintesisnya yang murah, selamat dan kurang toksik sejak 20 tahun yang lalu. Penemuan hibrid antiplasmodium menggunakan kerangka 4-aminokuinolina dan pelbagai moiety seperti artemisinin, piperidin, indolin, pirimidin telah menunjukkan aktiviti antiplasmodium yang baik. Walau bagaimanapun, sehingga kini penemuan hibrid ini masih tidak dapat dibangunkan dan memasuki ujian percubaan klinikal. Ulasan ini meringkaskan penemuan hibrid antiplasmodium yang telah diterbitkan dalam tempoh sebelas tahun ke belakang (2011-2021). Kelebihan dan kelemahan konsep penghibridan sebagai pengganti agen antiplasmodium sedia ada dibincangkan. Analisis kajian menunjukkan hibrid 4-aminokuinolina mempunyai aktiviti antiplasmodium yang setanding atau lebih baik secara *in vitro* berbanding rawatan profilaksis klorokuina. Hibrid kuinolina kelas IV adalah yang paling kerap dikaji dan diperolehi dalam kajian ini sepanjang tempoh sebelas tahun ke belakang. Kekurangan data praklinikal terperinci mengenai hibrid yang disintesis telah menghalang kajian lanjut dalam ujian klinikal.

Kata kunci: Hibrid; literatur sistematik; malaria; *Plasmodium falciparum*; 4-aminokuinolina

### ABSTRACT

The emergence of parasitic strains' resistant to almost all antimalarial drugs has prompted scientists to study more effective alternative mechanisms of action. Current antimalarial treatment is limited due to poor drug bioavailability, high drug toxicity, and low aqueous solubility. Hybridization is an exciting strategy in antimalarial drug discovery. The 4-aminoquinoline framework has been targeted in the design of various antiplasmodial agents because its synthesis is low cost, safe and has been used over the past 20 years. The discovery of antiplasmodial hybrids using the 4-aminoquinoline framework and various moieties such as artemisinin, piperidine, indoline, and pyrimidine have shown good antiplasmodial activity. However, these hybrids are still not fully developed for clinical trials. This literature review summarises the findings of antiplasmodial hybrids published over the past eleven years (2011-2021). The advantages and disadvantages of hybridization as a substitute for existing antiplasmodial agents are discussed. This review reports that 4-aminoquinoline hybrids had comparable or better *in vitro* antiplasmodial activity than the chloroquine prophylaxis treatment. Class IV quinoline hybrids were the most frequently studied and obtained in this study over the past eleven years. The lack of detailed preclinical data on the synthesised hybrids has hampered further studies in clinical trials.

Keywords: Hybrid; malaria; *Plasmodium falciparum*; systematic literature; 4-aminoquinoline

## PENGENALAN

Parasit malaria mempunyai kemampuan luar biasa untuk menghasilkan rintangan terhadap sistem imunnya yang mungkin menjejaskan pembangunan vaksin malaria yang hingga kini masih berada di dalam peringkat kajian. Para penyelidik giat mengusahakan banyak pendekatan untuk membangunkan vaksin malaria untuk percubaan klinikal. Vaksin terbaru iaitu R21/MM telah menunjukkan keberkesanan yang tinggi sebanyak 77% melebihi objektif keberkesanan yang telah ditetapkan oleh WHO dan sekurang-kurangnya 75% keberkesanan pada populasi sasaran di Afrika. Tambahan juga R21/MM telah menunjukkan profil keselamatan yang baik sepanjang tempoh percubaannya dan berpotensi dalam pembuatan skala besar menggunakan kos yang rendah. Namun begitu, perlesenan vaksin malaria sehingga kini masih belum tersedia secara komersial (Datoo et al. 2021).

Klorokuina bertindak melawan parasit malaria dengan menyekat pembentukan ferri(III) protoporphirin IX (Fe(III)PPIX) atau hem kepada  $\beta$ -hematin melalui detoksifikasi yang berlaku pada susunan  $\pi$ - $\pi$  yang terdapat pada struktur gelang sebatian itu (Wang et al. 2014). Fe(III)PPIX adalah moiety yang dihasilkan oleh parasit melalui pencernaan hemoglobin dan ia bersifat toksik yang mampu membunuh parasit tersebut. Namun, parasit secara berkesan meneutralkannya dengan menukarnya menjadi bahan kristal tidak larut yang dinamakan hemozoin. Pempolimeran Fe(III)PPIX kepada hemozoin juga dibantu oleh enzim protein namun dengan kehadiran sebatian kuinolina, ia akan mengikat kristal pada gelang menghasilkan kompleks Fe(III)PPIX-kuinolina yang mengakibatkan pengumpulan moiety Fe(III)PPIX yang toksik dan akhirnya menyebabkan kematian parasit (Rathore et al. 2006).

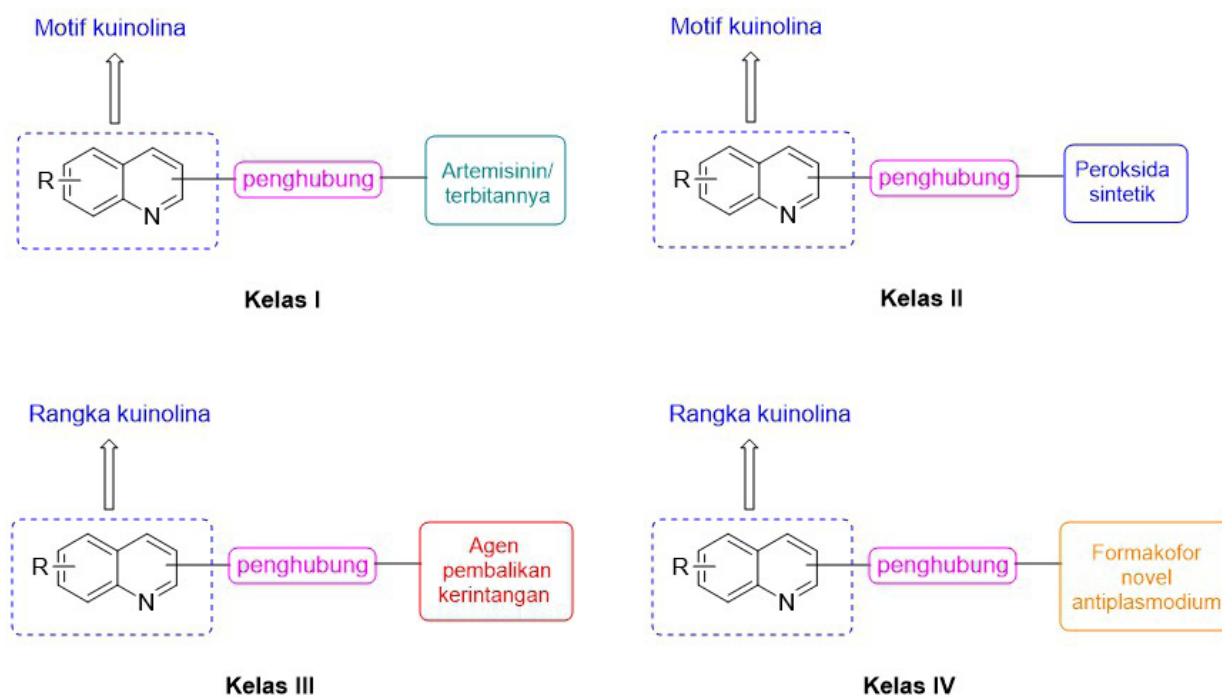
Penggunaan artemisinin dengan gabungan sebatian kimia kuinolina dapat mengurangkan risiko kegagalan rawatan penyakit. Namun, potensi kemunculan parasit malaria yang rintang terhadap artemisinin juga kerap dilaporkan yang menjadi ancaman utama kepada terapi ini (Dondorp et al. 2010) seperti di Kemboja, Laos, Myanmar, Thailand dan Vietnam mengenai kemunculan strain *P. falciparum* yang rintang terhadap rawatan gabungan ini (Noedl et al. 2008). Ini menyebabkan pemilihan ubat untuk merawat malaria pada tahap kritikal terpaksa dihadkan bagi mengelakkan penularan parasit rintang. Sehingga kini, rawatan antimalaria utama yang sesuai dengan keberkesanan, keselamatan, dan kemampuan yang tinggi seperti klorokuina masih belum ditemui (Shalini et al. 2020). Oleh itu, sejumlah

pendekatan yang menjanjikan untuk mengatasi daya tahan ubat telah dicadangkan dalam penyelidikan semasa melalui konsep penghibridan. Molekul hibrid ini juga dikenali sebagai ubat berganda atau gabungan kovalen yang dinilai berkesan mengatasi kerintangan parasit terhadap dadah klorokuina (Manohar et al. 2014).

Konsep baharu yang menghasilkan molekul hibrid dengan pendekatan hibridisasi farmakoforik adalah alternatif kepada strategi pembangunan ubat antimalaria sedia ada (Morphy & Rankovic 2005). Bagi menjelaskan kepentingan rangka asas 4-aminokuinolina pula, kajian menunjukkan bahawa rantai sampingan amino tersebut pada struktur klorokuina, mempunyai afiniti yang tinggi terhadap Fe(III)PPIX dan ia merupakan sifat unik bagi moiety tersebut. Sifat ini dapat merencatkan penukaran Fe(III)PPIX kepada hemozoin. Jadi, 4-aminokuinolina terlibat dalam mekanisme pengkompleksan Fe(III)PPIX (Egan et al. 2000). Ini juga dapat menjelaskan kepentingan rangka asas ini dalam pembangunan antimalaria pada peringkat kitaran eritrosit yang telahpun banyak dipersetujui pada hari ini.

Kajian ke atas reka bentuk hibrid kuinolina telah banyak dilaporkan dan dijadikan pilihan utama dalam perkembangan penemuan agen antimalaria (Agarwal et al. 2017). Pelbagai farmakofor aktif antiplasmodium dikaji bersama sebatian kuinolina dan aktiviti molekul hibrid tersebut diuji bersama strain *P. falciparum* yang sensitif dan rintang terhadap klorokuina. Sebahagian besar hibrid kuinolina yang dilaporkan didapati mempunyai potensi *in vitro* dan *in vivo* yang setanding atau lebih baik berbanding klorokuina (Feng et al. 2020). Secara amnya, hibrid kuinolina dapat dibahagikan mengikut empat kelas utama seperti yang ditunjukkan dalam Rajah 1.

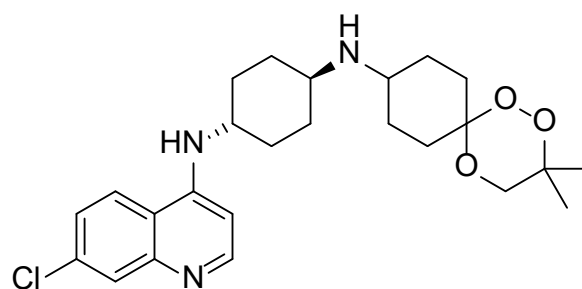
Bagi kelas I, produk semula jadi endoperoksida iaitu artemisinin dan terbitan semisintetiknya seperti dihidroartemisinin, artemeter dan artesunat bukan sahaja berkesan terhadap semua spesies Plasmodium manusia dan semua tahap darah parasit *P. falciparum* (termasuk tahap aseksual dan tahap seksual), tetapi juga menunjukkan sifat ketoksikan yang rendah dalam badan hos dan cepat bertindak (Kumari et al. 2019). Kelas II pula ialah melibatkan moiety peroksida sintetik. Pemutusan jambatan peroksida pada terbitan artemisinin dengan ion ferum dari hem menghasilkan radikal bebas yang sangat reaktif yang dapat merosakkan parasit rintang dan mengakibatkan kematian parasit tersebut (Fröhlich et al. 2016; Ismail et al. 2016). Farmakofor peroksida terutama 1,2,4-trioksana atau 1,2,4,5-tetraoksana adalah alternatif menarik daripada rangka artemisinin dan beberapa



RAJAH 1. Kelas major hibrid aminokuinolina (Kelas I-IV) yang telah dilaporkan

sebatian berasaskan peroksida seperti sebatian hibrid PA1103/SAR116242 (Rajah 2) telah didapati berkesan melawan parasit malaria rintang ubat dalam ujian klinikal untuk rawatan malaria (O'Neill et al. 2010; Posner et al. 1995). Daripada lebih 100 trioksakuin yang diuji setakat

ini, PA1103/SAR116242 adalah satu-satunya hibrid yang dibangunkan oleh Palumed melalui kerjasamanya dengan Sanofi-Aventis yang telah dipilih sebagai calon dalam pembangunan ubat antimalaria barisan hadapan untuk rawatan malaria ringan.



PA1103/SAR116242

RAJAH 2. Hibrid kuinolina-peroksida sintetik, PA1103/SAR116242 yang aktif terhadap Plasmodium rintang dadah antimalaria

Bagi hibrid kelas III pula, agen pembalik kerintangan seperti dibenzazepin, verapamil, imipramin dan nefidipin terbukti dapat mengatasi kerintangan *P. falciparum* terhadap klorokuina yang timbul terutamanya akibat mutasi protein *P. falciparum* Chloroquine Resistance Transporter (PfCQR1). Kehadiran agen pembalik tersebut dapat mengganggu aktiviti PfCQR1 yang menyebabkan pengangkutan sel tersebut gagal mengenali molekul hibrid. Kesannya, pengumpulan vakuolar berlaku dengan hibrid secara langsung akan mensasarkan fungsi protein efluks yang terlibat (Muregi & Ishih 2010; Walsh & Bell 2009). Ini mengakibatkan penyekatan saluran keluar dadah, justeru kerintangan dapat diatasi. Penghasilan hibrid kelas ini merupakan salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk mengatasi kerintangan *P. falciparum* terhadap klorokuina. Hibrid kelas IV melibatkan banyak farmakofor penting seperti asid amino, azol, kalkon, isatin, pirimidin dan banyak lagi yang didapati mempunyai potensi sebagai antimalaria (Hu et al. 2017). Penggabungan farmakofor antimalaria baru ini bersama sebatian kuinolina mampu menunjukkan mekanisme tindakan yang novel (Muregi & Ishih 2010).

Ulasan penyelidikan ini dijalankan untuk meneroka pilihan kelas hibrid 4-aminokuinolina yang telah dilaporkan dalam tempoh sebelas tahun ke belakang (2011-2021) selain menilai keberkesanan, kelebihan dan kelemahan konsep penghibridan dalam pencarian agen antiplasmodium yang novel pada masa akan datang. Tujuan utama ulasan kajian ini dimulakan pada tahun 2011 adalah kerana terdapat dua artikel yang melibatkan hibrid kuinolina dan artemisinin iaitu kelas I dan pada tahun berikutnya ia tidak lagi diterbitkan kecuali pada tahun 2012. Ulasan ini juga menumpukan nilai  $IC_{50}$  terhadap strain sensitif dan rintang klorokuina, penilaian *in vivo* dan kajian sitotoksik sebatian baharu yang dibangunkan melalui konsep penghibridan ini.

#### KAEDAH KAJIAN

Pangkalan data elektronik yang digunakan adalah PubMed dan ScienceDirect. Data yang dipilih hanya memaparkan terbitan merangkumi tahun 2011 hingga 2021. Strategi pencarian melibatkan kata kunci; 'Hybrid 4-aminoquinoline' dan 'antiplasmodial' atau 'antimalarial'. Kesemua artikel terhad kepada kajian yang diterbitkan dalam bahasa Inggeris. Artikel yang dipilih juga hanya berdasarkan kajian eksperimental dengan artikel mengenai rangka asas 4-aminokuinolina sahaja

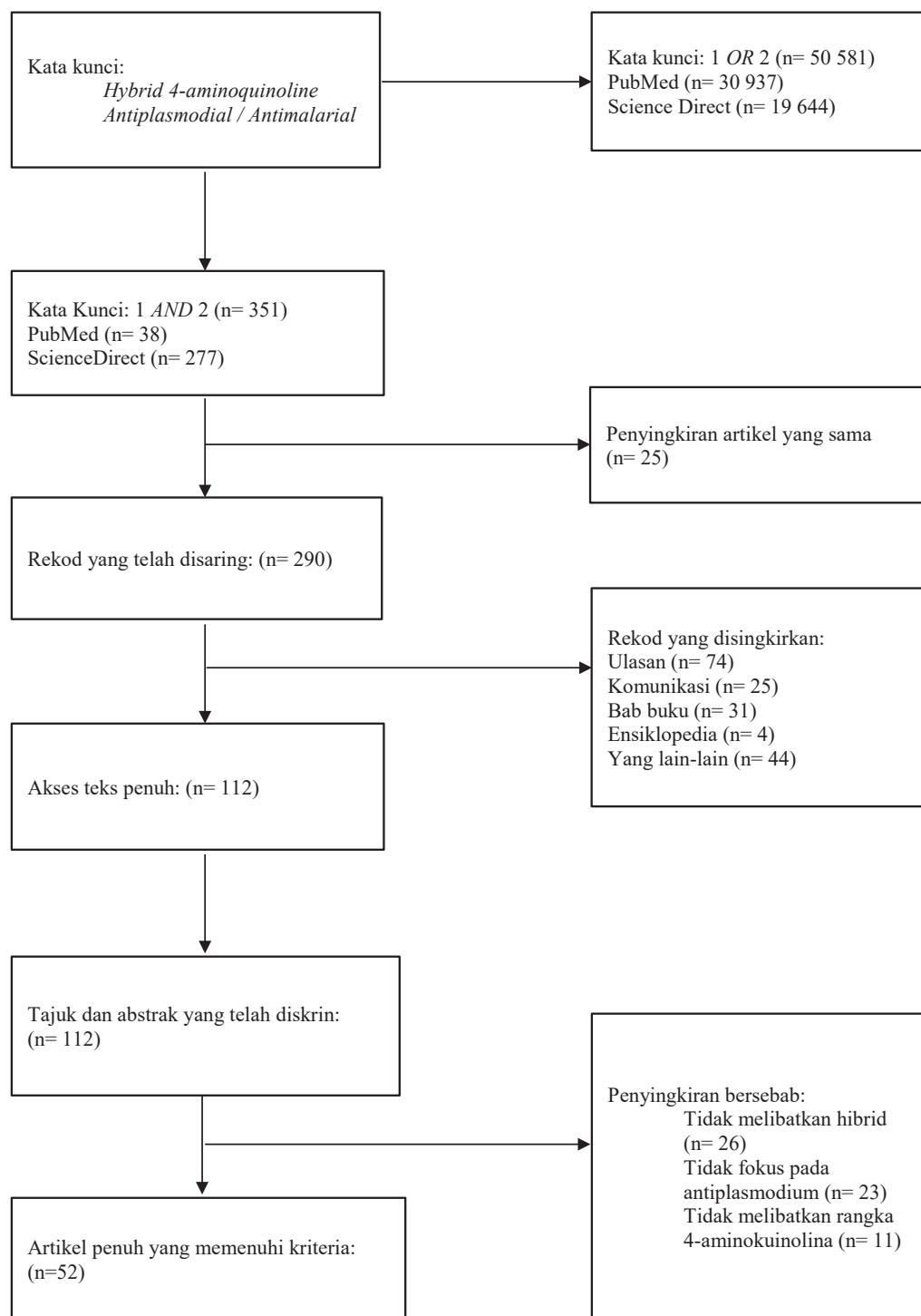
dipilih. Prosiding, surat, berita, editorial, ulasan, ulasan pendek, bab dalam buku, laporan teknikal, komunikasi ringkas atau kajian kes tidak disenaraikan dalam kajian ini. Kesemua artikel penyelidikan ini disaring sebelum direkodkan seperti tajuk artikel, abstrak kata kunci atau teks penuh untuk memastikan kriteria penyertaan dan pengecualian dipatuhi. Sebarang ketidakpastian diselesaikan dengan penyaringan berganda bersama rakan penulis NIH dan baki artikel dibaca dengan teliti sebelum semua data diambil.

#### PENGKSTRAKAN DATA DAN PENGURUSAN ARTIKEL

Pencarian dimulakan dengan menggunakan kata kunci 'Hybrid 4-aminoquinoline' OR 'antiplasmodial/antimalarial' dan seterusnya 'Hybrid 4-aminoquinoline' AND 'antiplasmodial/antimalarial'. Selepas proses saringan artikel secara kasar dari pangkalan data dilakukan, sebanyak 112 artikel dengan teks penuh telah disaring dan kesemuanya merupakan penyelidikan uji kaji sahaja. Seterusnya saringan tajuk dan abstrak untuk pemilihan artikel yang sesuai dilakukan. Sebanyak 60 artikel telah disingkirkan dengan alasan yang munasabah dan baki sebanyak 52 artikel sahaja yang memenuhi kriteria pencarian. Rajah 3 menunjukkan carta alir pencarian artikel yang memenuhi kriteria. Antara kriteria penting yang diletakkan sebagai garis panduan pemilihan artikel yang muktamad adalah melibatkan rangka asas 4-aminokuinolina, melibatkan reka bentuk dan uji kaji hibrid 4-aminokuinolina ( $IC_{50}$ ) dan menekankan aspek pencarian antiplasmodium melalui konsep penghibridan.

#### KEPUTUSAN DAN PERBINCANGAN

Majoriti hibrid dengan rangka 4-aminokuinolina ini terbukti berkesan dan mempunyai aktiviti antiplasmodium yang setanding atau lebih baik daripada dadah kawalan walaupun terdapat beberapa hibrid yang ditunjukkan (Jadual 1) mempunyai aktiviti yang sebaliknya. Kesemua artikel melaporkan uji kaji yang dijalankan ke atas *Plasmodium* sp. sensitif- dan rintang-klorokuina dan merupakan pemerhatian utama dalam penghasilan hibrid ini. Beberapa *Plasmodium* sp. sensitif- dan rintang-klorokuina yang terlibat seperti K1, Dd2 dan W2 telah diuji untuk menilai  $IC_{50}$  dan membandingnya bersama dadah kawalan, klorokuina. Bagi penilaian *in vitro* pada dadah pula, semakin rendah nilai  $IC_{50}$ , semakin berkesan dadah tersebut membunuh parasit.



RAJAH 3. Carta alir pengurusan artikel yang dikumpul menggunakan dua pangkalan data iaitu Science Direct dan PubMed

JADUAL 1. Perbandingan dan penilaian kajian yang dikumpulkan berkaitan dengan hibrid 4-aminokuinolina sebagai agen antiplasmodium

Hibrid	Kelas	Aktiviti <i>in vitro</i> (IC <sub>50</sub> )		Aktiviti <i>in vivo</i> (ED <sub>50</sub> /GI <sub>50</sub> / lain-lain)	Perbandingan <i>in vitro</i> klorokuina	Rujukan
		Strain sensitif- klorokuina (SSK)	Strain rintang- klorokuina (SRK)			
4-piridilvinilkuinolina-triazol	4	0.07 – 0.47 µM	0.16 – 10 µM	TD	SRK (4×)	Huang et al. (2021)
Kompleks trikarbonil Mn (I) dan Re (I)-kuinolina-triazol	4	0.33 – 4.6 µM	0.69 – 1 5.02 µM	TD	TD	Ishmail et al. (2021)
4-aminokuinolina-hidrazon/imina	4	TD	0.15 – 0.63 µM	25 mg/kg/hari (94%)	Setanding	Marinho et al. (2021)
Kuinolina-isoniazid-ftalimida	4	TD	11.5 – 30.2 nM	TD	SRK (5-12×)	Rani et al. (2021)
4-aminokuinolina-benzidril	4	0.02 – 15 µM	0.22 – 11 µM	TD	SSK (setanding) SRK (10×)	Relitti et al. (2021)
Triazol-4-aminokuinolina-benzoksaborol	4	4.1 – 8.3 µM	3.8 – 8.3 µM	TD	Kurang	Saini et al. (2021)
Isoindolina-dion-4-aminokuinolina	3	TD	0.006 – 0.276 µM	TD	Setanding	Rani et al. (2020)
Ir (III) dan Rh (III) aminokuinolina-benzimidazol	4	0.43 – 5.55 µM	0.151 – 2.844 µM	TD	Setanding	Baartzes et al. (2020)
Klorokuina-ibuprofen-diklofinak	4	TD	0.12 – 3.18 µM	25 mg/kg/hari (37%)	Setanding	Boechat et al. (2020)
Ferosena-kuinolina	4	0.4 – 83 µM	0.77 – 3.91 µM	TD	Setanding	Minić et al. (2020)
Naftalimida-4-aminokuinolina	4	TD	15.5 – 10000 nM	TD	Lebih tinggi 15×	Shalini et al. (2020)
Kuinolina-piperidin	4	0.02 – 18 µM	0.025 – 4.64 µM	TD	TD	Van de Walle et al. (2020)
Terbitan 4-aminokuinolina-guanilthiourea	4	0.6 – 8.9 µM	0.43 – 8.04 µM	TD	SRK (Lebih tinggi)	Bhagat et al. (2019)
Triflorometilkuinolina	4	TD	0.083 – 33.0 µM	GI <sub>50</sub> = 50 mg/kg/hari (66%)	Lebih tinggi 3×	da Silva et al. (2019)
Aminokuinolina-pirimidin	4	0.03 – 1.66 µM	0.0189 – 0.945 µM	TD	SRK (22×)	Maurya et al. (2019)
1,3-Dioksoisindolina-4-aminokuinolina	3	TD	0.097 – 5.65 µM	TD	Lebih tinggi	Rani et al. (2019)
Triazol bersama 7-klorokuinolina-pirimidin-5-karboksilat	4	0.33 – 84 µM	0.6 – 8 µM	TD	SSK (Lebih tinggi) SRK (Kurang)	Chopra et al. (2018)
Terbitan imidazol-7-kloro-4-aminokuinolina	4	0.08 – 5 µM	0.3 – 5.0 µM	TD	SSK (Sederhana) SRK (Setanding)	Kondaparla et al. (2018)
4-aminokuinolina-kuinolizidina	4	16 – 24 nM	35 – 54 nM	ED <sub>90</sub> = 50 mg/kg/hari (95%)	Lebih tinggi 3×	Basilico et al. (2017)

<i>Cinnamoylated</i> /kalkon- klorokuin	4	13 – 255 nM	48.04 – 1300 nM	TD	SSK (Setanding) SRK (Lebih tinggi)	Gayam & Ravi (2017)
N-Piperonil- aminokuinolina- pirimidin	4	0.05 – 1.11 µM	0.02 – 5.16 µM	TD	SRK (8×)	Kholiya et al. (2017)
4-Aminokuinolina- kalkon/-N- asetilpirazolina	4	TD	54 – 114 nM	TD	Setanding	Kumar et al. (2017)
4-aminokuinolina- pirimidin	4	0.004 – 3.34 µM	0.039 – 0.506 µM	TD	SRK (Lebih tinggi)	Maurya et al. (2017)
4-aminokuinolina- purin	4	0.15 – 4.6 µM	0.080 – 6.761 µM	TD	SRK (6×)	Reddy et al. (2017)
Organo-rutenium aminokuinolina- trioksana	2	TD	12.67 – 225.01 nM	TD	Lebih tinggi	Martínez et al. (2017)
Terbitan 1,3,5-Triazina- 4-aminokuinolina	3	8.5 – 56.0%	TD	TD	Kurang	Bhat et al. (2016)
Agen pembalik- klorokuina	2	32 – 603 nM	110 - 509 nM	TD	SSK (Kurang) SRK (Lebih tinggi)	Boudhar et al. (2016)
Terbitan Triazina-4- aminokuinolina	4	0 – 39.5% (5 µM/ ml)	TD	TD	Setanding	Sahu et al. (2016)
Terbitan 1,3,5-Triazina- 4-aminokuinolina	4	3 – 26% (5 mg/ ml)	1.0 – 10.0 % (5 mg/ml)	5 mg/kg/hari (63%)	SSK & SRK (Lebih rendah)	Bhat et al. (2015)
4-aminokuinolina- Pirimidin	4	0.02 – 6 µM	0.05 – 10 µM	100 mg/kg/hari (42.12%)	SSK & SRK (setanding)	Kumar et al. (2015)
Terbitan Ferosinil- aminokuinolina	4	25 – 215 nM	27 – 217 nM	TD	TD	Mwande Maguene et al. (2015)
4-Amino-7- klorokuinolina-thiofena / furan	4	2 – 306 nM	5 – 456 nM	160 mg/kg/hari	SSK (2×) SRK (3-71×)	Opsenica et al. (2015)
7-Kloro-N-(prop-2-in- 1-il) kuinolin-4-amina	4	8.9 – 1977 nM	51 – 5330 nM	TD	SSK (3×) SRK (3-5×)	Taleli et al. (2015)
3,4-cis-3-metoksi- 4-aminometil-1,2- dioksana	2	0.48 – 0.09 µM	0.11 – 0.34 µM	TD	SRK (Lebih tinggi)	Sonawane et al. (2015)
4-aminokuinolina- isatin diikat pada β-amino-alkohol	4	TD	11.7 – 1960 nM	TD	Setanding	Nisha et al. (2014)
Diaril eter-kuinolina	4	23 – 1200 nM	41 – 1200 nM	TD	SRK (2-3×)	Mishra et al. (2014)
Hidroksipiridon- klorokuina	4	0.01 – 36 µM	71.6 – 0.007 µM	TD	Lebih tinggi	Andayi et al. (2013)
4-aminokuinolina- rodanin	4	23.5 – 1174 nM	23.5 – 1174 nM	TD	Setanding	Chauhan et al. (2013)
Terbitan Triazol- kuinolina	4	1427 – 27 158	519 – 130625 nM	TD	TD	Joshi et al. (2013)
Terbitan Tetrazol-4- aminokuinolina	4	11 – 1000 nM	74 – 1023 nM	100 mg/kg/hari (99.99%)	Setanding	Pandey et al. (2013)

Kuinolina-pirimidin	4	0.07 – 0.9 M	0.2 – 4 M	TD	Lebih tinggi	Pretorius et al. (2013)
Triazol-7-klorokuinolina-isatin	4	TD	1.21 – 5µM	TD	Kurang	Raj et al. (2013)
Asid skuarik-4-aminokuinolina	4	TD	0.095 – 10µM	TD	Lebih tinggi 2×	Ribeiro et al. (2013)
4-aminokuinolina-pirimidin	4	18.2 – 2759 nM	3.6 – 542 nM	TD	SRK (2×)	Pretorius et al. (2013)
Artemisinin-kuinolina	1	8.7 – 30 nM	28.4 – 55.7 µM	ED <sub>50</sub> = 50 dan 25 mg/kg/hari (99%)	TD	Lombard et al. (2012)
Asid sinamik-4-aminokuinolina	4	TD	0.8 – 10 µM	TD	SRK (Lebih tinggi)	Pérez et al. (2012)
Keto-enamin kalkon-klorokuina	4	3.6 – 380 ng/ml	TD	100 mg/kg/hari (99.9%)	Setanding	Sashidhara et al. (2012)
2-Aminopirimidin-4-aminokuinolina	4	18 – 15 888 nM	3.6 – 28097 nM	TD	SSK (Setanding) SRK (56×)	Singh et al. (2012)
Artemisinin-klorokuinolina	1	0.024 – 0.64 µM	0.018 – 0.47 µM	TD	SSK (Setanding) SRK (Sederhana)	Feng et al. (2011)
Artemisinin-aminokuinolina	1	12.2 – 201.4 nM	19.8 – 28 nM	TD	SSK (Setanding) SRK (7- 9×)	Lombard et al. (2011)
Klorokuina-thiazolidinon	4	0.25 – 22 µM	0.3 – 1.9 µM	10 mg/kg/hari (100%)	SSK (Lebih rendah) SRK (3×)	Rojas Ruiz et al. (2011)
Analog diaril eter, biaril, dan alkilaril 4-aminokuinolina	4	EC <sub>50</sub> = 0.001 – 2.4 µM	EC <sub>50</sub> = 0.02 – 8.13 µM	TD	Lebih tinggi	Zhu et al. (2011)

IC<sub>50</sub> = kepekatan pada 50% perencatan, EC<sub>50</sub> = kepekatan pada 50% tindak balas berkesan, ED<sub>50</sub> = 50% dos berkesan, CC<sub>50</sub> = 50% kepekatan sitotoksik, GI<sub>50</sub> = 50% perencatan pertumbuhan, TD = tiada data, kg = kilogram berat badan model haiwan, SSK = strain sensitif-klorokuina, SRK = strain rintang-klorokuina

Jadual 1 juga menunjukkan penilaian ke atas model haiwan, namun 11 daripada 52 artikel sahaja yang melaporkannya. Seperti yang dilaporkan oleh Pandey et al. (2013), lapan daripada 22 hibrid terbitan tetrazol-4-aminokuinolina telah diuji ke atas tikus Swiss secara oral menentang strain rintang-klorokuina, P. yoelli N-67. Dua daripada lapan molekul tersebut menunjukkan kesembuhan pada tikus iaitu sebanyak 99.99% penurunan parasitemia selepas empat hari pemberian dos 100 mg/kg. Sebaliknya, Kumar et al. (2015) pula menunjukkan hasil yang kurang memuaskan berkaitan aktiviti antimalaria hibrid 4-aminokuinolina-pirimidin ke atas model haiwan. Salah satu hibrid ini berkesan pada aktiviti *in vitro*, tetapi berkurangan apabila penilaian *in vivo* dijalankan. Penilaian *in vivo* tersebut menunjukkan penurunan parasitemia pada model tikus adalah sebanyak

42.12% pada dos 100 mg/kg hibrid 4-aminokuinolina selepas hari kelima. Dadah rujukan klorokuina pula menunjukkan kesan penurunan parasitemia sebanyak 100%. Ini menunjukkan bahawa hibrid 4-aminokuinolina-pirimidin hanya berkesan pada aktiviti *in vitro* namun, sebaliknya pada model haiwan. Keadaan ini mungkin menjelaskan mengapa hanya beberapa artikel sahaja yang melaporkan uji kaji ke atas model haiwan sepanjang sebelas tahun ke belakang. Dari segi kesan sitotoksik hibrid 4-aminokuinolina ini pula, hampir kesemua hibrid yang dilaporkan tidak mempunyai kesan sitotoksik yang signifikan (CC<sub>50</sub> > 20 µM) (Kumar et al. 2015) dan ini memberi gambaran bahawa rangka asas penghibridan ini tidak toksik pada sel tisu yang terlibat semasa saringan *in vitro*.



## KELEBIHAN KONSEP PENGHIBRIDAN

Kelebihan penghibridan yang pertama adalah dari aspek kerintangan dadah antimalaria. Konsep molekul berganda atau hibrid ini dianggap sebagai pendekatan yang mampu mengurangkan risiko peningkatan kerintangan terhadap dadah. Ia disebabkan oleh gabungan moieti farmakoforik yang berbeza dapat menyebabkan tindak balas dadah hibrid pada tahap yang optimum, cepat dan berkesan, justeru mengurangkan kebolehan parasit malaria untuk beradaptasi dan menjadi rintang. Pendekatan ini sangat berkesan dalam merancang ubat-ubatan aminokuinolina seperti klorokuina kerana kerintangan dadah akan sukar berlaku disebabkan kebolehan dadah hibrid untuk bertindak balas pada sasaran yang berbeza dan secara sinergistik. Penghibridan juga sangat menarik untuk para pengkaji menilai sama ada konsep '*covalent bitherapy*' dapat dieksploitasi untuk pembangunan molekul hibrid yang mampu memulihkan aktiviti ubatan daripada kelas yang lain (Muregi & Ishih 2010).

Dari segi keterlarutan pula, pengambilan terapi gabungan dengan dos tetap secara oral seperti terapi gabungan artemisinin akan menyebabkan perbezaan keterlarutan dalam aliran darah pesakit. Ini kerana setiap ubat yang diambil secara gabungan mempunyai tahap keterlarutan yang berbeza. Molekul hibrid contohnya lebih larut di dalam badan kerana penghibridan molekul dalam satu tablet yang sama dapat memastikan tiada perbezaan tahap keterlarutan dalam sistem peredaran darah. Sekiranya salah satu bahagian molekul hibrid adalah lebih larut berbanding bahagian yang lain dalam satu tablet yang sama, kapasiti keterlarutan dapat ditingkatkan oleh bahagian tersebut (Simon 2006). Ini bermaksud sifat molekul penghubung atau perangkai yang digunakan juga dapat menyumbang kepada keterlarutan keseluruhan unit molekul. Sebagai contoh, penghubung yang digunakan dalam hibrid klorokuina-pirimetamin mempunyai dua unit etilena oksida yang mengambil bahagian dalam ikatan hidrogen dengan molekul air dan ia berkemungkinan besar menyumbang kepada keterlarutannya yang baik dalam medium neutral dan berasid (Pretorius et al. 2013).

Molekul hibrid juga bersifat sinergistik. Apabila bahagian aktif pada kedua-dua sebatian kimia dihubungkan dengan pada jarak yang sesuai, kedua-dua bahagian tersebut mampu berinteraksi secara sinergistik dan menunjukkan aktiviti yang lebih tinggi daripada aktiviti sebatian kimia tersebut secara agen bebas atau berasingan (Walsh & Bell 2009). Walsh et al. (2007) dalam sintesisnya melaporkan hibrid artemisinin-kuinin dalam molekul hibrid tunggal menunjukkan kesan

antimalaria yang lebih baik berbanding setiap sebatian induk serta juga lebih baik berbanding dengan terapi gabungan artemisinin dan kuinin secara 1:1. Françoise et al. (2007) juga melaporkan bahawa gabungan trioksana dan klorokuina menjadi satu molekul tunggal dapat menunjukkan aktiviti antimalaria yang lebih baik daripada sebatian induk secara berasingan. Selain itu, hibrid tersebut juga dapat merencatkan pempolimeran  $\beta$ -hematin iaitu salah satu sifat profilaksis klorokuina.

Dari aspek farmakokinetik molekul hibrid pula, ia lebih mudah dikawal dan dimanipulasi berbanding ubat induk secara berasingan. Kelebihan ini membolehkan para pengkaji untuk memperbaiki dan menentukan farmakokinetik, kestabilan metabolik atau kesan sampingan bagi molekul induk terlibat dan menukarnya ke dalam bentuk hibrid. Ini kerana dalam beberapa kes, keseluruhan molekul induk berkemungkinan adalah toksik tetapi farmakofornya belum tentu bersifat toksik dan dengan itu, tahap keselamatan ubatan hibrid dapat dimanipulasikan. Apabila bahagian toksik molekul dadah tidak bertindih dengan farmakofor molekul, ini membolehkan perancangan semula reka bentuk molekul hibrid dilakukan (Prisinzano 2006). Sebagai contoh, dadah primakuin (Rajah 2), terbitan 8-aminokuinolina dikatakan mempunyai kesan sampingan yang serius seperti hemolisis, terutamanya pada individu yang kekurangan glukosa-6 fosfat dihidrogenase (G6PD). Namun sebaliknya, kajian Vangapandu et al. (2003) telah membuktikan bahawa gabungan 8-aminokuinolina berserta prodrug berganda yang sesuai dapat menunjukkan aktiviti *in vivo* yang signifikan pada tikus makmal. Kajian mereka juga menyatakan jika farmakofor asasnya iaitu primakuin fosfat diubah suai pada tahap perencatan skizon darah, ia dapat menambah kemampuannya sebagai agen antimalaria pada spektrum yang lebih luas.

Dari aspek kestabilan pula, mana-mana sebatian kemoterapi antimalaria yang berpotensi pada peringkat awal perkembangan mestilah mempunyai kestabilan yang tinggi untuk memastikan sebatian tersebut dapat mengatasi jangkitan di kawasan endemik malaria. Kestabilan molekul hibrid yang lebih baik telah dilaporkan hasil kajian oleh Joubert et al. (2014) yang menggunakan teknik kalorimeter pengimbasan pembezaan (DSC) dan analisis termogravimetri (TGA) untuk memastikan sama ada penambahan moieti 9-aminoakridin dapat memberi kestabilan pada farmakofor artemisinin yang tidak stabil. Hasil kajiannya menunjukkan hibrid yang disintesis adalah sangat stabil dengan kehilangan berat hasil akhir yang minimum oleh teknik yang

digunakan. Ini jelas menunjukkan bahawa kehadiran gelang akridin yang kukuh tersebut dapat memberikan kestabilan pada struktur hibrid yang lengkap.

Pembentukan hibrid membolehkan penggabungan molekul antimalaria bersama dengan perencat parasit yang rintang dan molekul larut air yang sesuai untuk mengatasi keterlarutan yang kurang baik. Sebagai contoh, percubaan pertama untuk melawan kerintangan klorokuina *P. falciparum* ialah dengan menyekat aktiviti parasit yang mengeksport klorokuina keluar dari vakuol pencernaan parasit. Agen pembalik kerintangan disambungkan kepada klorokuina melalui penghubung alkil (Burgess et al. 2006). Oleh itu, kajian menemui sejumlah penyekat saluran kalsium, seperti nifedipin dan verapamil serta terbitannya iaitu imipramin, dibenzilmetilamin, primakuin fosfat dan dihidroantrasin yang dapat mengembalikan kesensitifan klorokuina terhadap strain rintang (Guantai & Chibale 2010; Krogstad et al. 1987; Martin et al. 1987; van Schalkwyk & Egan 2006). Hipotesis juga menyatakan bahawa molekul hibrid dari kelas tersebut dapat menghasilkan moiety kuinolina dan agen pembalik dalam nisbah 1:1 sekali gus menurunkan dos agen pembalik yang diperlukan berbanding dengan dos yang digunakan ketika kedua komponen tersebut diberikan secara individu sekali gus menjadikan dos yang berkesan jauh lebih rendah. Walaupun ia berkesan terhadap parasit yang rintang secara *in vitro* dan *in vivo*, namun ia tidak dapat dibawa ke peringkat klinikal oleh kerana sifat lipofiliknya yang sangat tinggi.

Seterusnya, teknologi penghibridan dadah antimalaria dapat mengembangkan strategi tindak balas antimalaria pada peringkat pertumbuhan parasit yang berbeza di dalam badan manusia. Seperti yang dinyatakan sebelum ini, sebilangan besar dadah antimalaria dalam rawatan semasa hanya menasarkan pada kitaran eritrosit. Namun, untuk memastikan pembasmian malaria, ubat-ubatan baru sangatlah diperlukan untuk menyekat penularan parasit pada semua peringkat dalam kitar hidup parasit di dalam hos iaitu eritrosit atau hepatik. Capela et al. (2011) menjalankan kajian pertama berdasarkan gabungan kovalen molekul iaitu hibrid yang bertindak pada peringkat kitar hidup yang berbeza. Kajian mereka menyatakan sintesis molekul hibrid yang mengandungi unit formakoforik primakuin dan artemisinin, telah menunjukkan keberkesanannya yang sangat baik pada dua tahap iaitu hepatik dan eritrosit. Seperti yang dinyatakan juga sebelum ini, primakuin adalah satu-satunya ubat yang diluluskan pada kitar hidup hepatik Plasmodium dan juga berkesan

pada tahap seksual, iaitu gametosit. Dalam rawatan terapi gabungan artemisinin juga, primakuin diberikan bersama artemisinin.

Dari aspek komersial pula, penghasilan hibrid antimalaria dijangka lebih menjimatkan dan dapat menampung keperluan sintesis yang lebih besar. Selain itu hibrid juga dijangka membolehkan pesakit mematuhi pengambilan ubat yang lebih baik dan bebas dari sekatan paten. Jika kesemua matlamat ini mampu dicapai, ia akan membuka peluang kepada konsep penghibridan untuk muncul sebagai agen antimalaria generasi berikutnya (Agarwal et al. 2017).

#### KELEMAHAN KONSEP PENGHIBRIDAN

Walaupun konsep penghibridan menarik dari perspektif biologi dan kimia, namun potensi antiplasmodium molekul hibrid juga dapat dicapai melalui terapi gabungan. Kekuatan utama yang mendorong konsep penghibridan ini adalah keberkesanannya yang berpotensi lebih tinggi daripada mana-mana sebatian induk yang diberikan sebagai monoterapi atau sebagai gabungan dos tetap. Walau bagaimanapun, masalah yang membimbangkan adalah sebahagian besar kajian yang diterbitkan telah mengabaikan uji kaji kawalan asas, iaitu perbandingan antara aktiviti antimalaria hibrid dengan gabungan nisbah 1:1 daripada setiap dadah. Jadi, kelebihan yang ditunjukkan oleh hibrid semasa uji kaji tidak menjamin keberkesanannya lebih baik secara menyeluruh berbanding gabungan, walaupun hasil kajian terbukti setanding atau lebih baik daripada klorokuina semasa uji kaji.

Seperti yang dinyatakan, kelebihan aktiviti antimalaria bagi molekul hibrid berbanding gabungannya telah terbukti secara uji kaji. Namun, laporan kajian ini secara majoritinya hanya terhad kepada kajian *in vitro* menggunakan kultur parasit dan terdapat beberapa kajian hibrid pada model haiwan di Jadual 1. Kajian penggunaan teknologi hibrid dalam penghasilan dadah antimalaria masih baru. Hakikatnya, walaupun keberkesanannya telah dibuktikan melalui kajian *in vitro* dan *in vivo*, tidak banyak dadah hibrid dikaji secara menyeluruh terutama dari aspek keselamatan dan bio ketersediaan yang boleh dibuktikan melalui kajian toksikologi, farmakokinetik dan farmakodinamik.

Keberkesanan dadah hibrid berbanding gabungan molekul dadah yang berasingan masih boleh dipertikaikan kerana kebolehan molekul hibrid untuk memasuki ke dalam sel hos dan seterusnya ke sasaran parasit masih tidak dapat dibuktikan. Pretorius et al. (2013) telah mengkaji permasalahan ini untuk memastikan

kelebihan hibrid berbanding rawatan gabungan dari segi aktiviti antimalaria yang ditunjukkan. Mereka membuat kesimpulan bahawa hibrid tidak mempunyai apa-apa kelebihan berbanding terapi gabungan. Hibrid dalam kajian mereka telah menunjukkan tahap keberkesanan yang sama dengan dua komponennya iaitu klorokuina dan pirimetamin secara gabungan terhadap strain *Plasmodium sensitif-klorokuina* D10 dan hanya sedikit lebih berkesan berbanding klorokuina sahaja terhadap strain *Plasmodium* rintang-klorokuina Dd2. Mereka menyatakan kajian penghibridan haruslah dijalankan secara menyeluruh dengan membandingkan keberkesanan hibrid dengan rawatan sedia ada.

Kajian bio ketersediaan terhadap dadah antimalaria hibrid masih kurang difahami dan ia amat penting untuk menentukan tahap penyerapan, pengedaran, metabolisme, perkumuhan dan sifat farmakokinetik yang baik (ADME/PK) di dalam sistem tubuh manusia. Thelingwani et al. (2016) dalam kajiannya melaporkan terdapat pelbagai cabaran metabolik yang timbul dalam menghubungkan farmakofor aktif artemisinin dan klorokuinolina secara kovalen. Kajian kestabilan metabolik dan pengenalpastian metabolit yang dijalankan telah menunjukkan bahawa hibrid tersebut tidak dimetabolismekan sepenuhnya, disebabkan sebilangan besar sebatian induk hibrid masih dikesan di dalam hepatosit setelah sejam inkubasi. Hasil juga menunjukkan bahagian metabolit yang dikesan adalah sangat rendah berbanding dengan molekul hibrid (Thelingwani et al. 2016). Walau bagaimanapun, tahap metabolisme sesuatu molekul hibrid juga bergantung kepada jenis farmakofor yang digunakan. Ini berikutan kajian metabolisme ke atas hibrid yang lain (4-aminokuinolina-3-hidroksipiridin-4-on) oleh kumpulan penyelidik yang sama telah menunjukkan tahap metabolime yang lebih memberangsangkan (Thelingwani et al. 2014). Namun, kedua-dua hibrid artemisinin-klorokuinolina dan 4-aminokuinolina-3-hidroksipiridin-4-on tidak menunjukkan sifat separuh hayat ( $T_{1/2}$ ) yang panjang seperti klorokuina dan menyebabkan hibrid bertindak seperti farmakofor yang lain (artemisinin dalam contoh pertama) dengan menunjukkan separuh hayat yang pendek. Oleh itu, rejimen berkesan hibrid tersebut haruslah dibekalkan dos lebih dari sekali sehari dalam rawatan atau profilaksis malaria. Walaupun keberkesannya tinggi, namun ia sangat cepat disingkirkan daripada hepatosit. Oleh itu, strategi penghibridan molekul haruslah memfokuskan kepada perancangan hibrid yang lebih stabil dengan jangka separuh hayat yang panjang secara metabolik untuk mencapai rejimen

dos yang diinginkan iaitu sekali sehari seperti klorokuina. Selain itu, sebatian hibrid artemisinin-klorokuinolina juga terbukti dapat menyekat enzim sitokrom P450 (CYP) iaitu enzim khusus untuk metabolismenya sendiri (Thelingwani et al. 2014). Akibatnya, hibrid tersebut bukan hanya melambatkan metabolisme sendiri tetapi juga metabolisme ubatan lain yang mempunyai mekanisme pembersihan yang sama. Hal ini boleh menimbulkan risiko interaksi antara ubat-ubatan. Walaupun rawatan berasingan oleh sebatian induk juga dilaporkan dapat menghalang beberapa enzim CYP, namun ia sangat berbeza bagi molekul hibrid kerana ia berpotensi merencat semua protein isoform iaitu CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 dan CYP3A4 (Thelingwani et al. 2014). Ini membuktikan bahawa permasalahan interaksi antara ubat-ubatan melalui konsep penghibridan ini perlu diambil kira sekiranya ia digunakan pada peringkat rawatan malaria secara klinikal.

Dalam hibrid artemisinin-akridin pula, kajian kumpulan penyelidik Jourbert et al. (2014) telah menunjukkan bahawa dalam keadaan fisiologi, tahap keterlarutan dan penyerapan hibrid tersebut adalah sangat rendah dan tahap penembusan darah-otak (BBB) yang tidak diketahui. Hipotesis menyatakan bahawa ia disebabkan oleh sekatan kumpulan amina primer atau sekunder yang polar pada molekul perantara dan mengakibatkan kurangnya pembentukan ikatan hidrogen yang seterusnya menyebabkan sifat keterlarutan yang rendah. Kehadiran moiety artemisinin yang lipofilik mungkin juga merupakan salah satu faktor keterlarutan yang tidak baik. Tambahan juga, hibrid tersebut tidak berkesan terhadap SRK Dd2, walaupun dihidroartemisinin secara berasingan adalah sangat berkesan terhadap strain yang sama. Hasilnya, penghibridan artemisinin dan akridin telah menyebabkan interaksi antagonis dan keberkesanan artemisinin terhadap strain Dd2 tidak lagi dapat diperhatikan disebabkan kehadiran moiety akridin.

Chopra et al. (2015) dalam kajiannya mendapati bahawa sifat hidrofilik atau keterlarutan air yang ditunjukkan oleh konjugat ferosin-pirimidin adalah pada tahap sederhana hingga rendah. Mereka mendapati sifat hidrofilik yang ditunjukkan ini mempengaruhi tahap keberkesanan aktiviti antiplasmodium terhadap strain *Plasmodium sensitif-klorokuina* NF54 yang diuji secara *in vitro*. Hibrid yang direka dengan sifat hidrofilik yang tertinggi pula menunjukkan nilai  $IC_{50}$  yang terendah. Jadi, kajian tersebut membuktikan bahawa keterlarutan hibrid di dalam air mestilah dianggap sebagai ciri penting bagi hibrid antimalaria yang baru disintesis untuk memastikan tahap penyerapan dan kepekatan plasma yang optimum dapat dicapai.

Salah satu kelebihan konsep penghibridan yang dinyatakan dapat menghalang kesan negatif ubat-ubatan induk mungkin perlu dikaji semula. Ini kerana sebilangan hibrid mempunyai kerintangan metabolik yang sama dengan induk atau komposisinya. Sebagai contoh, sebatian 4-aminokuinolina dikatakan berpotensi menyebabkan kesan sampingan kardiovaskular yang kritikal secara klinikal walaupun sebatian tersebut paling mendapat perhatian dan menjadi pilihan utama bagi kerangka asas dalam pembangunan hibrid antimalaria hari ini (White 2007). Rangka asas ini dicadangkan oleh WHO (2013) sendiri mempunyai sifat ketoksikan kardiovaskular yang menyebabkan pemanjangan selang unit QT elektrokardiograf yang ketara pada elektrokardiogram (EKG) sekali gus meningkatkan risiko *tosade de pointes* (TdP) iaitu sejenis takikardia ventrikel yang tidak normal atau gangguan degupan jantung. Ia merupakan komplikasi keadaan yang jarang berlaku yang disebut sebagai sindrom QT panjang. Hal ini juga dapat meningkatkan risiko aritmia ventrikel maut dan kematian jantung secara mengejut (Fermini & Fossa 2003).

Kelemahan terakhir konsep penghibridan adalah berkaitan dengan pemilihan komponen penting iaitu penghubung atau perangkai. Dalam reka bentuk molekul hibrid, jarak relatif dari sasaran sel yang berpotensi dan jarak antara dua komponen hibrid adalah sangat penting namun ia tidak mendapat pemerhatian yang baik semasa uji kaji dijalankan. Data secukupnya haruslah dibentangkan semasa reka bentuk molekul hibrid dijalankan. Lombard et al. (2013) dalam kajiannya telah merancang strategi untuk menghubungkan kuinolina dan artemisinin secara kovalen menggunakan penghubung yang berbeza. Hibrid yang disintesis menunjukkan aktiviti sama atau lebih tinggi daripada klorokuina terhadap SSK dan aktiviti lebih berkesan berbanding klorokuina terhadap SRK. Hasil kajian menunjukkan bahawa penghubung gelang siklik menyebabkan aktiviti antiplasmodium terjejas dan juga panjang penghubung yang digunakan mestilah dikurangkan kepada dua atau tiga atom karbon sahaja. Hibrid dengan panjang rantai penghubung yang lebih daripada tiga atom karbon didapati kurang berkesan berbanding klorokuina. Jadi, panjang dan sifat penghubung yang digunakan sangat memberikan kesan yang signifikan ke atas keberkesanan antimalaria pada keseluruhan molekul. Namun, satu lagi kajian yang berkaitan dijalankan melibatkan terbitan astemizol dan aminokuinolina melalui penghubung siklik iaitu piperazin/aminopiperidin telah menunjukkan hasil yang berbeza (Musonda et al.

2009). Dari hasil kajian tersebut, didapati hibrid dengan penghubung konformasi gelang siklik juga menunjukkan aktiviti yang tinggi terhadap strain Plasmodium rintang-klorokuina K1. Penemuan ini diperkukuhkan lagi dengan kajian Pretorius et al. (2013) yang telah menunjukkan bahawa aktiviti antiplasmodium hibrid kuinolina-pirimidin yang tinggi boleh dicapai melalui penggunaan penghubung aromatik dan piperazin yang kukuh. Kesimpulannya, kefleksibelan yang ditunjukkan oleh penghubung yang digunakan antara dua farmakofor tidak sepenuhnya mempengaruhi aktiviti antiplasmodium molekul hibrid ini.

#### KESIMPULAN

Pendekatan hibrid adalah sangat berpotensi untuk menghasilkan ubatan antimalaria baharu pada masa hadapan bagi menggantikan ubatan antimalaria sedia ada yang berhadapan dengan masalah kerintangan parasit malaria. Sorotan kajian lepas menunjukkan sintesis sebatian hibrid menggunakan rangka 4-aminokuinolina menghasilkan terbitan tertentu dengan aktiviti antimalaria yang lebih tinggi terhadap parasit malaria rintang dadah berbanding klorokuina dan ketoksikan yang lebih rendah. Peningkatan aktiviti antimalaria ini diperhatikan pada peringkat *in vitro* dan *in vivo*. Setakat ini, kajian praklinikal tentang farmakokinetik, farmakodinamik dan produktiviti atau penghasilan yang lebih mudah adalah terhad serta masih berada di peringkat awal. Oleh itu, hanya segelintir terbitan hibrid sedang menjalani kajian klinikal. Justeru, potensi aplikasi klinikal ubatan hibrid antimalaria yang telah dilaporkan perlu disokong oleh kajian praklinikal yang lebih luas dan mendalam untuk penghasilan ubatan hibrid antimalaria yang selamat dan berkesan.

#### PENGHARGAAN

Dana penyelidikan telah diterima daripada Kementerian Pengajian Tinggi Malaysia melalui geran bernombor FRGS/1/2019/STG01/UKM/02/3.

#### RUJUKAN

- Agarwal, D., Gupta, R.D. & Awasthi, S.K. 2017. Are antimalarial hybrid molecules a close reality or a distant dream? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61(5): e00249-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00249-17>
- Andayi, W.A., Egan, T.J., Gut, J., Rosenthal, P.J. & Chibale, K. 2013. Synthesis, antiplasmodial activity, and  $\beta$ -hematin inhibition of hydroxypyridone-chloroquine hybrids. *ACS Medicinal Chemistry Letters* 4(7): 642-646. <https://doi.org/10.1021/ml4001084>

- Baartzes, N., Jordaan, A., Warner, D.F., Combrinck, J., Taylor, D., Chibale, K. & Smith, G.S. 2020. Antimicrobial evaluation of neutral and cationic iridium(III) and rhodium(III) aminoquinoline-benzimidazole hybrid complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry* 206: 112694. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112694>
- Basilico, N., Parapini, S., Sparatore, A., Romeo, S., Misiano, P., Vivas, L., Yardley, V., Croft, S.L., Habluetzel, A., Lucantoni, L., Renia, L., Russell, B., Suwanarusk, R., Nosten, F., Dondio, G., Bigogno, C., Jabes, D. & Taramelli, D. 2017. *In vivo* and *in vitro* activities and ADME-tox profile of a quinolizidine-modified 4-aminoquinoline: A potent anti-*P. falciparum* and Anti-*P. viva* blood-stage antimalarial. *Molecules* 22(12): 1-15. <https://doi.org/10.3390/molecules22122102>
- Bhagat, S., Arfeen, M., Das, G., Ramkumar, M., Khan, S.I., Tekwani, B.L. & Bharatam, P.V. 2019. Design, synthesis and biological evaluation of 4-aminoquinoline-guanylthiourea derivatives as antimalarial agents. *Bioorganic Chemistry* 91(January): 103094. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103094>
- Bhat, H.R., Singh, U.P., Yadav, P.S., Kumar, V., Gahtori, P., Das, A., Chetia, D., Prakash, A. & Mahanta, J. 2016. Synthesis, characterization and antimalarial activity of hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine derivatives. *Arabian Journal of Chemistry* 9: S625-S631. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.07.001>
- Bhat, H.R., Singh, U.P., Thakur, A., Kumar Ghosh, S., Gogoi, K., Prakash, A. & Singh, R.K. 2015. Synthesis, antimalarial activity and molecular docking of hybrid 4-aminoquinoline-1,3,5-triazine derivatives. *Experimental Parasitology* 157: 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2015.06.016>
- Boechat, N., Carvalho, R.C.C., Ferreira, M.d.L.G., Coutinho, J.P., Sa, P.M., Seito, L.N., Rosas, E.C., Krettli, A.U., Bastos, M.M. & Pinheiro, L.C.S. 2020. Antimalarial and anti-inflammatory activities of new chloroquine and primaquine hybrids: Targeting the blockade of malaria parasite transmission. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 28(24): 115832. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115832>
- Boudhar, A., Ng, X.W., Loh, C.Y., Chia, W.N., Tan, Z.M., Nosten, F., Dymock, B.W. & Tan, K.S.W. 2016. Overcoming chloroquine resistance in malaria: Design, synthesis and structure-activity relationships of novel chemoreversal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 119(5): 231-249. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.04.058>
- Burgess, S.J., Selzer, A., Kelly, J.X., Smilkstein, M.J., Riscoe, M.K. & Peyton, D.H. 2006. A chloroquine-like molecule designed to reverse resistance in *Plasmodium falciparum*. *Journal of Medicinal Chemistry* 49(18): 5623-5625. <https://doi.org/10.1021/jm060399n>
- Capela, R., Cabal, G.G., Rosenthal, P.J., Gut, J., Mota, M.M., Moreira, R., Lopes, F. & Prudêncio, M. 2011. Design and evaluation of primaquine-artemisinin hybrids as a multistage antimalarial strategy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55(10): 4698-4706. <https://doi.org/10.1128/AAC.05133-11>
- Chauhan, K., Sharma, M., Saxena, J., Singh, S.V., Trivedi, P., Srivastava, K., Puri, S.K., Saxena, J.K., Chaturvedi, V. & Chauhan, P.M.S. 2013. Synthesis and biological evaluation of a new class of 4-aminoquinoline-rhodanine hybrid as potent anti-infective agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 62: 693-704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.017>
- Guantai, E. & Chibale, K. 2010. Chloroquine resistance: Proposed mechanisms and countermeasures. *Current Drug Delivery* 7(4): 312-323. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/156720110793360577>
- Chopra, R., Chibale, K. & Singh, K. 2018. Pyrimidine-chloroquinoline hybrids: Synthesis and antiplasmodial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 148: 39-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.021>
- Chopra, R., de Kock, C., Smith, P., Chibale, K. & Singh, K. 2015. Ferrocene-pyrimidine conjugates: Synthesis, electrochemistry, physicochemical properties and antiplasmodial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* 100: 1-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.05.043>
- da Silva, R.M.R.J., Gandi, M.O., Mendonça, J.S., Carvalho, A.S., Coutinho, J.P., Aguiar, A.C.C., Krettli, A.U. & Boechat, N. 2019. New hybrid trifluoromethylquinolines as antiplasmodial agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 27(6): 1002-1008. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.01.044>
- Dato, M.S., Natama, M.H., Somé, A., Traoré, O., Rouamba, T., Bellamy, D., Yameogo, P., Valia, D., Tegneri, M., Ouedraogo, F., Soma, R., Sawadogo, S., Sorgho, F., Derra, K., Rouamba, E., Orindi, B., Ramos Lopez, F., Flaxman, A., Cappuccini, F., Kailath, R., Elias, S., Mukhopadhyay, E., Noe, A., Cairns, M., Lawrie, A., Roberts, R., Valéa, I., Sorgho, H., Williams, N., Glenn, G., Fries, L., Reimer, J., Ewer, K.J., Shaligram, U., Hill, A.V.S. & Tinto, H. 2021. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: A randomized controlled trial. *The Lancet* 397(10287): 1809-1818. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00943-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00943-0)
- Dondorp, A.M., Yeung, S., White, L., Nguon, C., Day, N.P.J., Socheat, D. & Von Seidlein, L. 2010. Artemisinin resistance: Current status and scenarios for containment. *Nature Reviews Microbiology* 8(4): 272-280. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2331>
- Egan, T.J., Hunter, R., Kaschula, C.H., Marques, H.M., Misplon, A. & Walden, J. 2000. Structure-function relationships in aminoquinolines: Effect of amino and chloro groups on Quinoline-Hematin complex formation, inhibition of  $\beta$ -hematin formation, and antiplasmodial activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 43(2): 283-291. <https://doi.org/10.1021/jm9904371>
- Feng, L.S., Xu, Z., Chang, L., Li, C., Yan, X.F., Gao, C., Ding, C., Zhao, F., Shi, F. & Wu, X. 2020. Hybrid molecules with potential *in vitro* antiplasmodial and *in vivo* antimalarial activity against drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Medicinal Research Reviews* 40(3): 931-971. <https://doi.org/10.1002/med.21643>

- Feng, T.S., Guantai, E.M., Nell, M., Van Rensburg, C.E.J., Ncokazi, K., Egan, T.J., Hoppe, H.C. & Chibale, K. 2011. Effects of highly active novel artemisinin-chloroquinoline hybrid compounds on  $\beta$ -hematin formation, parasite morphology and endocytosis in *Plasmodium falciparum*. *Biochemical Pharmacology* 82(3): 236-247. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.04.018>
- Fermi, B. & Fossa, A.A. 2003. The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery* 2(6): 439-447. <https://doi.org/10.1038/nrd1108>
- Françoise, B.V., Joël, L., Antoine, B., Caroline, D., Odile, D.C., Jérôme, C., Christophe, L., Anne, R., Jean-François, M. & Bernard, M. 2007. Trioxaquinones are new antimalarial agents active on all erythrocytic forms, including gametocytes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51(4): 1463-1472. <https://doi.org/10.1128/AAC.00967-06>
- Fröhlich, T., Çapcı Karagöz, A., Reiter, C. & Tsogoeva, S.B. 2016. Artemisinin-derived dimers: Potent antimalarial and anticancer agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 59(16): 7360-7388. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01380>
- Gayam, V. & Ravi, S. 2017. Cinnamoylated chloroquine analogues: A new structural class of antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 135: 382-391. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.063>
- Hu, Y.Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L.S., Wu, X. & Zhao, F. 2017. Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* 139: 22-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.061>
- Huang, G., Solano, C.M., Melendez, J., Yu-Alfonzo, S., Boonhok, R., Min, H., Miao, J., Chakrabarti, D. & Yuan, Y. 2021. Discovery of fast-acting dual-stage antimalarial agents by profiling pyridylvinylquinoline chemical space via copper catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *European Journal of Medicinal Chemistry* 209: 112889. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112889>
- Ishmail, F.Z., Melis, D.R., Mbaba, M. & Smith, G.S. 2021. Diversification of quinoline-triazole scaffolds with CORMs: Synthesis, *in vitro* and *in silico* biological evaluation against *Plasmodium falciparum*. *Journal of Inorganic Biochemistry* 215(August 2020): 111328. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111328>
- Ismail, H.M., Barton, V.E., Panchana, M., Charoensutthivarakul, S., Biagini, G.A., Ward, S.A. & O'Neill, P.M. 2016. A click chemistry-based proteomic approach reveals that 1,2,4-trioxolane and artemisinin antimalarials share a common protein alkylation profile. *Angewandte Chemie (International Ed. in English)* 55(22): 6401-6405. <https://doi.org/10.1002/anie.201512062>
- Joshi, M.C., Wicht, K.J., Taylor, D., Hunter, R., Smith, P.J. & Egan, T.J. 2013. *In vitro* antimalarial activity,  $\beta$ -haematin inhibition and structure-activity relationships in a series of quinoline triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* 69: 338-347. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.046>
- Joubert, J.P., Smit, F.J., du Plessis, L., Smith, P.J. & N'Da, D.D. 2014. Synthesis and *in vitro* biological evaluation of aminoacridines and artemisinin-acridine hybrids. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 56: 16-27. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.01.014>
- Kholiya, R., Khan, S.I., Bahuguna, A., Tripathi, M. & Rawat, D.S. 2017. N-Piperonyl substitution on aminoquinoline-pyrimidine hybrids: Effect on the antiplasmodial potency. *European Journal of Medicinal Chemistry* 131: 126-140. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.007>
- Kondaparla, S., Manhas, A., Dola, V.R., Srivastava, K., Puri, S.K. & Katti, S.B. 2018. Design, synthesis and antiplasmodial activity of novel imidazole derivatives based on 7-chloro-4-aminoquinoline. *Bioorganic Chemistry* 80(March): 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.012>
- Krogstad, D.J., Gluzman, I.Y., Kyle, D.E., Oduola, A.M., Martin, S.K., Milhous, W.K. & Schlesinger, P.H. 1987. Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum*: Mechanism of chloroquine resistance. *Science* 238(4831): 1283-1285. <https://doi.org/10.1126/science.3317830>
- Kumar, D., Khan, S.I., Tekwani, B.L., Ponnann, P. & Rawat, D.S. 2015. 4-aminoquinoline-pyrimidine hybrids: Synthesis, antimalarial activity, heme binding and docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* 89: 490-502. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.061>
- Kumar, S., Saini, A., Gut, J., Rosenthal, P.J., Raj, R. & Kumar, V. 2017. 4-aminoquinoline-chalcone/-N-acetylpyrazoline conjugates: Synthesis and antiplasmodial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* 138: 993-1001. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.041>
- Kumari, A., Karnatak, M., Singh, D., Shankar, R., Jat, J.L., Sharma, S., Yadav, D., Shrivastava, R. & Verma, V.P. 2019. Current scenario of artemisinin and its analogues for antimalarial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 163: 804-829. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.007>
- Lombard, M.C., N'Da, D.D., Tran Van Ba, C., Wein, S., Norman, J., Wiesner, L. & Vial, H. 2013. Potent *in vivo* antimalarial activity and representative snapshot pharmacokinetic evaluation of artemisinin-quinoline hybrids. *Malaria Journal* 12(1): 71. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-71>
- Lombard, M.C., N'Da, D.D., Breytenbach, J.C., Kolesnikova, N.I., Tran Van Ba, C., Wein, S., Norman, J., Denti, P., Vial, H. & Wiesner, L. 2012. Antimalarial and anticancer activities of artemisinin-quinoline hybrid-dimers and pharmacokinetic properties in mice. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 47(5): 834-841. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.09.019>
- Lombard, M.C., N'Da, D.D., Breytenbach, J.C., Smith, P.J. & Lategan, C.A. 2011. Synthesis, *in vitro* antimalarial and cytotoxicity of artemisinin- aminoquinoline hybrids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 21(6): 1683-1686. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.103>

- Manohar, S., Tripathi, M. & Rawat, D.S. 2014. 4-aminoquinoline based molecular hybrids as antimalarials: An overview. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 14(14): 1706-1733. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140808125728>
- Marinho, J.A., Martins Guimarães, D.S., Glanzmann, N., de Almeida Pimentel, G., Karine da Costa Nunes, I., Gualberto Pereira, H.M., Navarro, M., de Pilla Varotti, F., David da Silva, A. & Abramo, C. 2021. *In vitro* and *in vivo* antiplasmodial activity of novel quinoline derivative compounds by molecular hybridization. *European Journal of Medicinal Chemistry* 215. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113271>
- Martin, S.K., Oduola, A.M. & Milhous, W.K. 1987. Reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* by verapamil. *Science* 235(4791): 899-901. <https://doi.org/10.1126/science.3544220>
- Martínez, A., Deregnacourt, C., Sinou, V., Latour, C., Roy, D., Schrével, J. & Sánchez-Delgado, R.A. 2017. Synthesis of an organo-ruthenium aminoquinoline-trioxane hybrid and evaluation of its activity against *Plasmodium falciparum* and its toxicity toward normal mammalian cells. *Medicinal Chemistry Research* 26(2): 473-483. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1769-6>
- Maurya, S.S., Bahuguna, A., Khan, S.I., Kumar, D., Kholiya, R. & Rawat, D.S. 2019. N-substituted aminoquinoline-pyrimidine hybrids: Synthesis, *in vitro* antimalarial activity evaluation and docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* 162: 277-289. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.021>
- Maurya, S.S., Khan, S.I., Bahuguna, A., Kumar, D. & Rawat, D.S. 2017. Synthesis, antimalarial activity, heme binding and docking studies of N-substituted 4-aminoquinoline-pyrimidine molecular hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry* 129: 175-185. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.024>
- Minić, A., Van de Walle, T., Van Hecke, K., Combrinck, J., Smith, P.J., Chibale, K. & D'hooghe, M. 2020. Design and synthesis of novel ferrocene-quinoline conjugates and evaluation of their electrochemical and antiplasmodial properties. *European Journal of Medicinal Chemistry* 187: 111963. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111963>
- Morphy, R. & Rankovic, Z. 2005. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *Journal of Medicinal Chemistry* 48(21): 6523-6543. <https://doi.org/10.1021/jm058225d>
- Muregi, F.W. & Ishih, A. 2010. Next-generation antimalarial drugs: Hybrid molecules as a new strategy in drug design. *Drug Development Research* 71(1): 20-32. <https://doi.org/10.1002/ddr.20345>
- Musonda, C.C., Whitlock, G.A., Witty, M.J., Brun, R. & Kaiser, M. 2009. Chloroquine–astemizole hybrids with potent *in vitro* and *in vivo* antiplasmodial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19(2): 481-484. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.11.047>
- Mwande Maguene, G., Lekana-Douki, J.B., Mouray, E., Bousquet, T., Grellier, P., Pellegrini, S., Toure Ndouo, F.S., Lebibi, J. & Péliniski, L. 2015. Synthesis and *in vitro* antiplasmodial activity of ferrocenyl aminoquinoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 90: 519-525. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.065>
- Nisha, Gut, J., Rosenthal, P.J. & Kumar, V. 2014.  $\beta$ -amino-alcohol tethered 4-aminoquinoline-isatin conjugates: Synthesis and antimalarial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* 84: 566-573. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.064>
- Noedl, H., Se, Y., Schaecher, K., Smith, B.L., Socheat, D. & Fukuda, M.M. 2008. Evidence of artemisinin-resistant malaria in Western Cambodia. *New England Journal of Medicine* 359(24): 2619-2620. <https://doi.org/10.1056/nejmc0805011>
- O'Neill, P.M., Amewu, R.K., Nixon, G.L., Bousejra ElGarah, F., Mungthin, M., Chadwick, J., Shone, A.E., Vivas, L., Lander, H., Barton, V., Muangnoicharoen, S., Bray, P.G., Davies, J., Park, B.K., Wittlin, S., Brun, R., Preschel, M., Zhang, K. & Ward, S.A. 2010. Identification of a 1,2,4,5-tetraoxane antimalarial drug-development candidate (RKA182) with superior properties to the semisynthetic artemisinins. *Angewandte Chemie International Edition* 49(33): 5693-5697. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201001026>
- Ospenica, I.M., Verbić, T., Tot, M., Sciotti, R.J., Pybus, B.S., Djurković-Djaković, O., Slavić, K. & Šolaja, B.A. 2015. Investigation into novel thiophene- and furan-based 4-amino-7-chloroquinolines afforded antimalarials that cure mice. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 23(9): 2176-2186. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.02.061>
- Pandey, S., Agarwal, P., Srivastava, K., RajaKumar, S., Puri, S.K., Verma, P., Saxena, J.K., Sharma, A., Lal, J. & Chauhan, P.M.S. 2013. Synthesis and bioevaluation of novel 4-aminoquinoline-tetrazole derivatives as potent antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 66: 69-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.05.023>
- Pérez, B.C., Teixeira, C., Figueiras, M., Gut, J., Rosenthal, P.J., Gomes, J.R.B. & Gomes, P. 2012. Novel cinnamic acid/4-aminoquinoline conjugates bearing non-proteinogenic amino acids: Towards the development of potential dual action antimalarials. *European Journal of Medicinal Chemistry* 54: 887-899. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.022>
- Posner, G.H., Wang, D., Cumming, J.N., Oh, C.H., French, A.N., Bodley, A.L. & Shapiro, T.A. 1995. Further evidence supporting the importance of and the restrictions on a carbon-centered radical for high antimalarial activity of 1,2,4-trioxanes like artemisinin. *Journal of Medicinal Chemistry* 38(13): 2273-2275. <https://doi.org/10.1021/jm00013a001>

- Pretorius, S.I., Breytenbach, W.J., De Kock, C., Smith, P.J. & N'Da, D.D. 2013. Synthesis, characterization and antimalarial activity of quinoline-pyrimidine hybrids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 21(1): 269-277. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.019>
- Prisinzano, T.E. 2006. Medicinal chemistry: A molecular and biochemical approach. *Journal of Medicinal Chemistry* 49(11): 3428. <https://doi.org/10.1021/jm068018t>
- Raj, R., Singh, P., Singh, P., Gut, J., Rosenthal, P.J. & Kumar, V. 2013. Azide-alkyne cycloaddition en route to 1H-1,2,3-triazole-tethered 7-chloroquinoline-isatin chimeras: Synthesis and antimalarial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* 62: 590-596. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.032>
- Rani, A., Sharma, A., Legac, J., Rosenthal, P.J., Singh, P. & Kumar, V. 2021. A trio of quinoline-isoniazid-phthalimide with promising antiplasmodial potential: Synthesis, in-vitro evaluation and heme-polymerization inhibition studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 39 (December 2020): 116159. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116159>
- Rani, A., Kumar, S., Legac, J., Adeniyi, A.A., Awolade, P., Singh, P., Rosenthal, P.J. & Kumar, V. 2020. Design, synthesis, heme binding and density functional theory studies of isoindoline-dione-4-aminoquinolines as potential antiplasmodials. *Future Medicinal Chemistry* 12(3): 193-205. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0260>
- Rani, A., Legac, J., Rosenthal, P.J. & Kumar, V. 2019. Substituted 1,3-dioxoisindoline-4-aminoquinolines coupled via amide perangkais: Synthesis, antiplasmodial and cytotoxic evaluation. *Bioorganic Chemistry* 88(February): 102912. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.04.006>
- Rathore, D., Jani, D., Nagarkatti, R. & Kumar, S. 2006. Heme detoxification and antimalarial drugs - Known mechanisms and future prospects. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 3(2): 153-158. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2006.06.003>
- Reddy, P.L., Khan, S.I., Ponnann, P., Tripathi, M. & Rawat, D.S. 2017. Design, synthesis and evaluation of 4-aminoquinoline-purine hybrids as potential antiplasmodial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 126: 675-686. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.11.057>
- Relitti, N., Federico, S., Pozzetti, L., Butini, S., Lamponi, S., Taramelli, D., D'Alessandro, S., Martin, R.E., Shafik, S.H., Summers, R.L., Babij, S.K., Habluetzel, A., Tapanelli, S., Caldelari, R., Gemma, S. & Campiani, G. 2021. Synthesis and biological evaluation of benzhydryl-based antiplasmodial agents possessing *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter (PfCRT) inhibitory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 215: 113227. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113227>
- Ribeiro, C.J.A., Kumar, S.P., Gut, J., Gonçalves, L.M., Rosenthal, P.J., Moreira, R. & Santos, M.M.M. 2013. Squaric acid/4-aminoquinoline conjugates: Novel potent antiplasmodial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 69: 365-372. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.037>
- Rojas Ruiz, F.A., García-Sánchez, R.N., Estupiñan, S.V., Gómez-Barrio, A., Torres Amado, D.F., Pérez-Solórzano, B.M., Nogal-Ruiz, J.J., Martínez-Fernández, A.R. & Kouznetsov, V.V. 2011. Synthesis and antimalarial activity of new heterocyclic hybrids based on chloroquine and thiazolidinone scaffolds. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 19(15): 4562-4573. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.06.025>
- Sahu, S., Ghosh, S.K., Kalita, J., Dutta, M. & Bhat, H.R. 2016. Design, synthesis and antimalarial screening of some hybrid 4-aminoquinoline-triazine derivatives against pf-DHFR-TS. *Experimental Parasitology* 163: 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2016.01.010>
- Saini, A., Kumar, S., Raj, R., Chowdhary, S., Gendrot, M., Mosnier, J., Fonta, I., Pradines, B., & Kumar, V. 2021. Synthesis and antiplasmodial evaluation of 1H-1,2,3-triazole grafted 4-aminoquinoline-benzoxaborole hybrids and benzoxaborole analogues. *Bioorganic Chemistry* 109 (September 2020): 104733. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104733>
- Sashidhara, K.V., Kumar, M., Modukuri, R.K., Srivastava, R.K., Soni, A., Srivastava, K., Singh, S.V., Saxena, J.K., Gauniyal, H.M. & Puri, S.K. 2012. Antiplasmodial activity of novel keto-enamine chalcone-chloroquine based hybrid pharmacophores. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 20(9): 2971-2981. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.011>
- Shalini, L.J., Adeniyi, A.A., Kisten, P., Rosenthal, P.J., Singh, P. & Kumar, V. 2020. Functionalized naphthalimide-4-aminoquinoline conjugates as promising antiplasmodials, with mechanistic insights. *ACS Medicinal Chemistry Letters* 11(2): 154-161. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00521>
- Simon, F. 2006. The trouble with making combination drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* 5(11): 881-882. <https://doi.org/10.1038/nrd2188>
- Singh, K., Kaur, H., Chibale, K., Balzarini, J., Little, S. & Bharatam, P.V. 2012. 2-Aminopyrimidine based 4-aminoquinoline anti-plasmodial agents. Synthesis, biological activity, structure-activity relationship and mode of action studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* 52(January): 82-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.007>
- Sonawane, D.P., Persico, M., Corbett, Y., Chianese, G., Di Dato, A., Fattorusso, C., Tagliatalata-Scafati, O., Taramelli, D., Trombini, C., Dhavale, D.D., Quintavalla, A., & Lombardo, M. 2015. New antimalarial 3-methoxy-1,2-dioxanes: Optimization of cellular pharmacokinetics and pharmacodynamics properties by incorporation of amino and N-heterocyclic moieties at C4. *RSC Advances* 5(89): 72995-73010. <https://doi.org/10.1039/c5ra10785g>
- Taleli, L., De Kock, C., Smith, P.J., Pelly, S.C., Blackie, M.A.L. & Van Otterlo, W.A.L. 2015. *In vitro* antiplasmodial activity of triazole-linked chloroquinoline derivatives synthesized from 7-chloro-N-(prop-2-yn-1-yl)quinolin-4-amine. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 23(15): 4163-4171A. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.06.044>



- Thelingwani, R., Leandersson, C., Bonn, B., Smith, P., Chibale, K. & Masimirembwa, C. 2016. Characterization of artemisinin–chloroquinoline hybrids for potential metabolic liabilities. *Xenobiotica* 46(3): 234-240. <https://doi.org/10.3109/00498254.2015.1070975>
- Thelingwani, R., Bonn, B., Chibale, K. & Masimirembwa, C. 2014. Physicochemical and drug metabolism characterization of a series of 4-aminoquinoline-3-hydroxypyridin-4-one hybrid molecules with antimalarial activity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 10(10): 1313-1324. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.954547>
- Van de Walle, T., Boone, M., Van Puyvelde, J., Combrinck, J., Smith, P.J., Chibale, K., Mangelinckx, S. & D'hooghe, M. 2020. Synthesis and biological evaluation of novel quinoline-piperidine scaffolds as antiplasmodium agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 198: 112330. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112330>
- van Schalkwyk, D.A. & Egan, T.J. 2006. Quinoline-resistance reversing agents for the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Drug Resistance Updates* 9(4): 211-226. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.drug.2006.09.002>
- Vangapandu, S., Sachdeva, S., Jain, M., Singh, S., Singh, P.P., Kaul, C.L. & Jain, R. 2003. 8-quinolinamines and their pro prodrug conjugates as potent blood-Schizontocidal antimalarial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11(21): 4557-4568. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.07.003>
- Walsh, J.J. & Bell, A. 2009. Hybrid drugs for malaria. *Current Pharmaceutical Design* 15(25): 2970-2985. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/138161209789058183>
- Walsh, J.J., Coughlan, D., Heneghan, N., Gaynor, C. & Bell, A. 2007. A novel artemisinin–quinine hybrid with potent antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17(13): 3599-3602. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.04.054>
- Wang, N., Wicht, K.J., Shaban, E., Ngoc, T.A., Wang, M.Q., Hayashi, I., Hossain, M.I., Takemasa, Y., Kaiser, M., El Tantawy El Sayed, I., Egan, T.J. & Inokuchi, T. 2014. Synthesis and evaluation of artesunate-indoloquinoline hybrids as antimalarial drug candidates. *MedChemComm* 5(7): 927-931. <https://doi.org/10.1039/c4md00091a>
- White, N.J. 2007. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *The Lancet Infectious Diseases* 7(8): 549-558. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70187-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70187-1)
- WHO. 2013. The cardiotoxicity of antimalarials. *Archives de Pediatrie* Vol. 20. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(13\)71340-X](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(13)71340-X)
- Zhu, F., Guiguemde, W.A., Sigal, M.S. & Wilson, E.B. 2011. Analogs for antimalarial activity. *J. Med. Chem.* 54(20): 7084-7093. <https://doi.org/10.1021/jm200636z>. Synthesis

\*Pengarang untuk surat-menyurat; email: drizz@ukm.edu.my