

## METALOFÁRMACOS: UNA NUEVA PERSPECTIVA PARA LA FARMACOLOGÍA Y LA MEDICINA

*Enrique J. Baran*

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

### Resumen

La Química Bioinorgánica ha tenido un importante y continuado desarrollo durante las últimas décadas y, consecuentemente, un fuerte impacto en diversas áreas de la ciencia y la tecnología. El creciente desarrollo de la llamada Química Inorgánica Medicinal y, en particular, el de nuevos fármacos basados en la utilización de complejos metálicos, es una de las consecuencias más notables y valiosas de esta situación, ofreciendo nuevas e inesperadas posibilidades a la industria farmacéutica, que tradicionalmente ha sido dominada sólo por la Química Orgánica, para el descubrimiento de nuevas drogas con nuevos mecanismos de actividad. El desarrollo de este nuevo campo fue inicialmente estimulado por el éxito alcanzado por el *cis-platino*, una de las drogas anticancerígenas más efectivas disponibles actualmente. A él se han sumado luego otros complejos de platino, así como de varios otros elementos (Ru, Rh, Ti, Ga, Sn, etc.). A estas drogas antitumorales se han agregado también variados complejos metálicos con actividad antiartrítica, antiulcerosa o antiviral, así como otros capaces de simular la actividad de insulina o la de superóxido-dismutasa. Incluso, varios complejos del grupo de los lantánidos han demostrado ser extremadamente útiles en medicina (como por ejemplo los agentes de contraste para estudios de imágenes por resonancia magnética nuclear, basados en gadolinio) y aún diversos polioxometalatos han mostrado ya una interesante y variada actividad farmacológica.

*Palabras clave:* Química Bioinorgánica; Química Inorgánica Medicinal; metalofármacos; complejos metálicos.

### Abstract

#### **Metallopharmaceuticals: A New Perspective for Pharmacology and Medicine.**

Bioinorganic Chemistry had an important and continuous development during the last decades and, consequently, a strong impact on different areas of science and technology. The increasing development of the so-called Inorganic Medicinal Chemistry and, in particular that of new drugs based on the use of metallic complexes, opens new and unexpected possibilities to the pharmaceutical industries which have traditionally been dominated by organic chemistry alone for the discovery of novel drugs with new mechanisms of action. The development of this new field was initially stimulated by the success of *cis-platin*, one of the most efficient antitumoral drugs so far available. Other platinum complexes were added to this one as well as complexes of some other elements (Ru, Rh, Ti, Ga, Sn, etc.). To them, an important number of complexes with antiarthritic, antiulcer or antiviral activity and others with capacity to mimic insulin or superoxide-dismutase activity were added. Besides, various complexes derived from lanthanide

elements demonstrated their utility in medicine (for example, as contrast agents in magnetic resonance imaging studies, based in gadolinium) and even polioxometalates have shown an interesting and widespread pharmacological activity.

*Key words:* Bioinorganic Chemistry; Inorganic Medicinal Chemistry; metallopharmaceuticals; metallic complexes.

## Introducción

Como consecuencia directa de los rápidos y continuos avances en el campo de la Química Bioinorgánica [1-6] han comenzado a generarse nuevas e interesantes aplicaciones en diversos y muy variados campos, algunas de las cuales han producido ya un fuerte impacto. Algunos ejemplos importantes y bien conocidos se encuentran en el campo de la biolixiviación [4, 7], la catálisis [8, 9] y la Ciencia de Materiales [10-12], a los que pueden agregarse el monitoreo biológico y diversos procesos de decontaminación y remediación del medio ambiente [13-15], así como la Medicina y la Farmacología [16-20]. Entre todas estas nuevas áreas de investigación directamente derivadas o vinculadas con la Química Bioinorgánica, la Química Inorgánica Medicinal comienza a ocupar, ciertamente, un lugar prominente [4, 21-25].

Actualmente ya está perfectamente reconocido que numerosos elementos metálicos resultan esenciales para el normal funcionamiento de los organismos y para la correcta actividad de sus procesos metabólicos y fisiológicos y, por lo tanto, los organismos han ido encontrado durante sus procesos evolutivos las formas más adecuadas para manejarlos. Dado que algunos metales esenciales, cuando sus niveles no están regulados adecuadamente, y se encuentran en exceso, llegan a ser tóxicos y que algunos otros elementos (no-esenciales) pueden ser tóxicos, hay que encontrar formas adecuadas de lograr su redistribución o eliminación. Por otra parte, cuando existe deficiencia de un elemento esencial, hay que hallar rutas para encarar su adecuada suplementación. Además, numerosos metales, tanto esenciales, como no esenciales, usualmente en forma de complejos, han demostrado poseer una interesante y efectiva actividad biológica y farmacológica. Estos son los tres aspectos esenciales en los que la Química Inorgánica Medicinal centra actualmente su actividad:

- a) La remoción de elementos tóxicos (procesos comúnmente denominados quelatoterapias [4, 26, 27]);
- b) La suplementación de elementos-traza esenciales [4, 28];
- c) La utilización de variado tipo de compuestos metálicos como fármacos.

El presente trabajo está centrado en este último aspecto, es decir en la utilización de fármacos basados en metales, para el tratamiento de diversas enfermedades y desórdenes.

En este contexto, se ha aseverado que la mayoría de los elementos del Sistema Periódico, incluyendo hasta el bismuto ( $Z = 83$ ), son potencialmente adecuados para el diseño de nuevas drogas o de agentes de diagnóstico [21] y, por otra parte, la utilización de compuestos inorgánicos en Medicina se remonta a la Antigüedad [4].

Así, se dice que los antiguos egipcios utilizaban cobre para esterilizar el agua, mientras que la antigua Medicina china menciona ya 2500 años a.C. la utilización de diversos compuestos de oro. Por otro lado, durante el s. XVI el famoso médico y alquimista Paracelso (1493?-1541) utilizó y ensayó repetidamente una variedad de compuestos metálicos para el

tratamiento de diversas afecciones y fue también el primero en llamar la atención acerca de la importancia de encontrar una dosis correcta para cada elemento (“la dosis correcta diferencia un veneno de un remedio”) [29, 30].

Pero la utilización de compuestos metálicos con bases científicas ciertas parece arrancar recién en 1890 cuando Robert Koch (1843-1910) demostró que el complejo  $K[Au(CN)_2]$  era letal *in vitro* para el bacilo de la tuberculosis, iniciando así la moderna utilización de compuestos de oro en Medicina, y pocos años después se demostró que diversos compuestos de este metal eran notablemente efectivos en el tratamiento de artritis reumatoideas.

Otra figura central en el inicio de la utilización científica de compuestos metálicos como fármacos es la de Paul Ehrlich (1854-1915), considerado como el padre de las modernas quimioterapias. Con el compuesto arsenical arsfenamina (*Salvarsán*) proveyó unos de los primeros tratamientos efectivos para la sífilis y asimismo introdujo las primeras ideas sobre la relación estructura/actividad y el concepto de índice quimioterapéutico, que fue base fundamental para el futuro desarrollo de nuevos fármacos.

Pero sin duda el descubrimiento reciente más importante y que puso en marcha definitivamente, y en forma explosiva, a la Química Inorgánica Medicinal fue el hallazgo de la actividad antitumoral del complejo *cis*-diclorodiamino-platino(II) por Barnett Rosenberg (1926) en 1969.

## 1. Metalofármacos con actividad antitumoral

### 1.1. Complejos de platino

Como en muchos otros casos que registra la Historia de la Ciencia, el descubrimiento de la actividad antitumoral de ciertos amino-complejos del platino fue, en cierto modo, fortuita.

En una serie de experiencias, diseñadas para analizar el efecto de campos eléctricos oscilatorios sobre el crecimiento bacteriano, Rosenberg y colaboradores [31] suspendieron un cultivo de *Escherichia coli* en una solución de  $NH_4Cl$  entre dos electrodos de platino y comprobaron que este proceso inhibía la división celular pero que el crecimiento celular continuaba, generando largos filamentos [31-33].

Una larga serie de experiencias de control mostró que la corriente eléctrica no era la responsable de este crecimiento filamentososo y que el mismo estaba asociado a la presencia de bajísimas concentraciones de platino generadas por disolución del material de electrodo. La especie formada fue identificada como  $(NH_4)_2[PtCl_6]$ . Ensayos con soluciones de este compuesto, sintetizado en el laboratorio, mostraron poseer solamente acción bacteriostática. Sin embargo, se detectó que soluciones envejecidas durante algunos días producían nuevamente el crecimiento filamentososo de los cultivos bacterianos.

Se estableció que en las soluciones envejecidas tiene lugar una compleja serie de transformaciones de tipo fotoquímico que finalmente terminan generando la especie *cis*- $[PtCl_4(NH_3)_2]$ , que se manifestó como un potente inhibidor de la división celular. Estudios realizados con ambos isómeros geométricos (*cis* y *trans*), sintetizados por rutas convencionales, demostraron que sólo el isómero *cis* poseía actividad biológica. El análisis de los complejos similares de Pt(II) (*cis* y *trans*  $[PtCl_2(NH_3)_2]$ ) demostró que también en este caso, sólo el isómero *cis* presentaba actividad [32, 33]. La propiedad de estos isómeros *cis* de inhibir la división pero no el crecimiento celular, sugirió que estos complejos podrían tener propiedades antitumorales.

Las investigaciones siguientes mostraron rápidamente que el complejo de platino más potente y con el mayor espectro de actividad en experiencias con animales era el *cis*-diclorodiaminoplatino(II) (Fig. 1), lo que llevó a la publicación de una primera nota sobre la potente actividad antitumoral del mismo durante 1969 [34] la que, de alguna manera, marca el inicio de esta nueva etapa de la Química Inorgánica Medicinal.

El *cis*-diclorodiaminoplatino(II), corrientemente llamado *cis*-platino, demostró una particular eficacia en el tratamiento de cánceres de testículo y ovario y su utilización produjo un cambio sustancial en los porcentajes de supervivencia en los afectados por estos tipos de cáncer, llegándose actualmente a un 80-90% de enfermos que logran sobrevivir a estos tumores. Estos éxitos han transformado al *cis*-platino en una de las tres drogas antitumorales más utilizadas a nivel mundial [35]. Asimismo, ha demostrado su utilidad en el tratamiento de cánceres de cuello, vejiga, pulmón y cabeza [4, 33, 35].

No obstante estos éxitos, la droga presenta una serie de inconvenientes, generando una serie de efectos colaterales indeseables, incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y desórdenes gástricos. Estos efectos tóxicos colaterales limitan fuertemente las dosis que pueden emplearse. Para minimizar los efectos nefrotóxicos se suele recurrir a técnicas de prehidratación o infusión, acompañadas por el uso de diuréticos.

Luego de los primeros éxitos prácticos logrados con la utilización del *cis*-platino, la búsqueda de nuevas drogas antitumorales basadas en platino se orientó rápidamente hacia los siguientes aspectos: a) minimización de los efectos tóxicos colaterales, b) mayor solubilidad en agua, de forma de permitir la administración oral, que no resulta posible con el *cis*-platino debido a su muy baja solubilidad, c) mayor actividad y ampliación del espectro de acción. Esto ha dado origen a la que suele denominarse “segunda generación” de complejos antitumorales basados en platino, de los cuales unas dos docenas han entrado ya en ensayos clínicos [35]. Sin embargo de todos ellos, sólo el 1,1-ciclobutanodicarboxilatodiamino platino(II) (“Carboplatino”) (Fig. 2) ha alcanzado aprobación a nivel mundial y está siendo utilizado rutinariamente en la práctica clínica. Es menos tóxico que el *cis*-platino, pero lamentablemente sólo muestra actividad frente a los mismos tumores que éste y también debe ser administrado en forma intravenosa.

En años recientes los otros dos complejos de platino que se muestran en la Fig. 3, han recibido aprobación limitada en algunos países. Se trata del (L-diaminociclohexano)oxalatoplatino(II) cánceres colorectales en Francia y otros países europeos, y el *cis*-diaminoglicolato-O,O'-platino(II) (“Nedaplatino”), aprobado en Japón [16, 35].

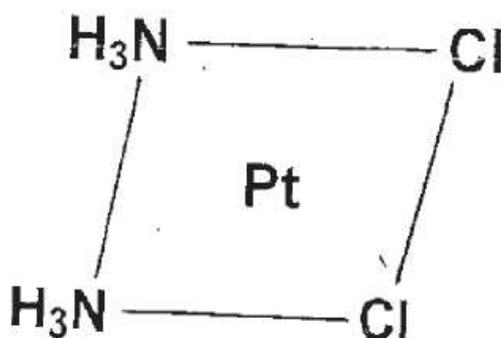


Fig. 1. Estructura del *cis*-diclorodiaminoplatino(II).

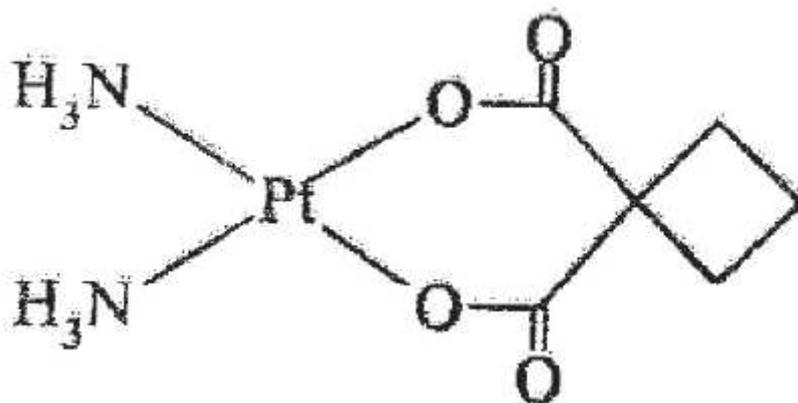


Fig. 2. Estructura del “Carboplatino”. (“Oxaliplatino”), aprobado para el tratamiento de

Más recientemente se ha generado un cierto interés en la posible utilización de complejos de Pt(IV), que al poseer un centro metálico más inerte podrían ayudar a minimizar aún mejor, los efectos tóxicos. Entre éstos, los dos más promisorios son los llamados “Tetraplatino” y JM-216, cuyas estructuras se muestran en la Fig. 4.

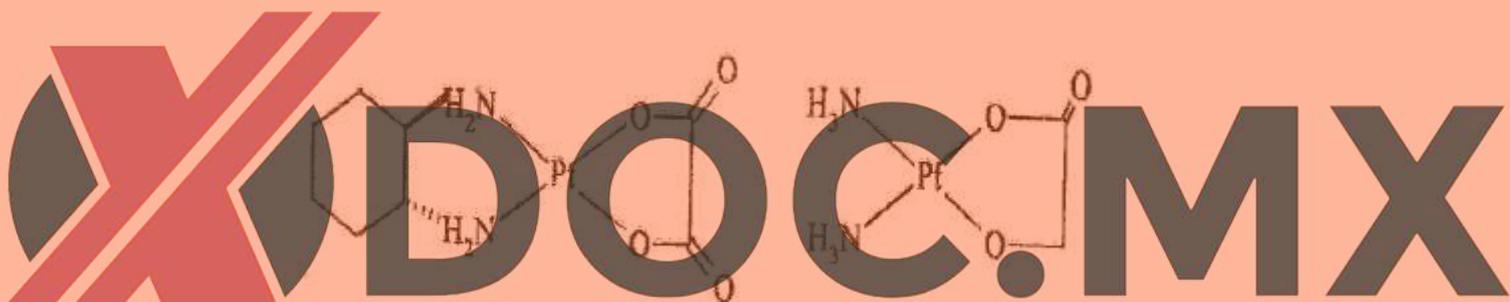
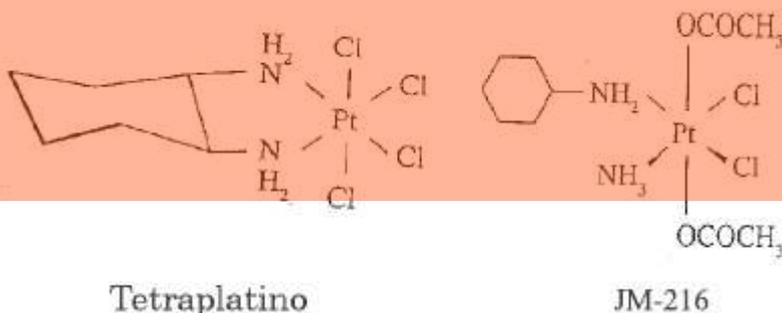


Fig. 3. Estructuras del “Oxaliplatino” (izq.) y “Nedaplatino” (der.)



Tetraplatino

JM-216

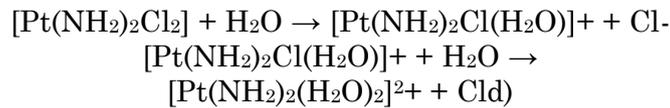
Fig. 4. Estructuras del “Tetraplatino” y del JM-216.

Mucho se ha discutido sobre los posibles mecanismos de acción de éstos fármacos (ver p. ej. [16, 33, 36]). En base a la información existente el mecanismo primario puede ser planteado de la siguiente manera:

a) El *cis*-[Pt(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] puede ser transportado sin inconvenientes a través del plasma, ya que la elevada concentración de cloruro que existe en el mismo, reprimirá una eventual labilización de los dos cloro-ligandos del complejo.

b) En cambio, una vez dentro de la célula, donde la concentración de cloruro es mucho menor (del orden de 1/30 de la existente fuera de ella), estos dos ligandos pueden ser reemplazados con facilidad por nucleófilos tales como el H<sub>2</sub>O, el -NH<sub>2</sub> o el S<sub>2</sub><sup>-</sup>. Es decir la sustitución de los dos cloro-ligandos sólo ocurrirá a baja concentración de cloruro, en la zona donde la droga puede comenzar a actuar.

c) En esta sustitución puede darse un reemplazo directo de los cloruros por el o los ligandos que aportan las bases del ADN o bien, previamente, puede ocurrir una serie más compleja de reacciones del tipo:



d) Si se admite esta situación sería el acuo-complejo la especie activa que interactuaría con sitios del ADN, interacción que produce el desplazamiento del agua por otro ligando.

e) Para esta interacción existen varias posibilidades y varios sitios de coordinación posibles: los átomos de oxígeno de los grupos (poli) fosfato cargados negativamente, y/o los átomos de N y O de las bases nucleicas. En la Fig. 5 se muestran algunas posibilidades de interacción del cis-platino con la doble hélice del ADN.

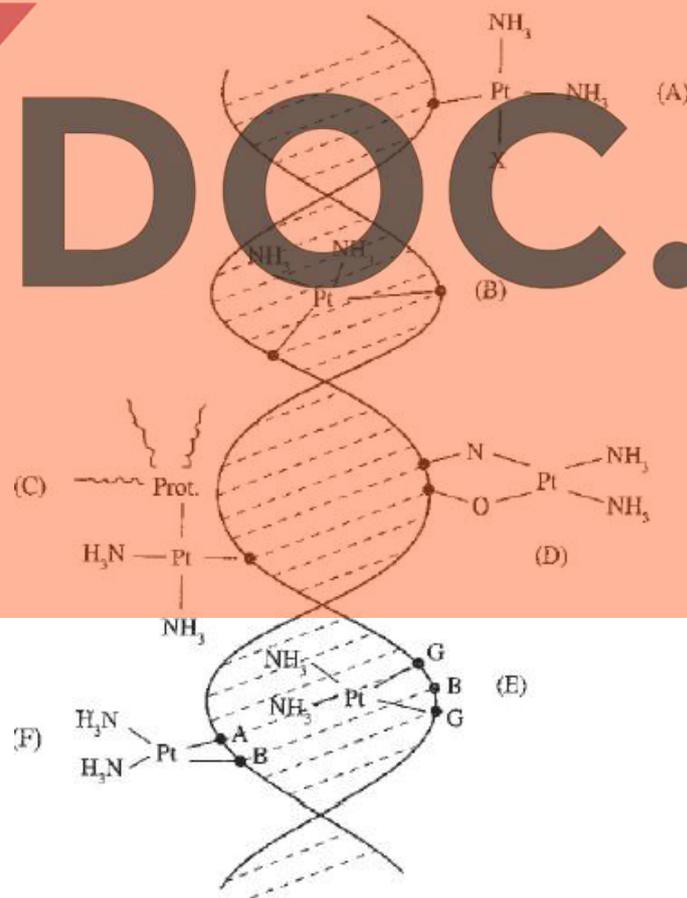


Fig. 5. Representación esquemática de la interacción del cis-platino con el ADN: unión monofuncional (A); unión entre cadenas (B); unión ADN/ proteína (C); unión a N7 y O6 de una guanina (D); unión a N7 de dos guaninas separadas por una tercera base (E); unión a dos bases diferentes (F) (adaptado de [4]).

### 1.2. Complejos de otros metales de transición

El descubrimiento de la fuerte actividad antitumoral del cis-platino y los éxitos obtenidos con la aplicación de este complejo generaron una explosiva actividad de investigación en la búsqueda de nuevos metalofármacos, y así en menos de diez años el Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU de NA llegó a acumular datos sobre más de 11.000 compuestos derivados de 55 metales diferentes [37]. Treinta y cinco de estos elementos presentaron al menos un complejo con actividad antitumoral y en diez de ellos se encontró actividad en más del 10% de los compuestos ensayados [37]. Estos diez elementos se presentan en la Fig. 6.

			Al	
			6/77	
V			Ga	
11/62			16/41	
	Ru	Rh		Sn
	20/100	20/20		170/1484
Ta		Pt	Au	Pb
2/14		212/1100	15/95	54/278

Fig. 6. Los diez elementos que presentan mayor número de complejos con actividad antitumoral; X/Y = número de complejos activos/número de complejos ensayados (adaptado de [37]).

Entre los metales de transición más pesados, los más estudiados han sido los complejos de paladio, rutenio, rodio y oro. El paladio es el metal de la segunda serie de transición equivalente al platino y tiene, al igual que éste, la posibilidad de generar una amplia gama de complejos cuadrado planares de configuración electrónica d8. Así, muchos de los complejos bien caracterizados de Pt(II) tienen también sus análogos de Pd(II), aunque la mayoría de ellos presentan escasa o nula actividad biológica. Esto se debe, fundamentalmente, al hecho de que los complejos de Pd(II) son muchos más lábiles que los del Pt(II) [38].

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 de Rh(III) del tipo *trans*-[RhX<sub>2</sub>L<sub>4</sub>]Y (L = piridina o piridinas sustituidas o dos donores bidentados de N y X = Cl<sup>-</sup>). Con muchos de estos complejos fue posible observar crecimiento filamentosos a dosis subletales, lo que indica interferencia en el proceso de división celular. No obstante, estos complejos no mostraron actividad antitumoral. A partir de estos primeros ensayos se sintetizaron posteriormente diversos complejos octaédricos de Rh(III) con aminoligandos y grupos *cis*-lábiles, tales como *cis*-[Rh(en)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>, *trans*-[Rh(en)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]NO<sub>3</sub>, *trans*-[Rh(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]NO<sub>3</sub>, *mer*-[Rh(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] y *mer*-[Rh(NH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>]. Este último (Fig. 7) ha mostrado interesante actividad frente a diversos tumores experimentales y ha sido uno de los complejos metálicos no-platínicos más investigados. Sin embargo, su actividad es inferior a la de la mayoría de los complejos conocidos de platino [38].

Los complejos de rutenio muestran varios aspectos peculiares y sumamente interesantes. En primer lugar, parecen ser más activos frente a las metástasis que frente a los propios tumores primarios [16]. Estos complejos han sido ensayados en forma continuada durante las últimas dos décadas y la gran cantidad de información obtenida ha permitido visualizar algunos aspectos esenciales ligados a los mismos. En primer lugar, esos complejos parecen actuar a través de un mecanismo que se ha denominado genéricamente “activación

por reducción”; es decir, los complejos de Ru(III) se mueven y son transportados libremente por el organismo y al llegar a las células cancerígenas son reducidos a Ru(II), generando un elevada concentración de la especie biológicamente activa en el sitio de acción. Por otra parte, hay crecientes evidencias de que el transporte hacia las células tumorales ocurre a través de la transferrina y, finalmente, el mecanismo de interacción de las especies de Ru(II) con el ADN es diferente al que ocurre con los complejos de Pt(II) [39].

Entre los complejos más interesantes hasta ahora estudiados debemos mencionar los complejos de imidazol que se muestran en la Fig. 8 y que han mostrado un amplio espectro de actividad frente a diversos tumores experimentales. El primero de ellos es particularmente eficiente en el tratamiento de cánceres colorectales [39, 40] y el segundo, conteniendo una molécula de dimetilsulfóxido (DMSO) coordinada por el átomo de azufre, se ha mostrado como particularmente efectivo en la minimización del crecimiento de micro-metástasis, a veces difíciles de detectar, luego de cirugías o radioterapias [40].

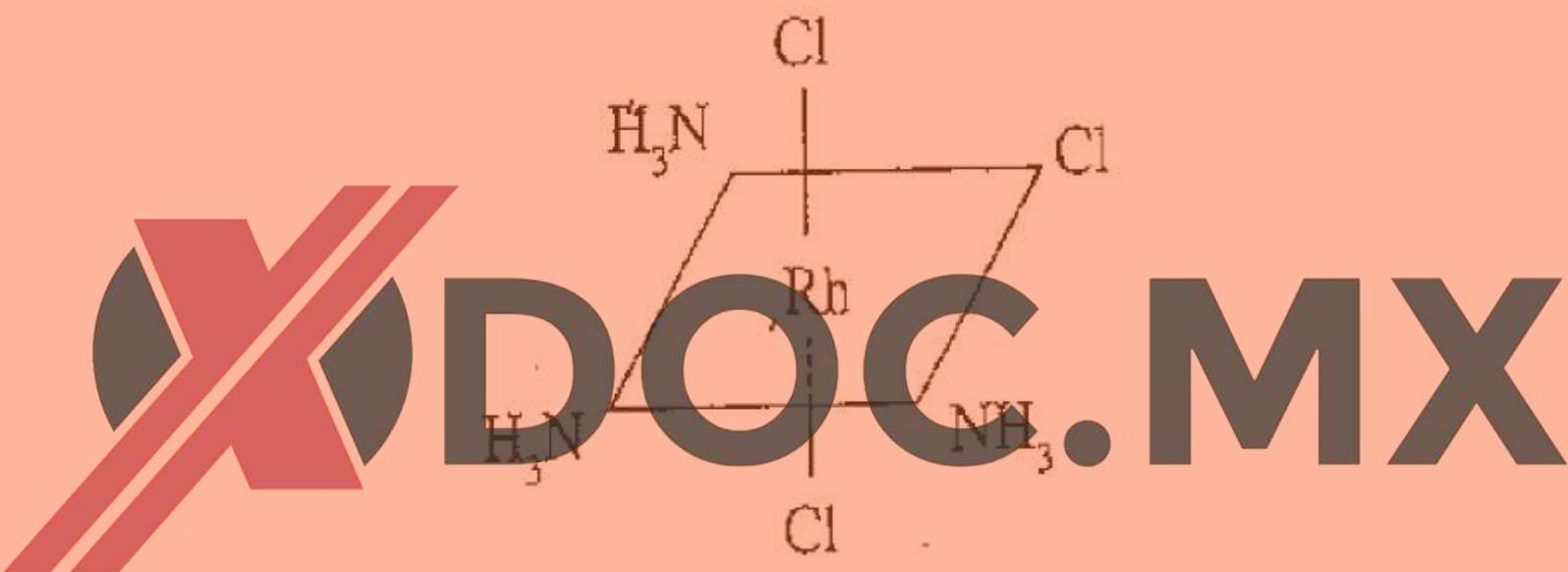


Fig. 7. Estructura del *mer*-[RhIII(NH3)3Cl3].

La actividad antitumoral del dicloruro de titanoceno fue reconocida inicialmente en 1979 y posteriormente también se ha reportado la actividad de varios otros metalocenos [16, 41]. Entre ellos, las especies con Ti y V (Fig. 9) son neutras mientras que algunas otras, conteniendo Mo, Nb y Re son catiónicas [41].

Otro complejo muy interesante de Ti(IV) que ha llamado la atención en años recientes es el llamado budotitano (*cis*-dietoxibis(1-fenilbutano-1,3-dionato)titanio(IV)) [42, 43], cuya estructura se muestra en la Fig. 10, y que fue el primer complejo metálico no-platínico en ser ensayado clínicamente. Este complejo ha mostrado una interesante actividad antitumoral y en particular una notable actividad en el tratamiento de cánceres de colon [16, 42, 43].

Otros metales de transición de los que se han obtenido complejos con variable grado de actividad antitumoral son el cobre, el vanadio y el oro. A este último nos referiremos en la **Secc. 2.** de este artículo. En el caso del Cu(II), el complejo bis(3,5-diisopropilsalicilato)cobre(II) es uno de los que más interesante actividad biológica ha demostrado ya que aparte de

bloquear diverso tipo de cánceres también tiene una fuerte actividad anticonvulsiva y posee propiedades antiinflamatorias y antiulcerosas [44, 45]. También algunos complejos de Cu(II) con tiosemicarbazonas han mostrado actividad antitumoral [44, 46]. En el caso del vanadio, aparte del ya mencionado dicloruro de vanadoceno, se ha encontrado que diversos peroxocomplejos de este metal presentan una interesante actividad antitumoral [47, 48] y se ha sugerido que sería muy valioso profundizar los estudios en torno a estos sistemas, ante todo porque se supone que su mecanismo de acción es marcadamente diferente al de otros metalofármacos antitumorales, habiéndose sugerido que el mismo ocurre a través de la formación de radicales libres y la consecuente actividad de los mismos [48, 49].

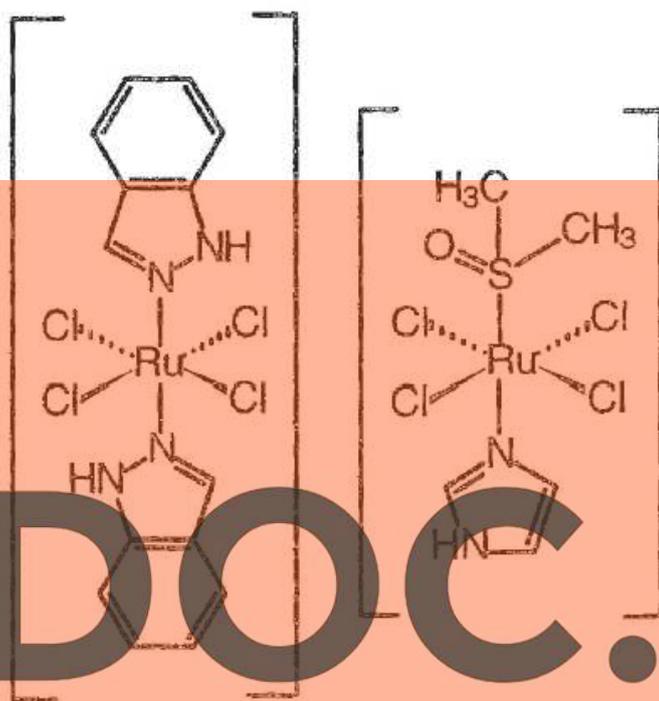


Fig. 8. Estructura del *trans*-[Ru(imidazol)2Cl4]<sup>-</sup> (izq.) y del *trans*-[Ru(DMSO)(imidazol)Cl4]<sup>-</sup> (der.).

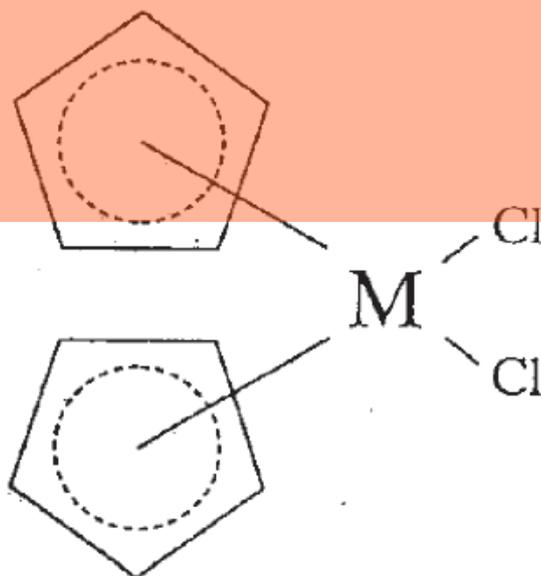


Fig. 9. Estructura de los dicloruros de metalloceno neutros (M = Ti, V).

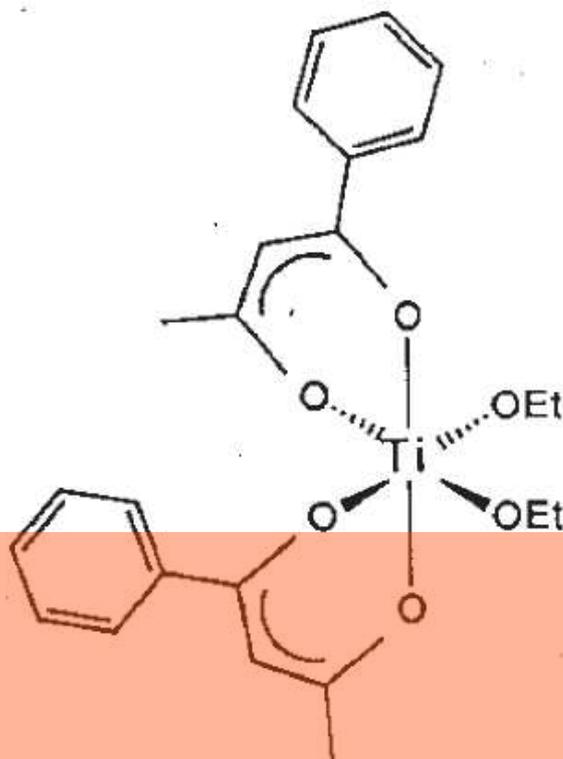


Fig. 10. Estructura del budotitano.

### 1.3. Complejos de elementos representativos

Entre los complejos derivados de elementos representativos del sistema periódico, los derivados del Ga(III) han resultado particularmente atractivos. Algunas sales simples de este elemento, como el nitrato o el cloruro se venían ensayando desde hace bastante tiempo, mostrando una moderada actividad frente a tumores localizados en tejidos blandos [40, 50, 51]. Actualmente el nitrato de galio ha quedado aprobado solamente para el tratamiento de hipercalcemias derivadas de cuadros tumorales [51, 52].

Desde el punto de vista químico el mayor impedimento para lograr una buena absorción intestinal del Ga(III) es su tendencia a la hidrólisis y por este motivo se inició la búsqueda de complejantes adecuados para estabilizar al catión y, simultáneamente facilitar la permeación de membranas. Esto llevó a la preparación y caracterización de diversos complejos de coordinación del galio. Dos de ellos, el *tris*(8-hidroxiquinolinato)galio(III), corrientemente denominado KP 46, y el *tris*(maltolato)galio(III), cuyas estructuras se muestran en la Fig. 11, ya han entrado en la etapa de evaluación clínica [50-53]. Ambos complejos mostraron una elevada biodisponibilidad en modelos animales, cuando se los administra oralmente y presentan *in vitro* una actividad antitumoral muy superior a la de las sales simples de Ga(III). En la fase I de estudios clínicos estos complejos mostraron muy baja toxicidad y el KP 46 muestra una cierta actividad en el caso de carcinomas renales. Este tipo de carcinomas generalmente son fuertemente quimio-resistentes, lo que hacen sumamente atractivo a este complejo para el eventual tratamiento de este tipo de cánceres [51, 52].

Como puede verse de la Fig. 6 ha habido también una gran actividad en torno a compuestos de estaño y plomo. Los estudios incluyeron desde sales simples a compuestos organometálicos de diverso grado de complejidad o aductos moleculares del tipo  $[R_2SnX_2L]$  con R = metilo, etilo, n-propilo, etc., X = ion haluro o SCN<sup>-</sup> y L = donador de O ó N, como por