

## BIOAKTIVITAS SENYAWA TURUNAN ALKALOID KINKONA

Teni Ernawati\*, Puspa Dewi N. Lotulung, Megawati, Galuh Widyarti,  
Andini Sundowo, Mlnarti, Akhmad Darmawan,  
Arthur Lelono, dan M. Hanafi

Kelompok Penelitian Kimia Medisinal-Pusat Penelitian Kimia LIPI  
Kawasan Puspipitek, Gedung 452, Serpong Tangerang Selatan, Banten 15314, Indonesia

\*E-mail: [teni.ernawati001@gmail.com](mailto:teni.ernawati001@gmail.com)

Diterima: 23/08/2018

Direvisi: 11/10/2018

Disetujui: 11/10/2018

### ABSTRAK

Alkaloid kinkona adalah senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman kina, dapat diisolasi dari kulit batang. Secara kimia, alkaloid kinkona memiliki 2 bagian molekul utama yaitu cincin aromatik kuinolin dan cincin non-aromatik kuinoklidin yang dihubungkan dengan gugus alkohol sekunder pada karbon C-9. Struktur ini banyak mendapat perhatian di dalam penelitian kimia obat. Alkaloid kinkona telah diketahui berfungsi sebagai antimalaria, akan tetapi beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa alkaloid kina memiliki fungsi lain yang berpotensi sebagai anti-kanker, anti-tumor, antimikroba, anti-HBV, anti-inflamasi, anti-oksidan, anti-obesitas. Ulasan ini menggambarkan kompilasi komprehensif aktivitas biologis berbagai turunan alkaloid kinkona.

**Kata kunci:** Antiinflamasi, antikanker, antimalaria, antimikroba, antivirus

### ABSTRACT

*Chincona alkaloids were the active compounds contained in quinine plants which can be isolated from its bark. Chemically, chincona alkaloid have 2 major molecular parts of the quinoline aromatic ring and the quinucidine non-aromatic ring associated with the secondary alcohol group on C-9 carbon. This structure had received much attention in drug chemistry research. Chincona alkaloids have been known to function as antimalarials, but recent studies have shown that quinine alkaloids have other potentially anti-cancer, anti-tumor, anti-microbial, anti-HBV, anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-obesity. This review illustrates a comprehensive compilation of the synthesis and biological activity of various kinkona alkaloids derivatives.*

**Keywords:** anti-inflammatory, anticancer, antimalarials, antimicrobial, antiviral

### PENDAHULUAN

Alkaloid kinkona adalah senyawa aktif yang terkandung dalam tanaman kina dan diisolasi dari kulit batang pohon kina. Tanaman kina termasuk ke dalam kerajaan Plantae, divisi Magnoliophyta, kelas Magnoliopsida, bangsa Gentianales, suku Rubiaceae, dan marga

Cinchona. Terdapat sekitar 25 jenis yang umumnya berasal dari lembah pegunungan Andes sekitar Peru dan Ekuador. Jenis yang paling banyak mengandung alkaloid kinkona adalah *Cinchona officinalis* L., *C. calisaya* Wedd., *C. ledgeriana* Moens, dan *C. pubescens* (Phillipson, 1986; Garfield, 2000; Song, 2009). Tanaman ini banyak

digunakan sebagai sumber senyawa kimia bioaktif untuk pembuatan obat-obatan khususnya senyawa kuinin yang sudah dikenal sebagai antimalaria untuk melawan parasit yang mendiami darah eritrosit manusia. Senyawa kuinin yang merupakan komponen utama metabolit sekunder pada tanaman kina hingga saat ini masih digunakan sebagai obat malaria yang cukup ampuh. Senyawa yang paling melimpah dari alkaloid kinkona ini adalah kuinin, kuinidin, sinkonin dan sinkonidin sekitar 16% dari masa kulit batang pohonnya. Selain senyawa alkaloid kina, kulit batang pohon kina juga mengandung asam kuinovik, asam kuinik, asam fenolik, flavonoid, pitosterol (Mitsui dkk., 1989; Alonso dkk., 2004). Kegunaan alkaloid kinkona selain sebagai obat malaria, adalah untuk depuratif, influenza, disentri, tonik, selain itu digunakan juga sebagai bahan tambahan untuk menimbulkan rasa pahit dan kesat pada minuman ringan dan tonikum, sebagai media pemisah untuk mendapatkan enansiomer senyawa obat kiral melalui pembentukan garam diastereoisomer, bahan baku sintesis senyawa obat kiral melalui pendekatan sumber kiral. Beberapa penelitian terbaru mengungkapkan bahwa alkaloid kinkona memiliki potensi lain seperti anti-obesitas, anti-kanker, anti-oksidan, anti-inflamasi, aktivitas anti-mikroba. Artikel ini mengulas spektrum aktivitas biologis alkaloid kinkona (Marella dkk., 2013; Edmont, 2000; Chen, 2001).

## SPEKTRUM BIOAKTIVITAS ALKALOID KINKONA

### Kuinin

Kuinin merupakan senyawa aktif yang terkandung dalam kulit batang tanaman kina dengan prosentase yang cukup besar, memiliki rumus molekul ( $C_{20}H_{24}N_2O_2$ ). Kuinin digunakan sebagai obat antimalaria, terutama untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh malaria *Plasmodium falciparum*. Kuinin bertindak sebagai skizontisida darah meskipun juga memiliki aktivitas

*gametocytocidal* terhadap *P. vivax* dan *P. malariae*. Kuinin merupakan basa lemah, yang terkonsentrasi di vakuola makanan *P. falciparum*. Diperkirakan kuinin bertindak dengan menghambat polimerase heme, sehingga memungkinkan akumulasi substrat sitotoksiknya. Kuinin juga merupakan anti bakteri, antijamur, kardiotonik, antiinflamasi, antipiretik ringan dan analgesik, digunakan secara umum sebagai agen pahit dan penyedap, juga berguna dalam beberapa gangguan otot, terutama kram kaki nokturnal dan myotonia kongenita, karena efek langsungnya pada membran otot dan saluran natrium (Marella dkk., 2013). Mekanisme aksi senyawa kuinin antara lain: pengurangan asupan oksigen dan metabolisme karbohidrat; gangguan replikasi DNA dan transkripsi melalui interkalasi DNA; pengurangan rangsangan serat otot melalui perubahan distribusi kalsium, penghambatan P-glikoprotein yang diekspresikan berlebihan pada tumor yang resistan terhadap beberapa obat dan dapat meningkatkan efikasi beberapa agen antineoplastik (O'Neil, 2013). Kuinin juga ditemukan memiliki anti-lipidperoksidase, efek antioksidan pada sel kanker (Krishnaveni, 2015) dan dapat menghambat kanker payudara, kolon dan ginjal (Schlesinger dkk., 1988; Nour dkk., 2006; Achan dkk., 2011; Mohapatra dkk., 2012; Preet dkk., 2012).

### Kuinidin

Kuinidin adalah isomer optik dari kuinin, diekstraksi dari kulit batang tanaman kina, dan digunakan pula dalam pengobatan malaria. Aktivitas antimalaria kuinidin dapat diklasifikasikan berdasarkan aksinya terhadap plasmodia pada tahapan yang berbeda dalam siklus hidup mereka pada manusia (Peters, 1992). Kuinidin bertindak sebagai skizonidal intra-eritrositik melalui hubungan dengan polimer heme (hemazoin) dalam vakuola makanan asam dari parasit sehingga mencegah polimerisasi lebih lanjut oleh

enzim polimerase heme (Sureda dkk, 1990). Proses tersebut dapat menghasilkan akumulasi heme beracun dan kematian parasit. Kuinidin terutama membunuh parasit *schizont* pada tahap siklus *intra-erythrocytic* aseksual dari parasit protozoa malaria *Plasmodium falciparum*. Quinidine juga membunuh tahap parasit gametosit *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, dan *Plasmodium ovale*. Kuinidin ini meredakan rangsangan otot jantung dan skelet dengan memblokir natrium dan kalium melintasi membran sel. Mekanisme aksi dari kuinidin ini dapat memperpanjang potensi aksi seluler, dan menurunkan otomatisitas. Kuinidin juga menunjukkan beberapa sifat antipiretik dan oksitosik (McEvoy, 2003).

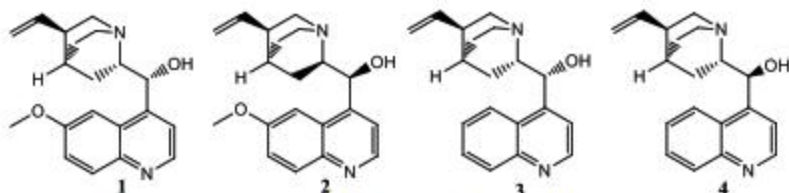
### Sinkonin

Sinkonin merupakan senyawa aktif yang cukup banyak setelah kuinin, memiliki rumus molekul ( $C_{10}H_{22}N_2O$ ). Sinkonin digunakan juga sebagai agen anti-malaria, memiliki toksisitas lebih rendah daripada kuinin dan memiliki aktivitas antimalaria yang lebih tinggi. Sinkonin terutama digunakan sebagai agen antimikroba dan secara luas digunakan untuk skizonidal, amoebiasis, flu, disentri dan demam. Sinkonin dapat bertindak sebagai stimulan ringan untuk mukosa lambung. Sinkonin juga berfungsi sebagai penghambat *anthracycline* yang paling kuat resistensinya secara *in vitro*, dan aktivasnya sedikit diubah oleh protein serum. Telah dilaporkan bahwa serum dari tikus yang diobati dengan sinkonin menghasilkan penyerapan *doxorubicin* yang lebih besar dalam sel kanker daripada serum dari tikus yang diberi kuinin. Sinkonin lebih efektif daripada

kuinidin dalam menghambat tumor. Sinkonin mempunyai toksisitas rendah dan potensiasi yang lebih besar terhadap aktivitas anthracycline yang dilakukan secara *in vivo*, hal ini sangat menguntungkan untuk penggunaannya secara klinis sebagai agen resistensi antimultidrug (Genne dkk., 1992), memiliki sitotoksitas terhadap sel karsinoma hepatoseluler manusia (Huh7) (Plouffe dkk., 2008), memiliki aktivitas antimikroba terhadap *Plasmodium falciparum* (Prado-Prado dkk., 2010).

### Sinkonidin

Sinkonidin adalah alkaloid yang ditemukan pada tanaman *Cinchona officinalis* dan *Gongronema latifolium*. Senyawa sinkonidin ini banyak digunakan untuk mengarahkan kiralitas dalam sintesis asimetris reaksi kimia organik. Sinkonidin merupakan stereoisomer pseudo-enansiomer dari struktur senyawa sinkonin. Sinkonidin, sinkonin, kuinin dan kuinidin adalah alkaloid yang serupa. Perbedaannya hanya sinkonidin dan sinkonin yang memiliki -H sementara kuinin dan kuinidin memiliki -OCH<sub>3</sub> di posisi yang sama pada struktur aromatik kuinolin. Sinkonidin memiliki bioaktivitas sebagai antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum* 3D7 yang peka terhadap klorokuinin (Park dkk., 2002; Prado dkk., 2010), memiliki aktivitas antitrypanosomal terhadap *Trypanosoma brucei brucei* Lister (Leverier dkk., 2013), mempunyai sitotoksitas terhadap sel WI38 manusia dengan pengujian MTT (Leverier dkk., 2013). Struktur lengkap alkaloid kinkona dan bioaktivitasnya diperlihatkan seperti pada Gambar 1.



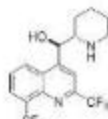
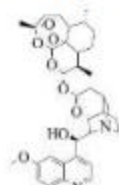
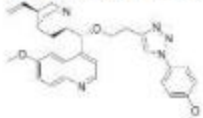
**Gambar 1.** Struktur senyawa alkaloid kinkona: (1) kuinin, (2) kuinidin, (3) sinkonin, (4) sinkonidin.

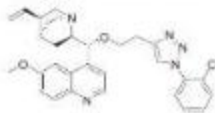
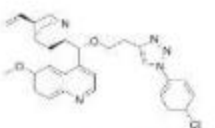
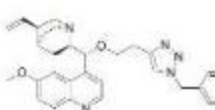
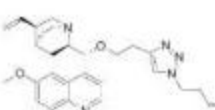
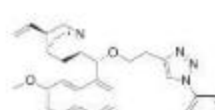
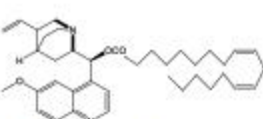
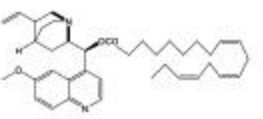
### SPEKTRUM BIOAKTIVITAS SENYAWA TURUNAN ALKALOID KINKONA

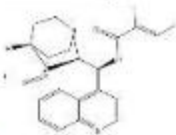
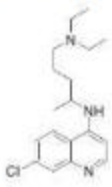
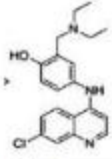
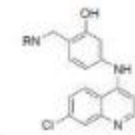
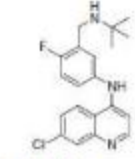
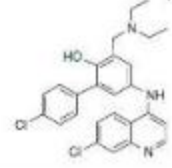
Senyawa turunan alkaloid kinkona antara lain Meflokuinin, Hibrid kuinin-artemisinin, Konyugasi kuinin triazol, Konyugasi kuinin triazol, Konyugasi kuinin triazol, Konyugasi kuinin triazol, Konyugasi

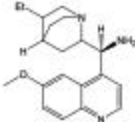
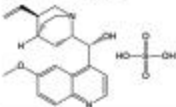
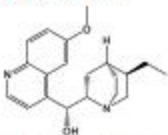
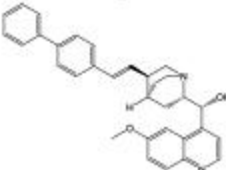
kuinin triazol, Kuinin asam lemak, Kuinin asam lemak, Sinkonin tiglat, Klorokuinin, Amodiaquin, Isokuin, 4-Fluoro-N-tert-butyl isokuin, Terbukuin, Asilatid mono-, bis- and tris-kinkona-amina, Kuinin Sulfat, Dihidrokuinin, dan Kuinin analogue. Struktur lengkap senyawa turunan alkaloid kinkona dan bioaktivitasnya diperlihatkan seperti pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Bioaktivitas senyawa turunan kinkona alkaloid

No	Senyawa	Aktivitas	Referensi
1.	Meflokuinin 	Menghambat <i>P. falciparum</i>  Menghambat kanker payudara, kolon dan ginjal	Looareesuwana dkk. (1994)  Biot dkk. (2000)
2.	Hibrid kuinin-artemisinin 	Menghambat <i>P. falciparum</i>	Walsh dkk. (2007)
3	Konyugasi kuinin triazol 	Menunjukkan sifat antimalaria terhadap <i>P. falciparum</i> strain 3D7 dengan potensi lebih tinggi daripada kuinin	Faidallah dkk. (2016)

4. Konyugasi kuinin triazol		Menunjukkan sifat antimalaria terhadap <i>P. falciparum</i> strain 3D7 dengan potensi lebih tinggi daripada kuinin	Faidallah dkk. (2016)
5. Konyugasi kuinin triazol		Menunjukkan sifat antimalaria terhadap <i>P. falciparum</i> strain 3D7 dengan potensi lebih tinggi daripada kuinin	Faidallah dkk. (2016)
6. Konyugasi kuinin triazol		Menunjukkan sifat antimalaria terhadap <i>P. falciparum</i> strain 3D7 dengan potensi lebih tinggi daripada kuinin	Faidallah dkk. (2016)
7. Konyugasi kuinin triazol		Menunjukkan sifat antimalaria terhadap <i>P. falciparum</i> strain 3D7 dengan potensi lebih tinggi daripada kuinin	Faidallah dkk. (2016)
8. Konyugasi kuinin triazol		Menunjukkan sifat antimalaria terhadap <i>P. falciparum</i> strain 3D7 dengan potensi lebih tinggi daripada kuinin	Faidallah dkk. (2016)
9. kuinin asam lemak		Meninghibusi <i>P. falcifarum</i> EC <sub>50</sub> = 4.5 x 10 <sup>-6</sup> M dan menghibusi sel tumor FM3A	Kumura dkk. (2005)
10. kuinin asam lemak		Meninghibusi <i>P. falcifarum</i> EC <sub>50</sub> = 4.5 x 10 <sup>-6</sup> M dan menghibusi sel tumor FM3A	Kumura dkk. (2005)

<p>11 Sinkonin tiglat</p> 	<p>Menginhibisi sel MCF-7  <math>IC_{50} = 1.22</math> ppm</p>	<p>Khanifudin dkk. (2017)</p>
<p>12 Klorokuinin</p> 	<p>Antimalaria</p>	<p>Staines dkk. (2012)</p>
<p>13 Amodiakuin</p> 	<p>Antimalaria</p>	<p>Kaur dkk. (2010)</p>
<p>14 Isokuin</p> 	<p>Antimalaria</p>	<p>Delarue dkk (2001)</p>
<p>15 4-Fluoro-N-tert-butyl isokuin</p> 	<p>Memiliki aktivitas antimalaria</p>	<p>O'Neill dkk. (2009)</p>
<p>16 Terbukuin</p> 	<p>Memiliki aktivitas antimalaria</p>	<p>Peters dan Robinson (1992)                      Ward dkk. (1996).</p>

17	Asilatid mono-, bis- and tris-kinkona-amina	Memiliki aktivitas antitumor dapat menghambat sel leukemia manusia (HL-60), sel neuroblastoma manusia (SH-SY5Y), sel hepatoma manusia (HepG2) dan sel kanker payudara manusia (MCF-7)	Károlyi dkk. (2012).
			
18	Kuinin Sulfat	Memiliki aktivitas antikanker Karsinoma kulit	Khanifudin dkk. (2017)
			
19	Dihidrokuinin	Sebagai agen antiaritmia jantung Agen yang menghambat tindakan sistem saraf parasimpatik	Marella dkk. (2013)
			
20	Kuinin analogue	Memiliki aktivitas plasmodial	Dinio dkk. (2012)
			

### SIMPULAN

Hasil penelusuran penelitian yang sudah ada menunjukkan bahwa senyawa aktif yang paling penting dari kinkona adalah karena adanya kandungan beberapa jenis alkaloid. Senyawa yang mengandung alkaloid ini memiliki aktivitas biologi yang cukup berpotensi dalam berbagai spektrum aktivitas biologi. Dari hasil tinjauan literatur yang ada mengungkapkan bahwa kinkona selain memiliki aktivitas utama sebagai antimalaria juga memiliki potensi aktivitas sebagai antiobesitas, antikanker, antioksidan, antimikroba, dan aktivitas antiinflamasi. Melihat banyaknya potensi aktivitas dari alkaloid kinkona ini, maka kinkona dapat digunakan

sebagai bahan baku obat yang berpotensi. Untuk penelitian kedepannya dapat dirancang obat baru dengan aktivitas baru dengan menggunakan kinkona sebagai senyawa penuntun. Kinkona merupakan sumber potensi bahan alam Indonesia yang dapat dimanfaatkan untuk menemukan obat baru yang lebih baik aktivitasnya dari obat yang ada. Penemuan obat baru dapat dilakukan dengan jalan modifikasi struktur dari senyawa alkaloid kinkona, dilanjutkan dengan skrining senyawa turunan kinkona menggunakan *molecular docking* secara *in silico*, hasil prediksi aktif dari studi komputasi dapat disintesis dan aktivitas senyawanya dapat diuji sesuai dengan target aktivitas yang diinginkan.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Kami sangat berterima kasih atas Pendanaan Program Penelitian yang diberikan oleh Insanas Gelombang 2 - Kementerian Riset dan Teknologi untuk tahun 2018. Selain itu, kami juga sangat berterima kasih atas dukungan dan bantuan dari Pusat Penelitian Kimia-Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia dalam memfasilitasi penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Achan, J., Talisuna, A.O., Erhart, A., Yeka, A., Tibenderana, J.K., Baliraine, F.N., Rosen-thal, P.J., D'Alessandro, U. 2011. Quinine, an old anti-malarial drug in a modernworld: role in the treatment of malaria. *Malar. J.* 10: 144.
- Alonso, J. 2004. *Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos*. Barcelona: Corpus: 897-901.
- Biot C., L. Delhaes, L.A. Maciejewski, M. Mortuaire, D. Camus, D. Dive, J.S. Brocard. 2000. Synthetic ferrocenic mefloquine and quinone analogues potential antimalarial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 35 (7-8): 707-714.
- Chen, Y.L., Fang, K.C., Sheu, J.Y., Hsu, S.L., Tzeng, C.C. 2001. Synthesis and antibacterial evaluation of certain quinolone derivatives. *J. Med. Chem.*, 44: 2374-2377.
- Delarue, S., Girault, S., Maes, L., Debruc-Fontaine, M.A., Labacid, M., Grellier, P., Sergheraert, C. 2001. Synthesis and in vitro and in vivo antimalarial activity of new 4-anilinoquinolines. *J. Med. Chem.*, 44: 2827-2833.
- Dinio, T., Gorka, A.P., McGinniss, A., Roepe, P.D., Morgan, J.B. 2012. Investigating the activity of quinone analogues versus chloroquine resistant Plasmodium falciparum. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20: 3292-3297.
- Edmont, D., Rocher, R., Plisson, C., Chenault, J. 2000. Synthesis and evaluation of quinolone carboxyguanidines as antidiabetic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10: 1831-1834.
- Faidallah, H.M., Panda, S.S., Serrano, J.C., Girgis, A.S., Khan, K.A., Alamry, K.A., Therathanakorn, T., Meyers, M.J., Sverdrup, F.M., Eickhoff, C.S., Getchell, S.G., Katritzky, A.R. 2016. Synthesis, antimalarial properties and 2D-QSAR studies of novel triazole-quinone conjugate. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24: 3527-3539.
- Garfield, S. 2000 Mauve, Faber & Faber, London: 224.
- Genne, P., Dimanche-Boitrel, M.T., Mauvernay, R.Y., Gutierrez, G., Duchamp, O., Petit, J.M., Francois Martin, F., Chauffert, B. 1992. Cinchonine, a Potent Efflux Inhibitor to Circumvent Anthracycline Resistance In Vivo. *Cancer Research*, 52: 2797-2801.
- Károlyi, B.I., Bősze, S., Erika Orbán, E., Sohár, P., Drahos, L., Emese Gál, E., Csámpai, A. 2012. Acylated mono-, bis- and tris- Cinchona-Based Amines Containing Ferrocene or Organic Residues: Synthesis, Structure and in Vitro Antitumor Activity on Selected Human Cancer Cell Lines. *Molecules*, 17: 2316-2329. doi:10.3390/molecules17032316.
- Kaur, K., Jain, M., Reddy, R.P., Jain, R. 2010. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur. J. Med. Chem.*, 45: 3245-3264.
- Khanifudin, A. G. Primahana, S. Rizky Prima, P.D. Lotulung, and M. Hanafi. 2017. The Synthesis of Cinchonine Tiglat Ester Compound and Cytotoxic Test Against MCF-7 Breast Cancer Cell. *J. Kim. Terap. Indones.* 19 (2): 54-61
- Krishnaveni, M., Kathiresan S. 2015. A Study on Protective Effect of Quinine against Lipid Peroxidation and Antioxidants Status in Human Oral Cancer Cell Line. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6 (5): 295-301.



- Kumura, N., Izumi, M., Nakajima, S., Shimizu, S., Kim, H., Wataya, Y., Baba, N. 2005. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 69 (11): 2250-2253.
- Leverier, A., J. Bero, M. Frederich., J. Quetin-Leclercq, J. Palermo. 2013. Antiparasitic hybrids of Cinchona alkaloids and bile acids. *Eur J Med Chem*, 66: 355-363.
- Looareesuwana, S., S. Vanijanontaa, C. Viravana, P. Wilairatanaa, P. Charoenlarpa, R. Lasserreb, C. Canfielde, D.E. Kyled, H.K. Webster. 1994. Randomised trial of mefloquine-tetracycline and quinine-tetracycline for acute uncomplicated falciparum malaria *Acta Tropica*, 57: 47-53.
- Marella, A., Tanwar, O.P., Saha, R., Ali, M.R., Srivastava, S., Akhter, M. 2013. Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharm J*, 21: 1-12.
- McEvoy, G.K. (ed.). 2003. American Hospital Formulary Service - Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists: 1570.
- Mitsui, N., T. Noro, M. Kuroyanagi, T. Miyase, K. Umehara, A. Ueno. 1989. Monoamine oxidase inhibitors from Cinchonae Cortex. *Chem Pharm Bull*, 37 (2): 363-366.
- Mohapatra, P., R. Preet, D. Das, S.R. Satapathy, T. Choudhuri, M.D. Wyatt, C.N. Kundu. 2012. Quinacrine-mediated autophagy and apoptosis in colon cancer cells through a p53- and p21-dependent mechanism. *Oncol. Res*, 20: 81-91.
- Nour, B.Y., I.A. Faragalla, O.K. Saeed, A.A. Mohamadani. 2006. In vitro study assessing the response of plasmodium falciparum malaria to chloroquine, sulfadoxine/pyrimethamine, quinine and mefloquine in Wad Medani District. Sudan. *Saudi Med. J*, 27: 808-812.
- O'Neill, P.M., B.K. Park, A.E. Shone, J.L. Maggs, P. Roberts, P.A. Stocks, G.A. Biagini, P.G. Bray, P. Gibbons, N. Berry. 2009. Candidate selection and preclinical evaluation of N-tert-Butyl isoquine (GSK369796), an affordable and effective 4-aminoquinoline antimalarial for the 21<sup>st</sup> century. *J. Med. Chem*, 52: 1408-1415.
- O'Neill, M.J. (ed.). 2013. *The Merck Index-An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry: 1494.
- Park, B.S., D.Y. Kim, P.J. Rosenthal, S.C. Huh, B.J. Lee, E. Park, S.M. Kim, J.E. Kim, T.L. Huh, Y.J. Choi, K.H. Suh, W.S. Choi, S.E. Lee. 2002. Synthesis and evaluation of new antimalarial analogues of quinoline alkaloids derived from Cinchona ledgeriana Moens ex Trim. *Bioorg Med Chem Lett*, 20, 12 (10): 1351-1355.
- Peters, W., dan B.L. Robinson. 1992. The chemotherapy of rodent malaria. *Ann. Trop. Parasitol*, 86, 455-465.
- Phillipson, J.D., dan M.J. O'Neill. 1986. Novel antimalarial drugs from plants? *Parasitol Today*, 2: 355-359.
- Plouffe, D., A. Brinker, C. McNamara, K. Henson, N. Kato, K. Kuhen, A. Nagle, F. Adrián, J.T. Matzen, P. Anderson, T.G. Nam, N.S. Gray, A. Chatterjee, J. Janes, S.F. Yan, R. Trager, J.S. Caldwell, P.G. Schultz, Y. Zhou, E.A. Winzeler. 2008. In silico activity profiling reveals the mechanism of action of antimalarials discovered in a high-throughput screen. *J. Biol. Chem*, 283 (26): 9059-9064.
- Prado-Prado, F.J., X. Gracia-Mera., H. Diaz-Gonzales. 2010. Multi-target spectral moment QSAR versus ANN for antiparasitic drugs against different parasite species. *Bioorg Med Chem*, 15, 18 (6): 2225-2231.
- Preet, R., M. Mohapatra, D. Das, S.R. Satapathy, T. Choudhuri, M.D. Wyatt, C.N. Kundu. 2012. Lycopene synergistically enhances quinacrine action to inhibit Wnt-TCF signaling in breast cancer cells through APC. *Carcinogenesis*, 34: 277-286.
- Schlesinger, P.H., D.J. Krogstad, dan B.I. Herwaldt. 1988. Antimalarial agents: mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother*, 32: 793-798.

- Song, Choong Eui. 2009. Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Staines, M. Henry, Krishna, Sanjeev. 2012. Treatment and Prevention of Malaria, Springer, Basel AG: 19-44.
- Sureda, A., A.H. Madrid, M.A.P. Vaquero, J.P. de Oteyz, L. Escibano, J. Odriozola. 1990. Quinidine-induced Agranulocytosis of Abrupt Onset. *Acta Haematol*, 84 (1): 43-44.
- Walsh, J.J., D. Coughlan, N. Heneghan, C. Gaynor, A. Bell. 2007. A novel artemisinin-quinine hybrid with potent antimalarial activity. *Bioorganic & medicinal chemistry Letters* (17): 3599-3602.
- Ward, S.A., S.R. Hawle, P.G. Bray, P.M. O'Neill, D.J. Naisbitt, B.K. Park. 1996. Manipulation of the N-alkyl substituent in amodiaquine to overcome the verapamil-sensitive chloroquine resistance component. *Antimicrob. Agent. Chemother*, 40: 2345-2349.