

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. V. Otros Complejos Metálicos con Actividad Antitumoral

ENRIQUE J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina*

RESUMEN. Se discuten diversos criterios de estabilidad y reactividad que pueden ser útiles para el diseño de nuevos complejos metálicos con posible actividad antitumoral. Asimismo, se presenta una breve revisión acerca de las características esenciales de complejos de este tipo derivados de metales del grupo del platino (Rh, Ru, Pd, Ir) y de otros elementos de transición. Finalmente, se hacen algunos comentarios sobre compuestos organo-estánnicos y sales de galio (III), con actividad biológica.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. V. Other Metal Complexes with Antitumoral Activity". A series of stability and reactivity criteria, which would be useful for the design of new metal complexes with potential antitumoral activity, are discussed. A brief review of the main characteristics of complexes of this type, derived from metals of the platinum group (Rh, Ru, Pd, Ir) and other transition elements is also presented. Finally, some comments are made on biological active organo-tin compounds and gallium (III) salts.

En el anterior trabajo de esta serie se presentó un resumen detallado de las principales características químicas y biológicas de los complejos de platino utilizados como drogas anticancerígenas¹.

En el presente artículo nos habremos de referir a los aspectos salientes de compuestos de otros metales con potencial actividad antitumoral.

Una revisión de la evolución y el desarrollo de este tipo de drogas muestra claramente que la tremenda actividad generada en torno a los complejos de plati-

no, descrita sucintamente en el artículo anterior, actuó también como eficiente catalizador e impulsor de estudios similares con otros metales.

ALGUNAS CONSIDERACIONES GENERALES

A diferencia de los metales de transición livianos (Fe, Cu, Zn, Mn, Co) el platino no se encuentra habitualmente en las células, de manera que una vez que resulta unido a una macromolécula formará una unión sumamente fuerte y difícilmente fisionable. Aunque las pro-

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Complejos metálicos; Actividad antitumoral.
KEY WORDS: *Pharmacotherapy; Metal Complexes; Antitumoral Activity.*

iedades cinéticas de los complejos de platino varían considerablemente, parece lógico suponer que compuestos muy inertes tendrán escasa posibilidad de interactuar con los sistemas biológicos, mientras que --por otra parte-- especies muy reactivas tenderán a reaccionar antes de alcanzar el sitio de acción deseado.

Estas consideraciones sugieren que la búsqueda de nuevos fármacos de este tipo debe orientarse hacia sistemas en los que se logre establecer un balance muy cuidadoso y delicado entre las características electrónicas del centro metálico y de sus ligandos a efectos de regular adecuadamente los factores mencionados.

Para comenzar a encarar este problema parece posible, en principio, encontrar algunos criterios generales basados en características cinéticas y de estabilidad de complejos de coordinación. Algunos de estos criterios son los siguientes:

1. Para complejos que involucran un mismo ligando, las fuerzas de enlace aumentan al pasar de la primera a la tercera serie de transición. Esto significa que son los metales más pesados los que serán capaces de formar uniones fuertes y permanentes al interactuar con átomos donores en sistemas biológicos.

2. Para un mismo conjunto de ligandos, la inercia respecto a los procesos de sustitución aumenta en el orden 1a. serie < 2a. serie < 3a. serie de transición. Esta propiedad de los metales de transición se ve reflejada también en el hecho de que los metales de transición esenciales que se encuentran en los sistemas biológicos, con la única excepción del molibdeno, pertenecen todos a la primera serie². De aquí resulta también evidente que los metales de la segunda y la tercera serie son, en general, demasiado inertes para realizar funciones metabólicas.

3. Independientemente del metal y

de su estado de oxidación, los ligandos a él unidos afectan notablemente su estabilidad y reactividad. Las afinidades metal-ligando pueden, en principio, sistematizarse bastante bien a partir del concepto de ácidos y bases "duros" y "blandos"^{3,4}.

4. Dentro de una serie de transición determinada e independientemente de los mecanismos, los efectos del campo cristalino permiten predecir, para complejos octaédricos, el siguiente orden de inercia: d^6 (bajo espín) > d^3 > d^4 (bajo espín) > d^5 (bajo espín) y los sistemas d^0 , d^1 , d^2 , d^5 (alto espín), d^6 (alto espín) y d^7 (alto espín) son relativamente lábiles en comparación con los anteriores.

Todos estos criterios muestran restricciones y limitaciones sumamente importantes en cuanto a los centros metálicos más aptos para generar complejos con un adecuado balance de estabilidad/reactividad que resulte útil en la generación de drogas de actividad antitumoral. Como puede verse, la mayoría de los metales de la primera serie de transición, con la excepción del Co(III) (d^6 , bajo espín) y el Cr(III) (d^3) serán demasiado lábiles. Entre los metales de la segunda y tercera serie, potencialmente útiles, la mayoría pertenece al grupo del platino. Tales los casos de las especies Rh(III), Ru(II), Ir(III), Pt(IV) (d^6); Ru(III) (d^5) y Os(IV) (d^4). El Mo(III), W(III) y Re(IV) (d^3) son especies relativamente inestables y fácilmente hidrolizables en condiciones fisiológicas normales. Como, por otra parte, los sistemas biológicos actúan a potenciales redox relativamente bajos, muchos metales tienden a existir en sus estados de oxidación más bajos; esto significa que es más probable estabilizar Ru(II) o Os(II) que Ru(III) o Os(III) en estos medios. Esta podría

ser también una explicación razonable de la actividad de algunos complejos de Pt (IV), ya que todos los complejos activos de esta especie tienen también un análogo cuadrado-planar de Pt(II)¹.

Por otra parte, la posibilidad de formar complejos cuadrado-planares d⁸ se encuentra, además del Pt(II), también en el Au(III), Pd(II), Rh(I) e Ir(I) aunque normalmente, y en condiciones fisiológicas, el oro tenderá a pasar a Au(I) y el Rh e Ir al estado de oxidación (III).

Estos comentarios generales sirven para ilustrar la importancia de los factores de estabilidad y reactividad que deben alcanzarse en drogas que deben cumplir la complicada función de alcanzar a llegar a un sitio determinado sin sufrir alteraciones y luego reaccionar de una manera predeterminada en el mismo.

A continuación nos habremos de referir brevemente a diversos complejos metálicos sintetizados en años recientes, teniendo en cuenta éstos y otros criterios, en búsqueda de nuevos fármacos con actividad anticancerígena. En general, todos estos sistemas han sido mucho menos estudiados que los compuestos de platino discutidos en el trabajo anterior y, en muchos casos, los resultados son todavía muy imprecisos y escasamente fundamentados.

COMPLEJOS DE RODIO

Los estudios en torno a la actividad antitumoral de complejos de rodio tuvieron su origen en la observación de la fuerte actividad antibacteriana de un gran número de complejos del tipo *trans*-[Rh^{III}X₂L₄]Y^{5,6}, donde L = piridina o piridinas sustituidas o dos donores de átomos de N bidentados, como etilendiamina, α, α'-dipiridilo o 1-10 fenantrolina y X usualmente es Cl⁻. Con muchos de estos complejos fue posible observar cre-

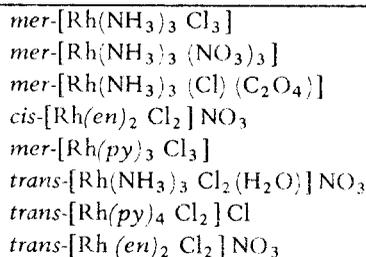


Tabla 1. Algunos complejos de rodio con actividad antitumoral (*en*: etilendiamina; *py*: piridina).

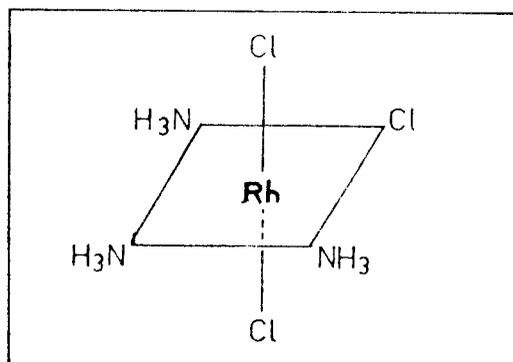


Figura 1. Estructura del complejo *mer*-[RhCl₃(NH₃)₃],

cimiento celular filamentososo a dosis subletales, lo que indica interferencia en el proceso de división celular. En estos procesos aparentemente aparece involucrada una especie de Rh(I) ya que sólo los complejos más fácilmente reducibles muestran actividad. Algunos de estos complejos fueron ensayados en búsqueda de actividad antitumoral, aunque con resultados negativos.

De todas formas, a partir de estos primeros ensayos y en base a los criterios de estructura/reactividad discutidos en el caso de los complejos de Pt(II)¹, se sintetizaron diversos complejos octaédricos de Rh(III) con amino-ligandos y grupos *cis*-lábilis, algunos de los cuales se muestran en la Tabla 1^{6,7} y que mostraron definida actividad frente a diversos tipos de tumores animales. Uno de estos complejos, el *mer*-[RhCl₃(NH₃)₃] (Fig. 1) que

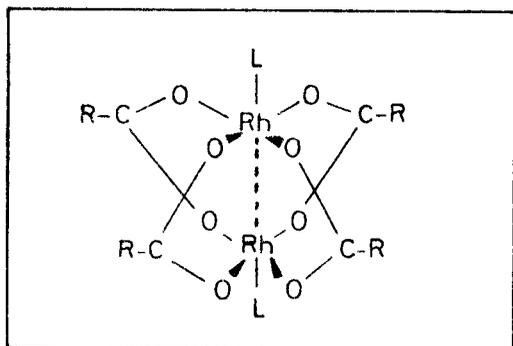


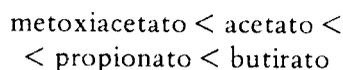
Figura 2. Estructura de los tetracarboxilatos de rodio(II). L representa las posiciones axiales sobre las que puede producirse coordinación y R la cadena carbonada de los grupos carboxilato. Cuando $R = CH_3$ el complejo es acetato, cuando $R = CH_2CH_3$ propionato, cuando $R = CH_2CH_2CH_3$ butirato, cuando $R = CH_2OCH_3$ metoxiacetato.

muestra actividad frente a varios sistemas tumorales, ha sido el más investigado de todos los complejos metálicos no-platínicos de la segunda y tercera serie de transición. Su actividad es, sin embargo, inferior a la de la mayoría de los complejos conocidos de platino.

Otros intentos, basados en la idea de complejos *cis* cuadrado-planares y de configuración d^8 llevaron a la síntesis de varios complejos de Rh(I), conteniendo 1,5-ciclooctadieno (cod) del tipo $[Rh(cod)X]Cl$ (con $X = \alpha, \alpha'$ -dipiridilo o 1,10-fenantrolina) y $[RhCl(cod)Y]$ (con $Y = NH_3$ o piperidina). Todos ellos mostraron escasa o ninguna actividad antitumoral. Más promisorios parecen ser algunos estudios recientes con el complejo similar que contiene acetilacetona (acac), de fórmula $[Rh(acac)(cod)]^{+6}$, los que sugieren que podría ser valioso seguir en la síntesis y estudio de este tipo de especies.

Otro grupo muy interesante de complejos de rodio está constituido por los carboxilatos diméricos de Rh(II), esquematizados en la Fig. 2. Estos complejos

forman fácilmente aductos por coordinación con nucleófilos en las posiciones axiales, por lo que se pensó que este tipo de sustancias podría eventualmente inhibir procesos biológicos *in vivo* a través de este mismo mecanismo. Estas expectativas se vieron confirmadas durante estudios realizados frente a muy diversos tumores demostrándose también que tanto la toxicidad, como la actividad y la hidrofobicidad de estos complejos aumentan con el orden^{6,8}:



COMPLEJOS DE PALADIO E IRIDIO

El paladio es el metal de la segunda serie de transición equivalente al platino y presenta la posibilidad de generar una variada gama de complejos cuadrado-planares de configuración d^8 . Muchos de los complejos bien caracterizados de $Pt(II)$ ¹ tienen también sus análogos de $Pd(II)$ aunque la mayoría de ellos presentan escasa o nula actividad biológica.

A pesar de que ya se ha desarrollado una enorme cantidad de trabajo en torno a complejos de este metal, los resultados son hasta ahora escasos y todo el campo en su conjunto aparece como escasamente promisorio⁶. La razón principal es, sin duda, el hecho de que los complejos de $Pd(II)$ son mucho más lábiles que los de $Pt(II)$, lo que sugiere que si se continúa trabajando con este metal deberá orientarse la búsqueda hacia sistemas de ligandos que originen complejos muchos más inertes.

Tampoco los resultados obtenidos hasta el presente con complejos de iridio son demasiado promisorios. En este caso los complejos, especialmente los de $Ir(III)$, son extremadamente inertes y ésta es, sin duda, la razón de su escasa reactividad y baja toxicidad⁶.

COMPLEJOS DE RUTENIO

Dado que también el rutenio, al igual que los tres metales anteriormente mencionados, pertenece al grupo del platino, y teniendo en cuenta que en sus estados de oxidación más bajos muestra una elevada afinidad por ligandos nitrogenados, es presumible que algunos de sus complejos puedan exhibir actividad antitumoral.

Complejos tales como el *cis*-[Ru^{II}(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ intercambian rápidamente sus moléculas de agua por ligandos nitrogenados, en solución. Por otro lado, complejos análogos de Ru(III), como el *cis*-[Ru^{III}Cl₂(NH₃)₄]⁺ son mucho más inertes y al ser introducidos en organismos vivientes pueden permanecer intactos durante largo tiempo, a menos que puedan ser reducidos a la forma más reactiva de Ru(II)⁹.

Dado que la zona interior de los tumores suele ser fuertemente deficiente en oxígeno¹, esta hipoxia, acoplada con la generación de especies reductoras tales como el NADH, origina un entorno más reductor que el que presentan los tejidos normales. Este hecho sería especialmente favorable para el uso exitoso de este tipo de complejos, los que podrían ser transportados prácticamente sin cambios en su forma químicamente inerte (Ru^{III}) y luego ser reducidos a su forma activa (Ru^{II}) en el interior del tumor. Por otro lado, este mecanismo permitiría generar una elevada concentración de la forma más activa en el mismo tumor.

Si bien hasta ahora no se han obtenido complejos de rutenio que posean características de actividad y selectividad superiores a los de otras drogas anticancerígenas ya conocidas⁹, es evidente que las características químicas de este tipo de compuestos resultan, en principio, adecuados como para llegar a ser aprovechados en este campo.

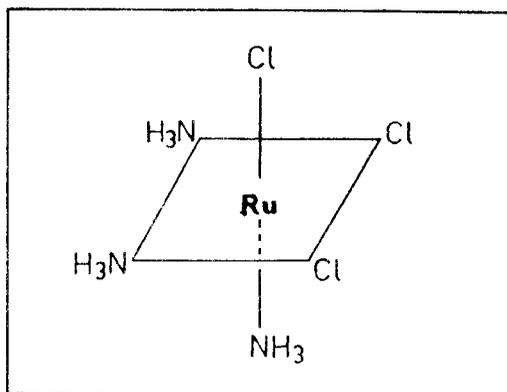


Figura 3. Estructura del complejo *fac*-[RuCl₃(NH₃)₃].

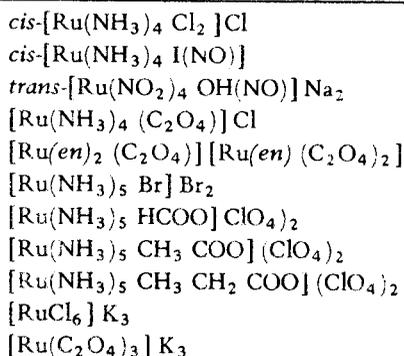


Tabla 2. Algunos complejos de rutenio con actividad antitumoral (*en*: etilendiamina).

Entre los complejos mejor estudiados podemos mencionar, en primer lugar, al *fac*-[Ru(NH₃)₃Cl₃] (Fig. 3) que es, sin duda, la especie de rutenio(III) más investigada hasta el presente, así como el [Ru(DMSO)₄Cl₂] (DMSO = dimetilsulfóxido), conteniendo ya inicialmente Ru(II). Estos dos complejos producen el mismo tipo de crecimientos filamentosos que el observado en los complejos de platino¹.

Estas especies, así como algunas otras, que se reúnen en la Tabla 2, han mostrado actividad antitumoral en diferente grado, frente a diversos tumores animales.

Recientemente, se ha sugerido también⁹ la utilización de los llamados "rojos de rutenio", que son complejos poli-

nucleares de valencia mixta (Ru^{III} y Ru^{IV})¹⁰ y que tienen fuerte afinidad por mucopolisacáridos, en técnicas radiográficas como agente exaltador para la localización de tumores.

COMPLEJOS DE OTROS METALES DE TRANSICION

Sólo algunos pocos complejos de metales de la primera serie de transición han demostrado hasta ahora algún tipo definido de actividad antitumoral. Algunos complejos de cobre con este tipo de acción ya fueron discutidos en un trabajo anterior de esta serie¹¹. Existen algunos estudios recientes con complejos y compuestos sencillos de hierro y cinc, aunque los resultados son todavía muy poco claros y, en algunos casos, contradictorios⁶. En el caso del níquel parece ser que su complejo con dimetilditiofosfato inhibe el crecimiento de algunos sistemas tumorales, pero también aquí los resultados son todavía escasos⁶.

Algo más satisfactorios parecen los resultados con algunos complejos de $\text{Co}(\text{II})$ con bases de Schiff, aunque es de recordar que algunas bases de Schiff presentan ellas mismas actividad anticancerígena⁶. De todas formas, este tipo de complejos de cobalto merecen un estudio más profundo y detallado ya que, aparentemente, algunos de ellos podrían ser efectivos aun por vía oral⁶.

Un caso particularmente llamativo lo constituye el oro, que como $\text{Au}(\text{III})$, con configuración electrónica d^8 y posibilidad de generar complejos cuadrado-planares, sería obviamente un buen candidato para originar este tipo de drogas. No obstante, y como ya fuera también discutido anteriormente¹², hasta ahora los resultados son sumamente escasos y de limitado impacto.

Muy interesantes son también algu-

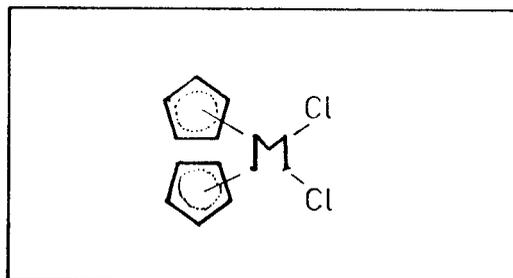


Figura 4. Estructura de los complejos diclorobis (η^5 -ciclopentadienil) $\text{M}(\text{IV})$, con $\text{M} = \text{Ti}, \text{V}, \text{Mo}$

nos compuestos organometálicos de $\text{Ti}(\text{IV})$, $\text{V}(\text{IV})$ y $\text{Mo}(\text{IV})$ del tipo mostrado en la Fig. 4, los que muestran buena actividad frente a varios tipos de tumores^{8, 13}.

COMPUESTOS DE ESTAÑO

La actividad antitumoral de dihaluros o pseudodihaluros de compuestos organoestánicos ha sido investigada recientemente¹⁴. Se trata de compuestos del tipo $[\text{R}_2\text{SnX}_2\text{L}]$ con $\text{R} =$ metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o fenilo, $\text{X} = \text{F}^-$, Cl^- , Br^- , I^- o SCN^- y $\text{L} =$ donador de átomos de O o N. Los resultados más promisorios se han obtenido hasta ahora con los aductos dietílicos con 1,10 fenantrolina o α, α' -dipiridilo (Fig. 5), los que exhiben una buena actividad antileucémica. En general son menos activos que los complejos de platino, pero tienen como ventaja frente a éstos que hasta el presente no se ha comprobado que tengan acción nefrotóxica.

Se ha sugerido que su modo de acción involucraría su transporte sin descomposición y la posterior hidrólisis de las uniones Sn-X . Especialmente interesante, desde el punto de vista estructural, es el hecho de que el ángulo Cl-Sn-Cl es muy similar al del Cl-Pt-Cl en el *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ y al Cl-M-Cl de las especies representadas en la Fig. 4.

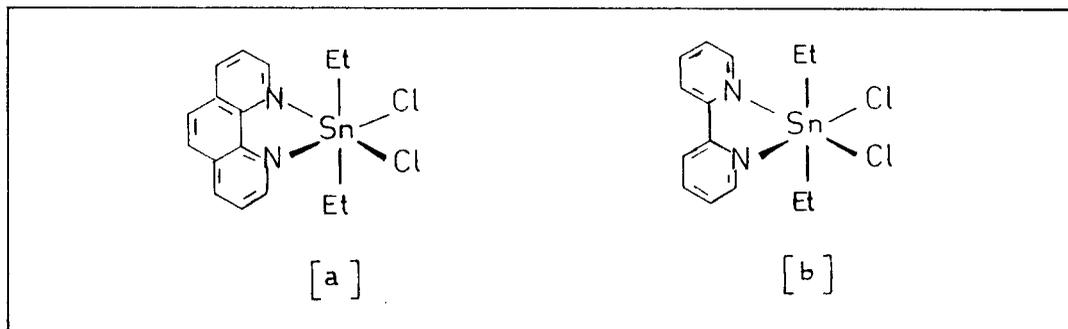


Figura 5. Estructura de los aductos del diclorodietilestaño(IV) con 1,10 fenantrolina (a) y α, α' -dipiridilo (b).

COMPUESTOS DE GALIO

A partir de la utilización de ^{67}Ga ($t_{1/2} = 78,3$ hs.) para la detección radiológica de tumores¹⁵, se iniciaron también variados estudios en torno a la aplicación de compuestos de este elemento como potenciales inhibidores del crecimiento tumoral⁶.

Los estudios con el mencionado radionúclido demostraron que un alto porcentaje de galio quedaba retenido en los huesos, así como en tumores sólidos de crecimiento lento. Estudios con animales confirmaron que la acumulación de galio ocurría preferentemente en carcinomas y sarcomas antes que en tejidos normales y ensayos preliminares utilizando $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ revelaron su capacidad para inhibir el crecimiento de ciertos sistemas tumorales en animales⁶.

Estos estudios se extendieron también a sales de otros congéneres del galio (Al, In, Tl), los que demostraron, en primer lugar, que la toxicidad de estos elementos aumenta con el peso atómico, mientras que, por otro lado, la actividad

antitumoral frente a variados modelos animales sigue el orden $\text{Tl(III)} > \text{Al(III)} > \text{Ga(III)} > \text{In(III)}$.

Hasta el presente se han realizado variados estudios con los cloruros, nitratos, sulfatos y acetatos de todos estos cationes. De todas maneras, el nitrato de galio sigue siendo hasta ahora la especie mejor investigada y conocida de este grupo⁶. Los estudios toxicológicos han demostrado que esta sal origina problemas de toxicidad a nivel de riñón e hígado y recientemente el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica ha iniciado una primera etapa de estudios clínicos con la misma, a partir de los cuales seguramente se comenzará a tener un panorama más amplio y completo sobre su acción y posibilidades.

AGRADECIMIENTOS. El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET y desarrolla sus actividades en el marco del Programa "QUINOR" de ese organismo, al que agradece su constante y permanente apoyo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baran, E.J. (1986) *Acta Farm. Bonaerense* 5: 97-106
2. Baran, E.J. (1984) "*Química Bio-Inorgánica*". Ed. Faba. La Plata

3. Huheey, J.E. (1972) "*Inorganic Chemistry: Principles of Structures and Reactivity*". Harper & Row Publishers. New York
4. Williams, D.R. (Editor) (1976) "*An Introduction to Bio-Inorganic Chemistry*". Charles C. Thomas, Publisher. Springfield
5. Gillard, R.D. (1974) en "*Recent Results in Cancer Research*" (T.A. Connors y J.J. Roberts Eds.). Vol. 48, págs. 29-74. Springer. Berlín
6. Cleare, M.J. y P.C. Hydes (1980) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel, Ed.). Vol. 11, págs. 1-62. M. Dekker. New York
7. Cleare, M.J. (1974) en "*Recent Results in Cancer Research*" (T.A. Connors y J.J. Roberts, Eds.). Vol. 48, págs. 2-28
8. Sadler, P.J. (1982) *Chem. Brit.* 18: 182-4
9. Clarke, M.J. (1980) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel, Ed.). Vol. 11, págs. 231-83. M. Dekker. New York
10. Cotton, F.A. y G. Wilkinson (1980) "*Advanced Inorganic Chemistry*", 4th. Edition, pág. 922, Wiley, New York
11. Baran, E.J. (1985) *Acta Farm. Bonaerense* 4: 125-33
12. Baran, E.J. (1986) *Acta Farm. Bonaerense* 5: 21-6
13. Köpf-Maier, P. y H. Köpf (1979) *Z. Naturforsch* 34b: 805-10
14. Crowe, A.J. y P.J. Smith (1980) *Chem. Biol. Interact.* 32: 171
15. Hayes, R.L. y K.F. Hübner (1983) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel, Ed.). Vol. 16, págs. 279-315. M. Dekker. New York