



Quinoid Compounds Cause Inhibition of Falcipain 2, and Arrest *Plasmodium falciparum* Growth *in Vitro* ‡

Marlene DURAN-LENGUA ¹, Emir SALAS-SARDUY ², Larissa M. CANO-DURAN ¹,
Carlos E. MONERIZ-PRETELL ¹, Darío M. MÉNDEZ-CUADRO ¹, Julia LORENZO-RIVERA ³,
Jhoan PIERMATTEY-DITTA ¹, Joel MONTALVO-ACOSTA ¹,
José M. BAUTISTA-SANTA CRUZ ⁴ & Ricardo GAITÁN IBARRA ^{1,*}

¹ *Grupo de Productos Naturales, Facultad de Ciencias Farmacéuticas,
Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.*

² *Instituto de Investigaciones Biotecnológicas “Dr. Rodolfo Ugalde”
Instituto Tecnológico Chascomús, UNSAM-CONICET, Campus Miguelete,
Av. 25 de Mayo y Francia, 1650 San Martín, Buenos Aires, Argentina.*

³ *Institut de Biotecnologia i Biomedicina. Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular.
Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Barcelona, Spain.*

⁴ *Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV,
Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Veterinaria, E28040 Madrid, Spain.*

SUMMARY. Nine quinone derivatives, three 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone; three 4,5 and three 4,9-naphthoquinone scaffolds, were synthesized and evaluated against 3D7 and Dd2 *Plasmodium falciparum* strains. Quinoid compounds showed half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) values in the micromolar range, and moderate toxicity against a human fibroblast cell line. Additionally, the compounds produced morphological changes in the digestive vacuole of treated parasites, similar to those caused by protease inhibitors that block hemoglobin degradation pathway, which is essential for parasite development. 2-hydroxy-3-(1-propenyl)-1,4-naphthoquinone (**1**) showed an IC₅₀ value of 0.068 ± 0.035 μM against FP2, a chemotherapeutic target, and thus representing a lead compound for further structure/activity optimization. Taken together, our results suggest that blocking of hemoglobin degradation pathway by inhibiting the cysteine peptidases present in the digestive vacuole, could represent one of the mechanisms used by these compounds to antagonize the growth of malaria parasites.

RESUMEN. Nueve derivados de quinona (tres 2-hidroxil-1,4-naftoquinonas, tres 4,5- y tres 4,9- naftoquinonas), se sintetizaron y evaluaron contra cepas 3D7 y Dd2 de *Plasmodium falciparum*. Los compuestos quinoides mostraron concentración inhibitoria media-máxima (IC₅₀) en el rango micromolar y toxicidad moderada contra una línea celular de fibroblastos humanos. Además, los compuestos produjeron cambios morfológicos en la vacuola digestiva de los parásitos tratados, similares a los causados por inhibidores de la proteasa que bloquea la vía de degradación de la hemoglobina, que es esencial para el desarrollo del parásito. La 2-hidroxil-3-(1-propenil)-1,4-naftoquinona (**1**) mostró un valor de CI50 de 0,068 ± 0,035 M contra FP2, un blanco quimioterapéutico; representa por lo tanto un compuesto interesante para estudios de relación estructura/actividad. Tomados en conjunto, nuestros resultados sugieren que el bloqueo de la vía de degradación de la hemoglobina mediante la inhibición de las peptidasas de cisteína presentes en la vacuola digestiva podría representar uno de los mecanismos utilizados por estos compuestos para antagonizar el crecimiento de los parásitos causantes de la malaria.

KEY WORDS: Antimalarial agents, Falcipain 2 inhibition, *Plasmodium falciparum*, Quinoid derivatives.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* rigaitan2003@yahoo.es

‡ The present work was done in the framework of the Red CYTED-PROMAL 210RT0398 (Proteómica y Quimiogenómica de Inhibidores de Proteasas de Origen Natural con Potencial Terapéutico en Malaria).