

6. References

1. Okafor, E. E., Amzat, J., *J. Hum. Ecol.*, **21**, 155-162 (2007).
2. Ettari, R., Bova, F., Zappala, M., Grasso, S., Micale, N., *Med. Res. Rev.*, **30**, 136-167 (2010).
3. Wood, C. S., *Current Anthropology*, **16**, 93 (1975).
4. Snow, R. W., Guerra, C. A., Noor, A. M., Myint, H. Y., Hay, S. I., *Nature*, **434**, 214-217 (2005).
5. World Health Organization (2005a). International travel and health, Chapter 7, 132-151 (2005).
6. WHO report (2011, 2012). (<http://www.rollbackmalaria.org>, <http://www.who.int/malaria-/publications/atoz/arupdate042012.pdf>).
7. Caffrey, C. R., Steverding, D., *Exp. Opin. Drug Discov.*, **3**, 173-186 (2008).
8. Rosenthal, P. J., *New Targ. for Chemother. Emerg. Infect. Diseases*, **4**, 49-57 (1998).
9. Burgers medicinal chemistry and drug discovery, Vol **5**, chemotherapeutic agents 6th edn., John Willey & Sons, Inc., pp 920-982 (2003).
10. Francis, S. E., Sullivan, D. J., Goldberg, D. E., *Ann. Rev. Microbiol.*, **51**, 97-123 (1997).
11. Pagola, S., Stephens, P. W., Bohle, D. S., Kosar, A. D., Madsen, S. K., *Nature*, **404**, 307-310 (2000).
12. Egan, T. J., Marques, H. M., *Coord. Chem. Rev.*, **190-192**, 493-517 (1999).
13. Pukrittayakamee, S., Chantira, A., Vanijanonta, S., Clemens, R., Looareesuwan, S. White, N. J., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 2395-2398 (2000).
14. O'Neill, P. M., Bray, P. G., Hawley, S. R., Ward, S. A., Park, B. K., *Pharmacol. Ther.*, **77**, 29-58 (1998).
15. Foster, S., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **88**, 55-56 (1994).
16. Bray, P. G., Janneh, O., Raynes, K. J., Mungthin, M., Ginsburg, H., Ward, S. A., *J. Cell Biol.*, **145**, 363-376 (1999).

17. Bray, P. G., Ward, S. A., *Pharmacol. Ther.*, **77**, 1-28 (1998).
18. Ridley, R. G., *Curr. Biol.* **8**, R346-349 (1998).
19. Kwiatkowski, D., Bate, C., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **89**, 215-216 (1995).
20. Ringwald, P., Bickii, J. Basco, L. K., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **90**, 254-258 (1996).
21. Foley, M., Tilley, L., *Pharmacol. Ther.*, **79**, 55-87 (1998).
22. Bray, P. G., Hawley, S. R., Ward, S. A., *Mol. Pharmacol.*, **50**, 1551-1558 (1996).
23. Vries, P. J., Bich, N. N., Van Thien, H., Hung, L. N., Anh, T. K., Kager, P. A., Heisterkamp, S. H., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 1302-1308 (2000).
24. Parola, P., Ranque, S., Badiaga, S., Niang, M., Blin, O., Charbit, J. J., Delmont, J., Brouqui, P., *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **45**, 932-935 (2001).
25. Sarma, P. S. A., Mandal, A. K., Khamis, H. J., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **58**, 454-457 (1998).
26. Basco, L. K., Le Bras, J., Rhoades, Z., Wilson, C. M., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **74**, 157-166 (1995).
27. Reed, M. B., Saliba, K. J., Caruana, S. R., Kirk, K., Cowman, A. F., *Nature*, **403**, 906- 909 (2000).
28. Plowe, C. V., Wellems, T. E., *Adv. Exp. Med. Biol.*, **390**, 197-209 (1995).
29. Steketee, R. W., Nahlen, B. L., Parise, M. E., Menendez, C., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **64**, 28-35 (2001).
30. Kuile, F. O., Dolan, G., Nosten, F., Edstein, M. D., Luxemburger, C., Phaipun, L., Chongsuphajaisiddhi, T., Webster, H. K., White, N. J., *Lancet*, **341**, 1044-1049 (1993).
31. Nosten, F., Kuile, F. O., Luxemburger, C., Woodrow, C., Kyle, D. E., Chongsuphajaisiddhi, T., White, N. J., *Lancet*, **341**, 1054-1056 (1993).

32. Wongsrichanalai, C., Webster, H. K., Wimonwattrawatee, T., Sookto, P., Chuanak, N., Thimasarn, K., Wernsdorfer, W. H., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **47**, 112-116 (1992).
33. Ringwald, P., Eboumbou, E. C., Bickii, J., Basco, L. K., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 1525-1527 (1999).
34. Ward, S. A., Bray, P. G., Mungthin, M., Hawley, S. R., *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **89**, 121-124 (1995).
35. Cowman, A. F., *Int. J. Parasitol.*, **31**, 871-878 (2001).
36. Nzila, A. M., Mberu, E. K., Sulo, J., Dayo, H., Winstanley, P. A., Sibley, C. H., Watkins, W. M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44**, 991-996 (2000).
37. Amukoye, E., Winstanley, P. A., Watkins, W. M., Snow, R. W., Hatcher, J., Mosobo, M., Ngumbao, E., Lowe, B., Ton, M., Minyiri, G., Marsh, K., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 2261-2264 (1997).
38. Canfield, C. J., Pudney, M., Gutteridge, W. E., *Exp. Parasitol.*, **80**, 373-381 (1995).
39. Bustos, D. G., Canfield, C. J., Canete-Miguel, E., Hutchinson, D. B. A., *J. Infect. Dis.*, **179**, 1587-1590 (1999).
40. Looareesuwan, S., Wilairatana, P., Chalermarut, K., Rattanapong, Y., Canfield, C. J., Hutchinson, D. B. A., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **60**, 526-532 (1999).
41. White, N. J., *J Clin Invest.*, **113**, 1084-1092 (2004).
42. Cravo, P., Culleton, R., Afonso, A., Ferreira, I. D., Do Rosario, V. E., *Anti-Infect. Agents. Med. Chem.*, **5**, 63-73 (2006).
43. Meshnick, S. R., Taylor, T. E., Kamchonwongpaisan, S., *Microbiol. Rev.*, **60**, 301-315 (1996).
44. Jain, D. C., Mathur, A. K., Gupta, M. M., Singh, A. K., Verma, R. K., Gupta, A. P., Kumar, S., *Phytochemistry*, **43**, 993-1001 (1996).
45. Van Vugt, M., Angus, B. J., Price, R. N., Mann, C., Simpson, J. A., Poletto, C., Saw, E. H., Looareesuwan, S., White, N. J., Nosten, F., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **62**, 65-69 (2000).

46. McGready, R., Nosten, F., *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **93**, S19-23 (1999).
47. Dhingra, V., Rao, V. K., Lakshmi-Narasu, M., *Life Sci.*, **66**, 279-300 (2000).
48. Li, Q. G., Peggins, J. O., Lin, A. J., Masonic, K. J., Trotman, K. M., Brewer, T. G., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **92**, 332-340 (1998).
49. Peters, W., Robinson, B. L., *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **93**, 325-339 (1999).
50. Van-Vugt, M., Brockman, A., Gemperli, B., Luxemburger, C., Gathmann, I., Royce, C., Thra S., Looareesuwan, S., White, N. J., Nosten, F., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 135-139 (1998).
51. Price, R. N., Nosten, F., Luxemburger, C., van Vugt, M., Phaipun, L., Chongsuphajaisiddhi, T., White, N. J., *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **91**, 574-577 (1997).
52. Arrow, K. J., *Fin. and Dev.*, **41**, 20-21 (2004).
53. White, N. J., Van Vugt, M., Ezzet, F., *Clin. Pharmacokinet.*, **37**, 105-125 (1999).
54. Bindschedler, M., Lefevre, G., Ezzet, F., Schaeffer, N., Meyer, I., Thomsen, M. S., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **56**, 375-381 (2000).
55. Martiney, J. A., Cerami, A., Slater, A. F. G., *Mol. Med.*, **2**, 236-246 (1996).
56. Tokuyasu, T., Masuyama, A., Nojima, M., Kim, H. S., Wataya, Y., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3145-3148 (2000).
57. Williams, T. N., Maitland, K. S. B., Ganczakowski, M., Peto, T. E. A., Mewbold, C. I., Bowdens, D. K., Weathrall, D. J., Clegg, J. B., *Nature*, **383**, 522-525 (1996).
58. Girometta, R., Jauch, C., Ponelle, A., Guenzi, R. C., Wiegand, C., *Trop. Med. Parasitol.*, **45**, 272-277 (1994).
59. Weidekamm, E., Dumont, E., Jaquet C., *Trop. Med. Parasitol.*, **45**, 278-283 (1994).
60. Anders, R. F., Saul, A., *Parasitol. Today*, **16**, 444-447 (2000).
61. Young, J. A., Winzeler, E. A., *Pharmacogenomics*, **6**, 17-26 (2005).
62. Garcia, Linares, G., E., Rodriguez, J. B., *Curr Med Chem*, **14**, 289-314 (2007).

-
63. Ralph, S. A., Ombrain, M. C. D., Mc-Fadden, G. I., *Drug Resist. Updates*, **4**, 145-151 (2001).
64. Shahabuddin, M., Cociancich, S., Zieler, H., *Parasitol. Today*, **14**, 493-497 (1998).
65. Gozalbes, R., Gavez, J., Moreno, A., Garcia-Domenech, R., *J. Pharm. Pharmacol.*, **51**, 111-117 (1999).
66. Calas, M., Ancelin, M. L., Cordina, G., Portefaix, P., Piquet, G., Vidal-Sailhan, V. and Vial, H., *J. Med. Chem.*, **43**, 505-516 (2000).
67. Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L. A., Brocard, J. S., *J. Med. Chem.*, **40**, 3715-3718 (1997).
68. Delhaes, L., Biot, C., Berry, L., Maciejewski, L. A., Camus, D., Brocard, J. S., Dive, D., *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 2739-2745 (2000).
69. Newton, P., White, N., *Ann. Rev. Med.*, **50**, 179-192 (1999).
70. Kempf, D. J., Sham H. L., *Curr. Pharm. Des.*, **2**, 225-246 (1996).
71. King, C. H., Muchiri, E. M., Ouma, J. H., *Emerg. Infect. Dis.*, **6**, 585-94 (2000).
72. Godfrey, T., *Industrial Enzymology*, 2nd edition, Godfrey T., Ed. Macmillan Press, London, pp 1-8 (1996).
73. Ripka, A. S. Rich, D. H., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2**, 453-458 (1998).
74. Seife, C., *Science*, **277**, 1602-1603 (1997).
75. Ripka, A. S. Rich, D. H., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2**, 441-452 (1998).
76. Craik, M. S. Debouck, C., *Perspective in Drug Discovery and Design*, **2**, 1-125 (1995).
77. Gante, J., *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 1699-1720 (1994).
78. Goldberg, D. E., *Curr Top Microbiol Immunol*, **295**, 275-291 (2005).
79. Goldberg, D. E., *Semin. Cell. Biol.*, **4**, 355-361 (1993).
80. Liu, J., Istvan, E. S., Gluzman, I. Y., Gross, J., Golberg, D. E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **103**, 8840-8845 (2006).
81. Sherman, I. W., Tanigoshi, L., *Int. J. Biochem.*, **1**, 635-637 (1970).
82. Sherman I. W., *Bull WHO*, **55**, 265-276 (1977).

83. Lew, V. L., Tiffert, T., Ginsburg, H., *Blood*, **101**, 4189-4194 (2003).
84. Atamna, H., Ginsburg, H., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **61**, 231-241 (1993).
85. Pisciotta, J. M., Coppens, I., Tripathi, A. K., Scholl, P. F., Shuman, J., Bajad, S., Shulaev, V., Sullivan, D. J., *Biochem. J.*, **402**, 197-204 (2007).
86. Sijwalai, P. S., Rosenthal, P. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **101**, 4384-4389 (2004).
87. Banerjee, R., Liu, J., Beatty, W., Pelosof, L., Klemba, M., Goldberg, D. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **99**, 990-995 (2002).
88. Pandey, A. V., Singh, N., Tekwani, B. L., Puri, S. K., Chauhan, V. S., *J. Pharm. Biomed. Anal.* **20**, 203-207 (1999).
89. Gluzman, I. Y., Francis, S. E., Oksman, A., Smith, C. E., Duffin, K. L., Goldberg, D. E., *J. Clin. Invest.*, **93**, 1602-1608 (1994).
90. Mueller, R., Huerzeler, M., Boss, C., *Molecules*, **8**, 556-564 (2003).
91. Goldberg, D. E., Slater, A. F., Beavis, R., Chait, B., Cerami, A., Henderson, G. B., *J. Exp. Med.*, **173**, 961-969 (1991).
92. Sijwali, P. S., Kato, K., Seydel, K.B., Gut, J., Lehman, J., Klemba, M., Goldberg, D. E., Miller, L. H., Rosenthal, P. J., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **101**, 8721-8726 (2004).
93. Shenai, B. R., Sijwali, P. S., Singh, A., Rosenthal, P. J., *J. Biol. Chem.* **275**, 29000-29010 (2000).
94. Sijwali, P. S., Shenai, B. R., Gut, J., Singh, A., Rosenthal, P. J., *Biochem. J.*, **360**, 481-489 (2001).
95. Eggleston, K. K., Duffin, K. L., Goldberg, D. E., *J. Biol. Chem.*, **274**, 32411-32417 (1999).
96. Klemba, M., Gluzman, I., Goldberg, D. E., *J. Biol. Chem.*, **279**, 43000-43007 (2004).
97. Omara-Opyene, A. L., Moura, P. A., Sulsona, C. R., Bonilla, J. A., Yowell, C. A., Fujioka, H., Fidock, D. A., Dame, J. B., *J. Biol. Chem.*, **279**, 54088-54096 (2004).
98. Glushakova, S., Mazar, J., Hohmann-Marriott, M. F., Hama, E., Zimmerberg, J., *Cell Microbiol.*, **11**, 95-105 (2009).
99. Gavigan, C. S., Dalton, J. P., Bell, A., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **117**, 37-48 (2001).

100. Dalal, S., Klemba, M., *J. Biol. Chem.*, **282**, 35978-35987 (2007).
101. Singh, N., Sijwali, P. S., Pandey, K. C., Rosenthal, P. J., *Exp. Parasitol.*, **112**, 187-192 (2006).
102. Rosenthal, P. J., *Int. J. Parasitol.*, **34**, 1489-1499 (2004).
103. Greenbaum, D. C., Baruch, A., Grainger, M., Bozdech, Z., Medzihradszky, K. F., Engel, J., De-Risi, J., Holder, A. A., Bogyo, M., *Science*, **298**, 2002-2006 (2002).
104. Eksi, S., Czesny, B., Greenbaum, D. C., Bogyo, M., Williamson, K. C., *Mol. Microbiol.*, **53**, 243-250 (2004).
105. Ramjee, M. K., Flinn, N. S., Pemberton, T. P., Quibell, M., Wang, Y., Watts, J. P., *Biochem. J.*, **399**, 47-57 (2006).
106. Dahl, E. L., Rosenthal, P. J., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **139**, 205-212 (2005).
107. Krungkrai, J., Prapunwattana, P., Krungkrai, S. R., *Parasite*, **33**, 19-26 (2000).
108. Hanspal, M., Dua, M., Takakuwa, Y., Chishti, A. H., Mizuno, A., *Blood*, **100**, 1048-1054 (2002).
109. Dua, M., Raphael, P., Sijwali, P. S., Rosenthal, P. J., Hanspal, M., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **116**, 95-99 (2001).
110. Sijwali, P. S., Koo, J., Singh, N., Rosenthal, P. J., *Mol. Biochem. Parasitol.*, **150**, 96-106 (2006).
111. Nielsen, K. M., Kasper, J., Choi, M., Bedford, T., Kristiansen, K., Wirth, D. F., Volkman, S. K., Lozovsky, E. R., Hartl, D. L., *Mol. Biol. Evol.*, **20**, 726-734 (2003).
112. Goh, L. L., Sim, T. S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **335**, 762-770 (2005).
113. Jeong, J. J., Kumar, A., Hanada, T., Seo, P. S., Li, X., Hanspal, M., Chishti, A. H., *Blood Cells Mol. Dis.*, **3**, 429-435 (2006).
114. Drew, M. E., Banerjee, R., Uffman, E. W., Gilbertson, S., Rosenthal, P. J., Goldberg, D. E., *J. Biol. Chem.*, **283**, 12870-12876 (2008).
115. Hogg, T., Nagarajan, K., Herzberg, S., Chen, L., Shen, X., Jiang, H., Wecke, M., Blohmke, C., Hilgenfeld, R., Schmidt, C. L., *J. Biol. Chem.*, **281**, 25425-25437 (2006).
116. Wang, S. X., Pandey, K. C., Somoza, J. R., Sijwali, P. S., Kortemme, T., Brinen, L. S., Fletterick, R. J., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H., *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. USA.*, **103**, 11503-11508 (2006).
117. Kerr, I. D., Lee, J. H., Pandey, K. C., Harrison, A., Sajid, M., Rosenthal, P. J., Brinen, L. S., *J. Med. Chem.*, **52**, 852-857 (2009).
118. Sabnis, Y., Rosenthal, P. J., Desai, P., Avery, M. A., *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **19**, 765-774 (2002).
119. Sijwali, P. S., Shenai, B. R., Rosenthal, P. J., *J. Biol. Chem.*, **277**, 14910-14915 (2002).
120. Mayer, R., Picard, I., Lawton, P., Grellier, P., Barrault, C., Monsigny, M., *J. Med. Chem.*, **34**, 3029-3035 (1991).
121. Hanne, L., Henrik, F., Majid, S., Mehrnoush, T., Mahboubbeh, D., Tehrani, K., Henry, H., Dan, S. Jerzy, W., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 119-127 (2004).
122. Schechter, I., Berger, A., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **27**, 157-162 (1967).
123. Powers, J. C., Asgian, J. L., Ekiei, O. D., James, K. E., *Chem. Rev.*, **102**, 4639-4750 (2002).
124. Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H., Aikawa, M., Nagasawa, H., Leech, J. H., *J. Clin. Invest.*, **82**, 1560-1566 (1988).
125. Rosenthal, P. J., Wollish, W. S., Palmer, J. T., Rasnick, D., *J. Clin. Invest.*, **88**, 1467-1472 (1991).
126. Rosenthal, P. J., Lee, G. K., Smith, R. E., *J. Clin. Invest.*, **91**, 1052-1056 (1993).
127. Palmer, J. T., Rasnick, D., Klaus, J. K., Bromme, D., *J. Med. Chem.*, **38**, 3193-3196 (1995).
128. Vicik, R., Busemann, M., Baumann, K., Schirmeister, T., *Curr Top Med Chem*, **6**, 331-353 (2006).
129. Rosenthal, P. J., Olson, J. E., Lee, G. K., Palmer, J. T., Klaus, J. L., Rasnick, D., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40**, 1600-1603 (1996).
130. Olson, J. E., Lee, G. K., Semenov, A., Rosenthal, P. J., *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 633-638 (1999).
131. Shenai, B. R., Lee, B. J., Alvarez-Hernandez, A., Chong, P. Y., Emal, C. D., Neitz, R. J., Roush, W. R., Rosenthal, P. J., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 154-160 (2003).
132. Lee, B. J., Singh, A., Chiang, P., Kemp, S. J., Goldman, E. A., Weinhouse, M.

- I., Vlasuk, P., Rosenthal, P. J., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 3810-3814 (2003).
133. Barrett, A. J., Rawlings, N. D., Woessner, J. F., Handbook of proteolytic enzymes. San Diego, CA, Academic Press, pp 631-634 (1998).
134. Rosenthal, P. J., Sijwali, P. S., Singh, A., Shenai, B. R., *Curr Pharm Des*, **8**, 1659-1672 (2002).
135. Singh, A., Shenai, B. R., Choe, Y., Gut, J., Sijwali, P. S., Craik, C. S., Rosenthal, P. J., *Biochem. J.*, **368**, 273-281 (2002).
136. Hanada, K., Tamai, M., Yamagishi, S., Ohmura, S., Sawada, J., Tanaka, I., *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 523-528 (1978).
137. Hanada, K., Tamai, M., Yamagishi, S., Ohmura, S., Sawada, J., Tanaka, I., *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 529-536 (1978).
138. Inaba, T., Hirayama, Y., Fujinaga, N., *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 655-656 (1979).
139. Towatari, T., Tanaka, K., Yoshikawa, D., Katunuma, N., *J. Biochem.*, **84**, 659-672 (1978).
140. Sugita, H., Ishiura, S., Suzuki, K., Imahori, K., *J. Biochem.*, **87**, 339-341 (1980).
141. Suzuki, K., *J. Biochem.*, **93**, 1305-1312 (1983).
142. Roush, W. R., Hernandez, A. A., McKerrow, J. H., Selzer, P. M., Hansell, E., Engel, J. C., *Tetrahedron*, **56**, 9747-9762 (2000).
143. Buttle, D. J., Saklatvala, J., Tamai, M., Barrett, A. J., *Biochem. J.*, **281**, 175-177 (1992).
144. Kumbhavi, A. A., Buttle, D. J., Knight, C. G., Barrett, A. J., *Arch. Biochem. Biophys.*, **303**, 208-213 (1993).
145. Chen, Z., Potempa, J., Polanowski, A., Wikstrom, M., Travis, J., *J. Biol. Chem.*, **267**, 18896-18901 (1992).
146. Nikawa, T., Towatari, T., Katunuma, N., *Eur. J. Biochem.*, **204**, 381-393 (1992).
147. Schulz, F., Gelhaus, C., Degel, B., Vicik, R., Heppner, S., Breuning, A., Leippe, M., Gut, J., Rosenthal, P. J., Schirmeister, T., *Chem. Med. Chem.*, **2**, 1214-1224 (2007).
148. Roush, W. R., Gonzalez, F. V., McKerrow, J. H., Hansell, E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2809-2812 (1998).

-
149. James, H. K., Asgian, J. L., Li, Z. Z., Ekici, O. D., Rubin, J. R., Mikolajczyk, J., Salvesen, G. S., Powers, J. C., *J. Med. Chem.*, **47**, 1553-1574 (2004).
150. Yabe, Y., Guillaume, D., Rich, D. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4043-4044 (1998).
151. Matsumoto, K., Yamamoto, D., Ohishi, H., Tomoo, K., Ishida, T., Inoue, M., Sadatome, T., Kitamura, K., Mizuno, H., *FEBS Lett.*, **245**, 177-180 (1989).
152. Greenbaum, D., Medzihradszky, K., Burlingame, A., Bogyo, M., *Chem. Biol.*, **7**, 569-581 (2000).
153. Singh, A., Shenai, B. R., Choe, Y., Gut, J., Sijwali, P. S., Craik, C. S., Rosenthal, P. J., *Biochem. J.*, **368**, 273-281 (2002).
154. Varughese, K. I., Ahmed, F. R., Carey, P. R., Hasnain, S., Huber, C. P., Storer, A. C., *Biochemistry*, **28**, 1330-1332 (1989).
155. Varughese, K. I., Su, Y., Cromwell, D., Hasnain, S., Xuong, N. H., *Biochemistry* **31**, 5172-5176 (1992).
156. Mladenovic, M., Schirmeister, T., Thiel, S., Thiel, W., Engels, B., *Chem. Med. Chem.*, **2**, 120-128 (2007).
157. Schirmeister, T., Kaeppler, U., *Mini Rev. Med. Chem.*, **3**, 361-373 (2003).
158. Martichonok, V., Plouffe, C., Storer, A. C., Menard, R., Jones, J. B., *J. Med. Chem.*, **38**, 3078-3085 (1995).
159. Bucciarelli, M., Forni, A., Moretti, I., Prati, F., Torre, G., *Tetrahedron Asymm.*, **4**, 903-906 (1993).
160. Bucciarelli, M., Forni, A., Moretti, I., Prati, F., Torre, G., *J. Chem. Soc. Perkin.Trans.*, **1**, 3041-3045 (1993).
161. Vicik, R., Helten, H., Schirmeister, T., Engels, B., *Chem. Med. Chem.*, **1**, 1021-1028 (2006).
162. Dermer, O. C., Ham, G. E., Ethyleneimine and other aziridines. New York, Academic Press, **106**, pp 65-68, (1969).
163. Schirmeister, T., *Biopolymers*. **51**, 87-97 (1999).
164. Schirmeister, T., *J. Med. Chem.*, **42**, 560-572 (1999).
165. Moroder, L., Musiol, H. J., Scharf, R., *FEBS Lett.*, **299**, 51-53 (1992).

-
166. Schulz, F., Gelhaus, C., Degel, B., Vicik, R., Heppner, S., Breuning, A., Leippe, M., Gut, J., Rosenthal, P. J., Schirmeister, T., *ChemMedChem*, **2**, 1214-1224 (2007).
167. Gibbons, P., Verissimo, E., Araujo, N. C., Barton, V., Nixon, G. L., Amewu, R. K., Chadwick, J., Stocks, P. A., Biagini, G. A., Srivastava, A., Rosenthal, P. J., Gut, J., Guedes, R. C., Moreira, R., Sharma, R., Berry, N., Lurdes, M., Cristiano, S., Shone, A. E., Ward, S. A., O'Neil, P. M., *J. Med. Chem.* **53**, 8202-8206 (2010).
168. Roger, M. F., Debra, S. P., Daniel, F. V., *J. Org. Chem.*, **47**, 104-109 (1982).
169. Karl, A. S., William, R., McKerrow, J. H., Paul, M., Elizabeth, H., Rosenthal, P. J., *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 2477-2494 (1998).
170. Machon, U., Buchold, C., Stempka, M., Schirmeister, T., Gelhaus, C., Leippe, M., Gut, J., Rosenthal, P. J., Kisker, C., Leyh, M., Schmuck, C., *J. Med. Chem.*, **52**, 5662-5672 (2009).
171. Breuning, A., Degel, B., Schulz, F., Buchold, C., Stempka, M., Machon, U., Heppner, S., Gelhaus, C., Leippe, M., Leyh, M., Kisker, C., Rath, J., Stich, A., Gut, J., Rosenthal, P. J., Schmuck, C., Schirmeister, T., *J. Med. Chem.*, **53**, 1951-1963 (2010).
172. Loser, R., Gut, J., Rosenthal, P. J., Frizler, M., Gutschow, M., Andrews, K. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 252-255 (2010).
173. Souers, A. J., Ellman, J. A., *Tetrahedron*, **57**, 7431-7448 (2001).
174. MacDonald, M., Aube, J., *Curr. Org. Chem.*, **5**, 417-438 (2001).
175. Eguchi, M., Kahn, M., *Mini Rev. Med. Chem.*, **2**, 447-462 (2002).
176. Burgess, K., *Acc. Chem. Res.*, **34**, 826-835 (2001).
177. Dziadulewicz, E. K., Brown, M. C., Dunstan, A. R., Lee, W., Said, N. B., Garratt, P. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 463-468 (1999).
178. Lauffer, D. J., Mullican, M. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1225-1227 (2002).
179. Micale, N., Kozikowski, A. P., Ettari, R., Grasso, S., Zappala, M., Jeong, J. J., Kumar, A., Hanspal, M., Chishti, A. H., *J. Med. Chem.*, **49**, 3064-3067 (2006).
180. Ettari, R., Zappala, M., Micale, N., Schirmeister, T., Gelhaus, C., Leippe, M., Evers, A., Grasso, S., *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 3228-3233 (2010).
181. Ettari, R., Nizi, E., Di Francesco, M. E., Dude, M. A., Pradel, G., Vicik, R.,

- Schirmeister, T., Micale, N., Grasso, S., Zappala, M., *J. Med. Chem.*, **51**, 988-996 (2008).
182. Ettari, R., Nizi, E., Di Francesco, M. E., Micale, N., Grasso, S., Zappala, M., Vicik, R., Schirmeister, T., *Chem. Med. Chem.*, **3**, 1030-1033 (2008).
183. Ettari, R., Micale, N., Schirmeister, T., Gelhaus, C., Leippe, M., Nizi, E., Francesco, M. E., Grasso, S., Zappala, M., *J. Med. Chem.*, **52**, 2157-2160 (2009).
184. Bova, F., Ettari, R., Micale, N., Carnovale, C., Schirmeister, T., Gelhaus, C., Leippe, M., Grasso, S., Zappala, M., *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 4928-4938 (2010).
185. Verissimo, E., Berry, N., Gibbons, P., Cristiano, M. L. S., Rosenthal, P. J., Gut, J., Ward, S. A., O'Neill, P. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 4210-4214 (2008).
186. Shuren, Z., Hudson, T. H., Kyle, D. E. Lin, A. J., *J. Med. Chem.*, **45**, 3491-3496 (2002).
187. Chen, M., Theander, T. G., Christensen, B. S., Hviid, L., Zhai, L., Kharazmi A., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **38**, 1470-1475 (1994).
188. Chen, M., Christensen, S. B., Zhai, L., Rasmussen, M. H., Theander, T. G., Frokjaer, S., Steffansen, S., Davidsen, J., Kharazmi, A., *J. Infect. Dis.*, **176**, 1327-1333 (1997).
189. Bhattacharya, A., Mishra, L. C., Sharma, M., Awasthi, S. K., Bhasin, V. K., *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 3388-3393 (2009).
190. Li, R., Kenyon, G. L., Cohen, F. E., Chen, X., Gong, B., Dominguez, J. N., Davidson, E., Kurzban, G., Miller, R. E, Nuzum, E. O., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H. *J. Med. Chem.*, **38**, 5031-5037 (1995).
191. Liu, M., Wilairat, P., Go, M. L., *J. Med. Chem.*, **44**, 4443-4452 (2001).
192. Dominguez, J. N., Leon, C., Rodrigues, J., Dominguez, N. G., Gut, J., Rosenthal, P. J., *J. Med. Chem.*, **48**, 3654-3658 (2005).
193. Motta, L. F., Gaudio, A. C., Takahata, Y., *Int. Electron. J. Mol. Des.*, **5**, 555-569 (2006).
194. Hans, R. H., Gut, J., Rosenthal, P. J., Chibale, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 2234-2237 (2010).
195. Wanare, G., Aher, R., Kawathekar, N., Ranjan, R., Kaushik, N., Sahal, D.,

- Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 4675-4678 (2010).
196. Batra, S., Sabnis, Y. A., Rosenthal, P. J., Avery, M. A., *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 2293-2299 (2003).
197. Sabnis, Y., Rosenthal, P. J., Desai, P., Avery, M. A., *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **19**, 765-774 (2002).
198. Klayman, D. L., Bartosevich, J. F., Griffin, T. S., Mason, C. J., Scovill, J. P., *J. Med. Chem.*, **22**, 855-862 (1979).
199. Chiyanzu, I., Hansell, E., Gut, J., Rosenthal, P. J., McKerrowb, J. H. Chibale, K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 3527-3530 (2003).
200. Greenbaum, D. C., Mackey, Z., Hansell, E., Doyle, P., Gut, J., Caffrey, C. R., Lehrman, J., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H., Chibale, K., *J. Med. Chem.*, **47**, 3212-3219 (2004).
201. Chipeleme, A., Gut, J., Rosenthal, P. J., Chibale, K., *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 273-282 (2007).
202. Khanye, S. D., Smith, G. S., Lategan, C., Smith, P. J., Gut, J., Rosenthal, P. J., Chibale, K., *J. Inorg. Biochem.* **104**, 1079-1083 (2010).
203. Dominguez, J. N., Lopez, S., Charris, J., Iarruso, L., Lobo, G. Semenov, A., *J. Med. Chem.*, **40**, 2726-2732 (1997).
204. Coteron, J. M., *J. Med. Chem.*, **53**, 6129-6152 (2010).
205. Lavrado, J., *J. Med. Chem.*, **54**, 734-750 (2011).
206. Kumar, S. P., Gut, J., Guedes, R. C., Rosenthal, P. J., Santos, M. M., Moreira, R., *Eur. J. Med. Chem.* **XXX**, 1-7 (2011).
207. Waag, T., Gelhaus, C., Rath, J., Stich, A., Leippe, M., Schirmeister, T., *Bioorg. Med. Chem. Letts.*, **20**, 5541-5543 (2010).
208. Desai, P. V., Panty, A., Sabnis, Y., Tekwani, B., Gut, J., Rosenthal, P. J., Srivastava, A., Mitchell, A., *J. Med. Chem.*, **47**, 6609-6615 (2004).
209. Li, H., Huang, J., Chen, L., Liu, X., Chen, T., Zhu, J., Lu, W., Shen, W., Li, J., Hilgenfeld, R., Jiang, H., *J. Med. Chem.*, **52**, 4936-4940 (2009).
210. Zhu, J.; Chen, T.; Chen, L.; Lu, W.; Che, P.; Huang, J.; Li, H.; Li, J.; Jiang, H. *Molecules*, **14**, 494-508 (2009).
211. Zhu, J.; Chen, T.; Liu, J.; Ma, R.; Lu, W.; Huang, J.; Li, H.; Li, J.; Jiang, H. *Molecules*, **14**, 785-797 (2009).

-
212. Semenov, A., Olson, J. E., Rosenthal, P. J., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2254-2258 (1998).
213. Capela, R., Oliveira, R., Goncalves, L. M., Domingos, A., Gut, J., Rosenthal, P. J., Lopes F, Moreira, R., *Bioorg. Med. Chem. Letts.* **19**, 3229-3232 (2009).
215. Huang, H., Lu, W., Li, X., Cong, X., Ma, H., Liu, X., Zhang, Y., Che, P., Ma, R., Li, H., Shen, X., Jiang, H., Huang, J., Zhu, J., *Bioorg. Med. Chem Lett.* **15**, 958-962 (2012).
216. Leshner, G.Y.; Schodack, N. Y. US Patent, US3907798 (1975).
217. Abass, M.; Ismail, M. M.; Abdel-Monem, W. R.; Mayas, A. S. *J. Serb. Chem. Soc.* **75**, 11-17 (2010).
218. Lappin, G. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3348 (1948).
219. Gannon, W. F.; Steck, E. A. *J. Org. Chem.* **27**, 4137-4140 (1962).
220. Nishigaki, S.; Ichiba, M.; Shinomura, K.; Yoneda, F. *J. Het. Chem.*, **8**, 759-762 (1971).
221. Shur, M.; Israelstam, S. S. *J. Org. Chem.* **33**, 3015-3020 (1968).
222. Simunek, P. *Heterocycles*, **75**, 2477-2491 (2008).