

UNA CORRELACION ESTRUCTURAL ENTRE VARIAS SUSTANCIAS ANTIMALARICAS: EL GRUPO N-CH-CH

Alejandro Martínez M.¹

RESUMEN

Al revisar la estructura química de un grupo de medicamentos utilizados para el tratamiento de la malaria, y otro grupo de sustancias naturales activas *in vivo* y/o *in vitro* contra el parásito *Plasmodium falciparum*, se encuentra que el grupo N-CH-CH es común en ellos, lo que sugiere que esta porción molecular podría desempeñar un papel en la actividad biológica de dichas sustancias contra el parásito. Se plantea que esta porción molecular puede ser importante en el diseño y en la búsqueda de nuevas sustancias antimaláricas.

ABSTRACT

Chemical structures of several antimalarial drugs, including natural products were analyzed. All these substances contain a common N-CH-CH moiety. This paper suggest N-CH-CH moiety is related to antimalarial activity and it is a possible chemical key for researching and designing of new antimalarial substances.

PALABRAS CLAVES:

Malaria, *Plasmodium*, Antimaláricos, Medicamentos antimaláricos, Relación Estructura-Actividad

KEYWORDS:

Malaria, *Plasmodium*, Antimalarial drugs, Structure-Activity Relationship

1. INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas tropicales constituyen un problema para un gran porcentaje de seres humanos que habitan las zonas tropicales de nuestro planeta. Dentro de estas enfermedades en nuestro medio están la malaria (o paludismo) y la leishmaniosis.

En el caso de la malaria, esta enfermedad es causada por un protozooario del género *Plasmodium*, siendo el de mayor prevalencia el *Plasmodium falciparum*. La enfermedad es transmitida por mosquitos hembra del género *Anopheles*, que succionan la sangre de personas infectadas con el parásito, y que al picar a otras personas, les transmiten el parásito. Para el tratamiento de esta enfermedad se utilizan diferentes medicamentos como la cloroquina, Fansidar® (Pirimetamina, Sulfadoxina), Amodiaquina, Quinina/Quinidina, Halofantrina, Mefloquina, Artemeter/Artesunato, Malarona, Proguanil, etc.; pero estos medicamentos presentan inconvenientes como el desarrollo de

¹ Departamento de Farmacia, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Apartado Aéreo 1226, Medellín, COLOMBIA, E-mail: amart@muiscas.udea.edu.co

resistencia por parte del parásito, algunos presentan efectos colaterales indeseables y toxicidad. La Tabla 1 presenta una lista de los medicamentos más usados.

La malaria constituye en la actualidad un grave problema de salud pública, con aproximadamente 300 millones de personas en riesgo de padecer la

enfermedad y 2.2 millones por año, en el mundo. Colombia no es ajena a esta situación y en el periodo de 1960 a 1996, el número de casos de personas infectadas, pasó de 8420 a 134561, lo cual significa un incremento en la incidencia absoluta de 1406 % (1).

TABLA 1. MEDICAMENTOS ANTIMALARICOS MAS USADOS

	MEDICAMENTO	INDICACION	COMENTARIO
1	Cloroquina	Malaria severa y sin complicaciones	Limitado por la prevalencia de resistencia
2	Fansidar (Pirimetamina, Sulfadoxina)	Sin complicaciones	Limitado por la prevalencia de resistencia
3	Amodiaquina	Sin complicaciones	Alternativa potencial para la cloroquina
4	Quinina/Quinidina	Malaria severa y sin complicaciones	Limitado por su toxicidad
5	Halofantrina	Sin complicaciones	Cardiotoxicidad potencial y resistencia
6	Mefloquina	Sin complicaciones	Limitado por la resistencia
7	Artemeter/Artesunato	Malaria severa y sin complicaciones	Neurotoxicidad potencial
8	Malarona	Sin complicaciones	Recientemente introducido en combinación con atovaquona y proguanil.

Debido a estos inconvenientes, una de las mesas de trabajo de la "Conferencia Internacional de Malaria en Africa", reunida en enero de 1997 (2), considera necesario realizar la búsqueda de nuevas sustancias antimaláricas, por ejemplo de fuentes naturales, ya que a diferencia de las de origen por síntesis química, no tienen los problemas de resistencia y toxicidad asociados a los medicamentos hoy disponibles, y concluye entre otras cosas que:

«El descubrimiento y desarrollo de drogas antimaláricas debe incluir el estudio de las plantas medicinales. Estos estudios deben incluir la identificación de compuestos activos contra líneas resistentes del parásito P. falciparum y estudios de relaciones estructura química - actividad.»

Como puede observarse, el problema de la malaria persiste en los países tropicales, y los expertos consideran necesario continuar en el desarrollo de nuevas alternativas para la erradicación de esta enfermedad, siendo una de estas alternativas la búsqueda de nuevas moléculas bioactivas que sirvan de modelo para el desarrollo de medicamentos contra ella; en este sentido los productos naturales constituyen una fuente potencialmente útil contra diferentes enfermedades, particularmente en países como el nuestro.

Además, dado que la malaria es una enfermedad localizada en países tropicales y subdesarrollados, no constituye el interés de los países más desarrollados, pues estos últimos no se ven afectados directamente por este tipo de enfermedad, y por lo tanto invierten grandes recursos financieros pero fundamentalmente en la investigación de

alternativas para el tratamiento de enfermedades como el cáncer y el sida (3), que los afectan de una manera más directa. Como un ejemplo de esto está el artículo de revisión de Cragg y col., quienes reportan 33 diferentes actividades biológicas de productos naturales, pero no se incluye ni una sola actividad antiprotozoarios (4).

Por lo anterior, para los países subdesarrollados que son afectados por la malaria, se hace necesario desarrollar nuevas sustancias con mayor efectividad hacia el parásito y con menos efectos indeseables, recurriendo a la investigación de productos naturales o al desarrollo sintético de nuevos fármacos. En el primer caso puede recurrirse al estudio de un gran número de extractos de vegetales y otros organismos, seleccionados mediante criterios etnobotánicos y bioensayos, ó como se sugiere en este artículo mediante una selección de sustancias que posean determinadas características químicas.

En este artículo se revisan las estructuras químicas de varias sustancias antimaláricas de origen natural y sintético, haciendo énfasis en el grupo de átomos N-CH-CH que es común a varias de ellas, y se plantea que podría desempeñar un papel importante en la actividad contra el parásito, por lo cual se sugiere preliminarmente que debe tenerse en cuenta en la búsqueda y el desarrollo de nuevas sustancias antimaláricas.

2. CLASES DE SUSTANCIAS ANTIMALARICAS

Las drogas y medicamentos antimaláricos, tanto las que se utilizaron anteriormente, como las que se usan en la actualidad y algunas en experimentación,

- Alcaloides derivados de *Cinchona* o quina (quinina)
- 9-Aminoacridinas (quinacrina)
- 4-Aminoquinolinas (cloroquina, amodiaquina)
- 8-Aminoquinolinas (primaquina)
- Sulfonamidas (Sulfadoxina, sulfalene, sulfadiazina, sulfametoxipiridazina, sulfadimetoxina) y sulfonas (diaminodifenilsulfona o dapsone)
- Diaminopirimidinas (pirimetamina, trimetoprim)
- Triazinas (diguánidas: Cloroguanida, cicloguanil)
- Tetraciclinas
- 4-Quinolinmetanol (mefloquina)
- 9-Fenantrenometanoles (en experimentación)
- Quinghaosu (Artemisinina)

3. ACTIVIDAD DE LAS DROGAS Y MEDICAMENTOS SOBRE LAS DIFERENTES FORMAS DEL PARASITO

Para el tratamiento de la malaria es necesario tener en cuenta 3 aspectos importantes acerca de la biología del parásito:

a) La especie de *Plasmodium* presente en el enfermo; b) La etapa del ciclo de vida del parásito que puede ser influenciada por los medicamentos y c) La susceptibilidad de la cepa del parásito al medicamento que se desea administrar.

El parásito, en cada etapa de su ciclo de vida, tiene características metabólicas propias que hacen variar la terapéutica. Los medicamentos se pueden clasificar en cuatro grupos así:

a. Medicamentos esquizontocidas eritrocíticos, que actúan sobre las formas esquizogónicas en la sangre, de todas las especies de *Plasmodium*. Son ejemplos de estos las 4-aminoquinolinas, quinina, las diaminopiridinas y las sulfonamidas. Los de acción rápida incluyen la Cloroquina, la Amodiaquina, la Quinina y la Mefloquina. Los de acción lenta incluyen el Proguanil y la Pirimetamina.

b. Medicamentos esquizontocidas tisulares, que actúan sobre las formas hepáticas y evitan las recaídas de *P. vivax* y *P. ovale*. Por ejemplo las 8-aminoquinolinas como Quinocide y Primaquina.

c. Medicamentos gametocitocidas, que actúan sobre las formas sexuadas de la sangre, de todas las especies humanas de *Plasmodium*. Algunos de ellos los matan y otros los esterilizan, volviéndolos no infectantes para el mosquito. Estos últimos no deben ser clasificadas como gametocidas, sino como medicamentos que inhiben el desarrollo de esporozoitos en el mosquito. Por ejemplo las 8-aminoquinolinas. Se incluyen en este grupo la Primaquina y el Quinocide.

d. Medicamentos esporontocidas; en realidad no hay medicamentos que ataquen directamente los esporozoitos que el hombre recibe del mosquito. El término esporontocida ha sido empleado para designar los medicamentos que esterilizan los gametocitos. Se incluyen en este grupo el Proguanil, la Pirimetamina, la Primaquina y el Quinocide.

Con los medicamentos que actúan únicamente sobre las formas asexuadas de la sangre, se consigue sólo una curación clínica o supresiva de los síntomas en infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, pues no obstante suprimir la sintomatología de la enfermedad no previenen las recaídas a partir de las formas tisulares, que requieren otros medicamentos para la curación radical. Por el contrario se consigue una curación radical de la malaria por *P. falciparum* y *P. malariae*, en las cuales no hay persistencia de las formas hepáticas.

4. PRINCIPALES MEDICAMENTOS UTILIZADOS CONTRA EL PARASITO DE LA MALARIA

Entre los principales medicamentos utilizados para el tratamiento de pacientes con malaria están las 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas, quinina y relacionados, sulfonamidas, triazinas, derivados de 4-quinolinmetanol y otras en evaluación clínica. A continuación se ilustran y describen las más importantes.

a. *4-Aminoquinolinas*. Actúan efectivamente eliminando las formas eritrocíticas de todas las especies de *Plasmodium*, al interferir los procesos metabólicos por los cuales el parásito digiere la hemoglobina del eritrocito. No tienen efecto en las formas hepáticas. Este grupo de sustancias incluye la Cloroquina y la amodiaquina (Figura 1).

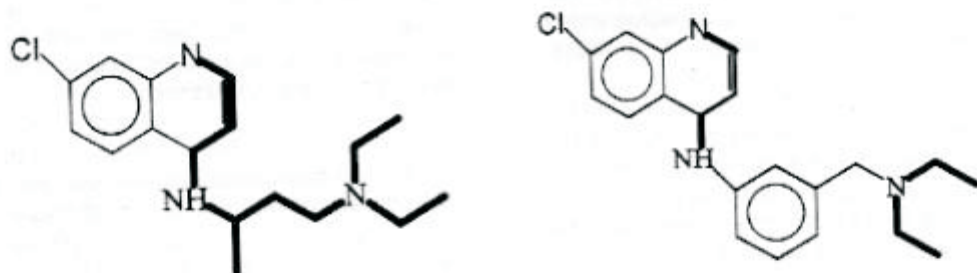


Figura 1. Estructuras moleculares de la Cloroquina y la Amodiaquina. Nótese resaltada la porción N-CH-CH

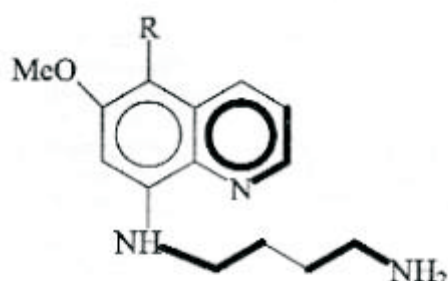


Figura 2. Estructuras de dos
8-aminoquinolinas:
R=H, Primaquina y R=COCF₃,
trifluoroacetilprimaquina

La Amodiaquina ha sido menos utilizada que la cloroquina en el tratamiento de la malaria y aunque existen reportes de resistencia en la malaria producida por *Plasmodium falciparum* en Africa e India (5), otros autores reportan su eficacia contra *P. vivax* resistente a cloroquina (6), y la comparan con la cloroquina.

b. 8-Aminoquinolinas. Estas sustancias contienen el núcleo básico mostrado en la Figura 2, y son estructuralmente muy relacionadas con las anteriores. Atacan las formas hepáticas del parásito, y cuando se asocian a los medicamentos esquizonticidas eritrocíticas se logra una curación radical de *P. vivax* y *P. ovale*. Este grupo de sustancias también tiene acción destructora sobre las formas sexuales de *P. falciparum* en la sangre.

La primaquina (Figura 2) ha sido menos usada que las 4-aminoquinolinas y aunque se ha observado resistencia en

algunos pacientes (7), su uso combinado con la cloroquina ha sido recomendado para el tratamiento de malarías producidas por *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale* (8). Un derivado reciente como es la Trifluoroacetilprimaquina (Figura 2), se ha reportado como menos tóxico que la primaquina en ratones, y más efectiva contra *P. cimolgi* en monos (9).

c. Quinina. Esta sustancia posee la estructura mostrada en la figura 3. Actúa sobre el ciclo eritrocítico de la malaria. Su uso principal radica en el tratamiento de *P. falciparum* resistente a las 4-aminoquinolinas. También se ha reportado que el uso combinado de la quinina con la mefloquina es efectivo en tratamientos antimaláricos (10).

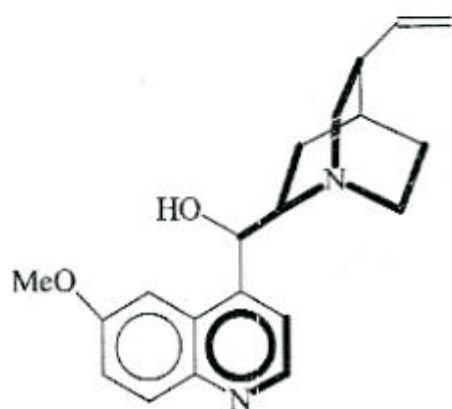


Figura 3. Estructura de la quinina

d. Sulfonamidas. La Figura 4 muestra la estructura de una sulfonamidas (o sulfa) utilizada contra *Plasmodium*. Estas sustancias actúan únicamente contra los esquizontes sanguíneos, principalmente de *P. falciparum* y en mucho menos grado de *P. vivax*.

Las sustancias más usadas incluyen la Dapsona o 4,4'-diaminodifenilsulfona, el Sulfaleno o 4-Amino-N-(3-Metoxipirazinil) sulfanilamida, y la Sulfadoxina o 4-Amino-N-(5,6-Dimetoxi-4-pirimidinil) bencenosulfonamida.

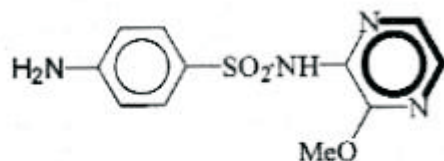


Figura 4. Estructuras del sulfaleno una sulfonamida utilizada como antimaláricas

e. Triazinas (o biguanidas). La figura 5 muestra las estructuras de dos biguanidas ampliamente utilizadas: el proguanil y el clorproguanil.

El Proguanil y el Clorproguanil son conocidos comercialmente como PALUDRINE y LAPUDRINE, respectivamente y existen reportes de su efectividad luego se un tratamiento radical con mefloquina (11). También se ha evaluado la susceptibilidad de *P. falciparum* a Clorproguanil y los análogos: cicloguanil y clorcicloguanil (12).

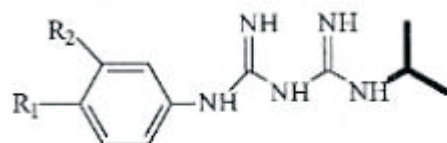


Figura 5. Estructuras de triazinas antimaláricas: Proguanil ($R_1=R_2=H$) y clorproguanil ($R_1=Cl$, $R_2=H$)

f. Derivados de 4-Quinolinmetanol. Este grupo de sustancias antimaláricas es más reciente en su uso que los anteriores, y actúan sobre las formas intraeritrocíticas del parásito. La Mefloquina (Figura 6) es el ejemplo más representativo del grupo, y como puede observarse es en cierta forma un análogo estructural de las 4- y 8-aminoquinolinas.

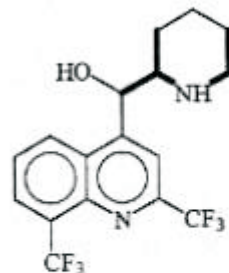


Figura 6. Estructura de la Mefloquina

g. Otras sustancias

Se han venido evaluando una serie de sustancias que podrían resultar como alternativas en el tratamiento de la enfermedad. Estas incluyen:

La pentoxifilina, para la cual se reporta su posible uso contra estadios de malaria cerebral (13). El sulfato de dextrano, para el cual se reporta que en inyección intraperitoneal suprime la parasitemia de *P. berghei* en animales (14). La piperquina y la hidroxipiperquina, las cuales son candidatos para uso como antimaláricos en la China (15). La dabequina, el cetotifeno (16), la pefloxacina, la ciprofloxacina (17, 18, 19), la clinda-micina (20)8, la pironaridina, el HPMPA inhibidor de DNA-polimerasa (21), el cotrimoxazol (22), Á-arteéter, β-arteéter (24), sideróforos revertidos (25), derivados con piridoxal/betaina (26), sales de hidroxitri fluorometilbencilaminas (27), desbutilhalofantrina (28), 1,2,4-trioxanos (29), monodesetilamodiaquina amopiroquina/desipramina (30), etc.

5. PRINCIPALES SUSTANCIAS AISLADAS DE FUENTES NATURALES QUE HAN MOSTRADO ACTIVIDAD CONTRA EL PARASITO DE LA MALARIA

En los años 50s se pensaba que el problema de la malaria se había resuelto. Parecía probable que la enfermedad sería erradicada por el uso de los medicamentos sintéticos como los citados anteriormente. Sin embargo los problemas de resistencia a dichas sustancias y los inconvenientes originados por el uso del DDT para la erradicación del mosquito; llevaron a la OMS a adelantar un programa a nivel mundial para erradicar la malaria. En 1966 este programa se juzgó como exitoso, pero

desde esa época la situación empeoró debido a la resistencia del *Plasmodium* tanto a los medicamentos como a los insecticidas.

En 1960 se reconoció la resistencia del *Plasmodium* a la cloroquina en Colombia, Venezuela, Tailandia y Cambodia. Para 1977 se confirmó en Africa Oriental. Este mismo año se estimó la incidencia de la enfermedad en 800 millones de personas por año, con 1.2 millones de muertes por año.

Es concebible que los remedios vegetales tradicionales pueden proporcionar fuentes de compuestos antimaláricos útiles. En países de Africa, Asia y Suramérica, donde la malaria es endémica, sus habitantes recurren al uso de remedios vegetales como tratamientos tradicionales contra la enfermedad. La base de datos NAPRALERT, la cual contiene información sobre aspectos químicos, biológicos, farmacológicos y médicos de especies vegetales y animales de todo el mundo; contiene una lista de 152 géneros de plantas con reputación folclórica como antimaláricos.

La investigación más completa sobre la actividad antimalárica de vegetales se llevó a cabo en los años 40s por científicos de la casa Merck. En este trabajo se examinaron casi 600 especies y variedades representantes de 126 familias de angiospermas. Las plantas se seleccionaron con base en referencias bibliográficas sobre su uso como antimaláricas o febrífugas. Se ensayaron extractos metanólicos y acuosos contra *P. gallinaceum*, en pollos o contra *P. cathemerium* o *P. lophurae* en patos. Las especies de 30 géneros fueron halladas activas. En algunos casos, la actividad estaba asociada también con la toxicidad.

Por supuesto, la capacidad de los ensayos utilizando malarías en aves, para predecir malaria en humanos es incierta (31).

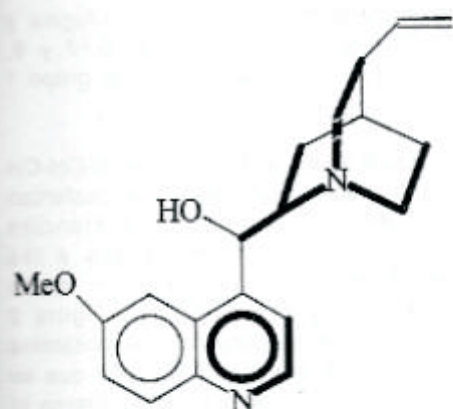
En la pasada década, el notable desarrollo de las técnicas para el cultivo *in vitro* del *Plasmodium*, ha permitido el remplazo del modelo con aves de la Merck, a modelos utilizando roedores. Así mismo, el avance en las técnicas de aislamiento y elucidación estructural de los productos vegetales han permitido el análisis de muchas plantas, de las cuales varios investigadores han aislado sustancias con actividad antimalárica que incluyen alcaloides, sesquiterpenos, limonoides y quassinoides, lo cual ha puesto de relieve la importancia de la etnofarmacología para el desarrollo de nuevos agentes antimaláricos (32).

Otros trabajos recientes demuestran la existencia de sustancias vegetales terrestres activas de tipo alcaloide (33-36), xantonas (37), triterpenoides (38-39), aceites esenciales (40), cumarinas (41), lignanos (42), etc. Además, llama la atención, que sustancias vegetales conocidas desde hace muchos años como el ácido betulínico (43) y el α -terpineol (15), recientemente se ha reportado que presentan actividad antimalárica.

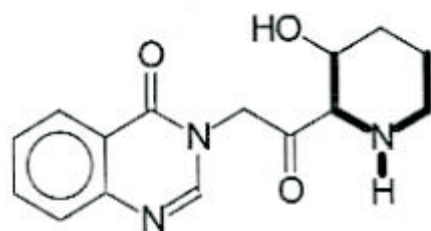
A continuación se presentan algunos de los alcaloides activos contra el parásito de la malaria en experimentos *in vitro* o *in vivo*.

La figura 7 muestra las estructuras de varios alcaloides que poseen actividad antimalárica. La quinina y su análogo la quinidina, son importantes en la terapia de formas resistentes a la cloroquina. La febrifugina es el constituyente activo del remedio tradicional chino para la malaria, *Dichroa febrifuga*. Sin embargo, este alcaloide también produce bastante toxicidad hepática. Aparentemente, la planta aún se utiliza en la China, pero debido a su toxicidad, no se adoptado su uso en otras partes. El alcaloide bisindólico dihidrosambaresina se aisló de *Strychnos usambarensis* por el grupo de Angenot en Lieja (Bélgica). O'Neill y Philipson hallaron que es 15 veces más activo que la cloroquina contra *P. falciparum* K1 *in vitro*. Pero no se sabe de su toxicidad relativa. Por otro lado, las especies de *Berberis*, las cuales contienen berberina se utilizan en varios países como antiprotozoarios. Otra vez O'Neill y Phillipson reportaron que es dos veces más activa que la cloroquina contra *P. falciparum* K1 *in vitro*, pero no se sabe de su toxicidad relativa.

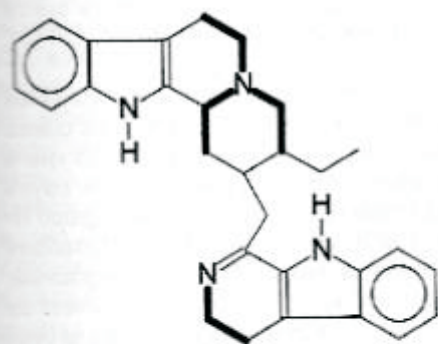
Otras sustancias naturales que han mostrado actividad contra el parásito incluyen las cantin-6-onas (Figura 8) (44).



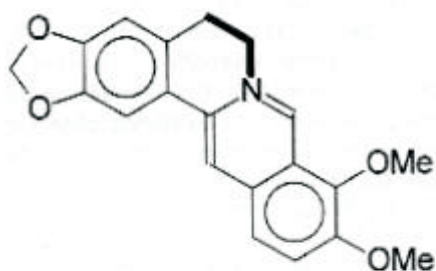
Quinina



Febrifugina



Dihidrosambaresina



Berberina

Figura 7. Estructuras de alcaloides antimaláricos.
Notese resaltada la porción molecular N-CH-CH

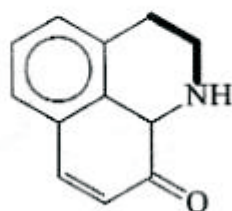


Figura 8.
Núcleo de las cantin-6-onas

6. DISCUSION

Al revisar las estructuras químicas de las sustancias antimaláricas (Figuras 1-8) puede establecerse que el grupo de átomos N-CH-CH es común a todas ellas, y se encuentra presente en diferentes clases de moléculas. En la molécula de cloroquina (Figura 1) se puede observar este grupo de átomos 6 veces. En la molécula de quinina (Figura 3) se observa 5 veces. En la molécula de amodiaquina (Figura 1) se aprecia 4 veces. En la primaquina, trifluoroacetil-primaquina, mefloquina y dihidrosambaresina (Figuras 2, 6 y 7, respectivamente), se aprecia 3 veces. En el sulfaleno, el

proguanil, el clorproguanil, la febrifugina y las cantinonas (Figuras 4, 5, 7 y 8, respectivamente), se aprecia el grupo 1 vez.

La posible relación del grupo N-CH-CH con la actividad antimalárica la sustentan también los reportes de sustancias químicamente muy diferentes a las mencionadas anteriormente como poliaminas y esteroides. La Figura 9 muestra la estructura de una poliamina activa contra el parásito (Nótese que en dicha estructura puede contabilizarse el grupo N-CH-CH hasta 6 veces), y la Figura 10 muestra la estructura de la muzanzagenina, un esteroide tipo espirosolano también activo contra el parásito (45), y en cuya estructura puede contabilizarse 3 veces el grupo N-CH-CH.

Más recientemente, se han reportado las dioncofilinas A y C (Figura 11), las cuales presentan una potente actividad *in vivo* e *in vitro* contra el parásito, y en cuyas moléculas también se aprecia el grupo N-CH-CH hasta 4 veces. Estas sustancias están presentes en *Biomphalaria glabrata*, junto con la michelamina-B, un dímero de las anteriores que es activo contra el virus del sida (46).

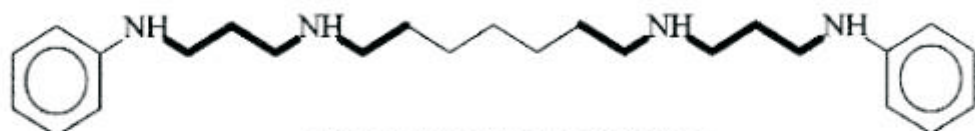


Figura 9. Una poliamina antimalárica

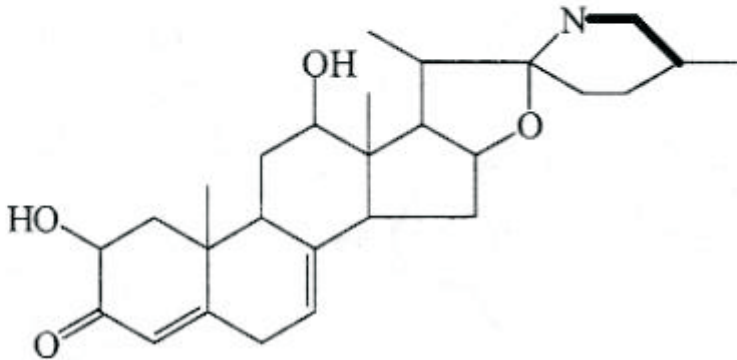


Figura 10. Estructura de la muzanzagenina, un esteroide vegetal activo contra los parásitos de la malaria y la leishmaniasis

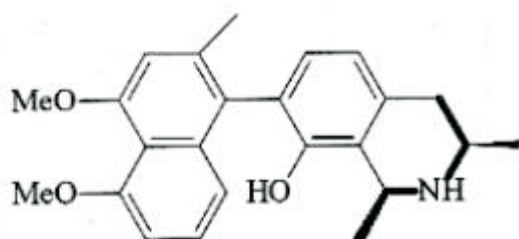
De acuerdo con la hipótesis planteada en este artículo, sustancias naturales o sintéticas que contengan el grupo N-CH-CH, son activas contra el parásito de la malaria, y por lo tanto sustancias como los alcaloides esteroidales de plantas como las del género *Solanum*, cuya estructura es similar a la de la muzanzagenina (Figura 11), y compuestos de origen marino, como por ejemplo los alcaloides y compuestos nitrogenados aislados de esponjas marinas de los géneros *Axinyssa* (47), *Ptilocaulis* (48), *Reniera* (49), *Acanus* (50), *Aaptos* (51), *Agelas* (52-53), *Smenospongia* (54), *Cliona* (55), *Dysidea* (56), *Aplysina* (57), *Petrosia* (58), *Phakellia* (59), *Pseudoaxynissa* (60), *Acanthella*, *Cymbastela*, *Xestospongia* (61), e inclusive alcaloides tropánicos como la cocaína, son potencialmente activos contra el parásito, por lo que merecerían la evaluación experimental de su actividad antimalárica.

Para la comprobación de ésta hipótesis, se hace necesaria una revisión exhaustiva

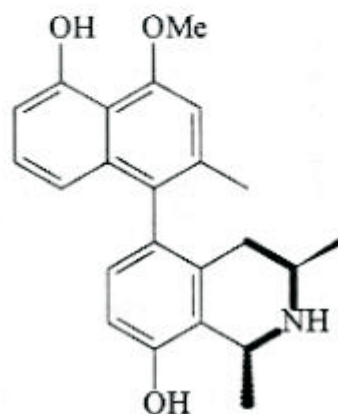
del tema acerca de estudios cuantitativos de Relación Estructura-Actividad, para los antimaláricos mencionados, seguida de la comparación de su actividad en iguales condiciones experimentales, y definiendo un parámetro cuantificable, el cual en todo caso debe estar directamente relacionado con el grado de infección del parásito o parasitemia.

Fecha de Recepción: 14 - Oct. - 98

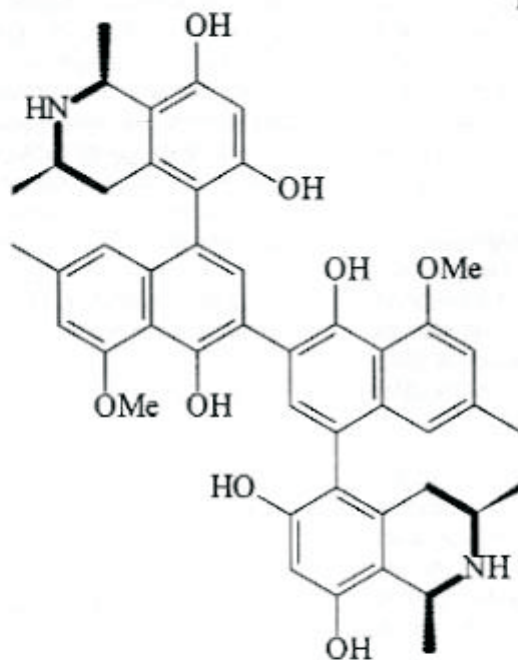
Fecha de aceptación: 18 - Nov. - 98



Dioncofilina-A



Dioncofilina-C



Michelamina-B
(Antisida)

Figura 11. Estructuras de las dioncofilinas y la michelamina-B. Las dos primeras son activas contra el parásito de la malaria y la tercera es activa contra el virus VIH-1. Nótese nuevamente la presencia de grupos N-CH-CH en estas estructuras.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Blair, S., M. D., Comunicación personal, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Abril de 1998.
2. "The International Conference on Malaria in Africa: Challenges and Opportunities for Cooperation, January 6-9, 1997, Dakar, Senegal.
3. Cragg, G. M. y col. (1997) *J. Nat. Prod.* 60 : 52-60.
4. Nagaraj C., Chakrabarti N.K., Narasimham M.V. (1990) *J. Commun. Dis.* 22 : 260-3.
5. Cooper R.D., Rieckmann K.H. (1990) 84 : 473.
6. Chang T.J., Chiang P.C., et al. (1991) *Kao. Hsiung. I. Hsueh. Ko. Hsueh. Tsa. Chih.* 7 : 285-90.
7. Tosone G., Orlando R., et al. (1990) *Recenti Prog. Med.* 81 : 759-63.
8. Ye X.Y., Shao B.R. (1990) *Chung. Kuo. Yao. Li. Hsueh. Pao.* 11 : 359-62.
9. Magnussen P., Bygberg I.C. (1990) *Dan. Med. Bull.* 37 : 993-4.
10. Rooth L., Sinani H.M., Bjorkman A. (1991) *J. Trop. Med. Hyg.* 94 : 45-9.
11. Petersen E., Hogh B., et al. (1990) *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 84 : 563-71.
12. Graninger W., Thalhammer F., Locker G. (1991) *J. Infect. Dis.* 164 : 829.
13. Beuria M.K., Das M.K. (1991) *Indian J. Exp. Biol.* 29 : 294-5.
14. Chen L. (1991) *Chin. J. Med.* 104 : 181-3.
15. Cao H.M., Pan X.Q. (1990) *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 21 : 545-51.
16. Watt G., Shanks G.D., et al. (1991) *J. Infect. Dis.* 164 : 802-4.
17. Salmon D., Deloron P., et al. (1990) *Antimicrob. Agents Chemother.* 34 : 2327-30.
18. Deloron P., Lepers J.P., et al. (1991) *Ann. Intern. Med.* 114 : 874-5.
19. Salazar N.P., Saniel M.C., et al. (1990) *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 21 : 397-403.
20. De Vries E., Stam J.G., et al. (1991) *Mol. Biochem. Parasitol.* 47 : 43-50.
21. Bioland P.B., Redd S.C., et al. (1991) *Lancet* 337 : 518-20.
22. Tripathi R., Dutta G.P., Vishwakarma R.A. (1991) *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 44 : 560-4.
23. Sharzar A., Libman J., et al. (1991) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 88 : 6585-90.
24. Iheanacho E.N., Sarel S., et al. (1991) *Free Radical Commun.* 15 : 1-11.
25. Andriamanantena R., et al. (1991) *Eur. J. Med. Chem.* 26 : 535-9.
26. Veenendaal J.R., Parkinson H.D. (1991) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 41 : 161-5.
27. Posner G.H., Oh C.H., Milhous W.K. (1991) *Tetrahedron Lett.* 32 : 4235-9.
28. Basco L.K., Le Bras J. (1991) *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85 : 447-9.
29. O'Neil M.J., Phillipson J.D. (1989) *Rev. Lat. Quim.* 20 : 1118.
30. Phillipson J.D., Wright C.W. (1991) *J. Ethnopharmacol.* 32 : 155-67.
31. Bringmann, G., Ledermann, A. et al. (1998) *Planta Medica* 64 : 54-57.
32. Campbell, W. E., Nair, J. J., et al. (1998) *Planta Medica* 64 : 90-91.
33. Bringmann, G. y col. (1997) *Planta Medica* 63 : 544-7.
34. Cimanga, K. y col. (1997) *J. Nat. Prod.* 60 : 888-91.
35. Lähiköyryawuid, K., et al. (1998) 64 : 70-72.
36. De Almeida, A. M. y col. (1997) *Planta Medica* 63 : 554-5.
37. Mackinnon, S. y col. (1997) *J. Nat. Prod.* 60 : 336-41.
38. Campbell, W. E., y col. (1997) *Planta Medica* 63 : 270-2.
39. Oketch-Rabah, H. A. y col. (1997) *J. Nat. Prod.* 60 : 458-61.
40. Valsaraj, R. y col. (1997) *J. Nat. Prod.* 60 : 739-42.
41. Bringmann, G. y col. (1997) *Planta Medica* 63 : 255-7.
42. Cassalis B., Universidad de Chile, Comunicación personal, Medellín, 1990.
43. Oketch-Rabah, H. A. (1997) *J. Nat. Prod.* 60 : 1017-1022.
44. Bringmann, G., y col. (1993) *Anal. Chem.* 14 : 2805-2811.
45. Patil, A. D., Freyer, A. J., Reichwein, R., Bean, M. F., Faucette, L., Johnson, R. K., Hattiwanger, C., Eggleston, D. S. (1997) *J. Nat. Prod.* 60 : 507-510.
46. Harbour, G.C., y col. (1982) *J. Amer. Chem. Soc.* 103 : 5604.
47. Frincke, J.M., Faulkner, D.J. (1982) *J. Amer. Chem. Soc.* 104 : 265.
48. Carter, G. T. y col. (1982) *J. Amer. Chem. Soc.* 100 : 4302.
49. Nakamura, H. y col. (1982) *Tetrahedron Lett.* 23 : 5555.
50. Walker, R.P. y col. (1982) *J. Amer. Chem. Soc.* 103 : 6772.
51. Nakamura, H. y col. (1983) *Tetrahedron Lett.* Vol. 24 : 4105.
52. Djura, P., Stierle, D. B., et al. (1980) *J. Org. Chem.* 45 : 1435.
53. Stonard, R.J., Andersen, R.J. (1980) *J. Org. Chem.* 45 : 3687.
54. Charles, C. y col. (1978) *Tetrahedron Lett.* (28) 1519.
55. Cimino, G., Derosa, S., et al. (1982) *Tetrahedron Lett.* 23 : 4403.
56. Braekman, J. C., Daloz, J., et al. (1982) *Tetrahedron Lett.* 23 : 4277.
57. Sharma, G., Magdoff-Fairchild, B., et al. (1977) *J. Org. Chem.* 42 : 4118.
58. Wratten, S. T., Faulkner, D. J. (1978) *Tetrahedron Lett.* 1365.
59. Memorias del 8º. Simposio Internacional sobre Productos Naturales Marinos, Santa Cruz de Tenerife (Islas Canarias, España), Septiembre 10-15, 1995.