



Facultad de Farmacia

Cisplatino y análogos.

Visión actual y perspectiva de futuro.

Laura Velázquez González



GRADO EN FARMACIA (FACULTAD DE FARMACIA)

TRABAJO FIN DE GRADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

CISPLATINO Y ANÁLOGOS.
VISIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVA DE FUTURO

LAURA VELÁZQUEZ GONZÁLEZ

TUTORA: INMACULADA FERNÁNDEZ

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN: FACULTAD DE FARMACIA (2-6 DE JULIO 2018)

RESUMEN

En este trabajo se presenta un resumen sobre la evolución, desarrollo de estructuras y actividad de diversos complejos metálicos con actividad anticancerosa. Desde que Rosenberg descubrió la actividad antitumoral del cisplatino en 1965 los complejos metálicos han jugado un papel fundamental en el desarrollo de nuevos medicamentos contra el cáncer. Los efectos secundarios indeseables causados por el cisplatino, unido a los efectos de resistencia observados han impulsado el desarrollo de nuevos complejos más efectivos y selectivos. La selección del metal, su estado de oxidación, la naturaleza de los ligandos y la geometría del sistema ofrecen una amplia gama de posibilidades a la hora de modular el mecanismo de acción de los nuevos complejos metálicos. Por una parte, se ha preparado y estudiado la actividad *in vitro* e *in vivo* de una gran cantidad de complejos basados en platino en los que se ha modificado la naturaleza de los ligandos, tanto aniónicos como neutros, introduciendo en algunos casos moléculas activas conjugadas a los nuevos ligandos.

Por otro lado, los estudios más recientes se basan en el desarrollo de nuevos complejos basados en metales diferentes al platino con objeto de disminuir la toxicidad y evitar los fenómenos de resistencia asociados al platino. Aunque muchos de ellos han proporcionado resultados muy prometedores, mostrando una importante actividad citotóxica, tan solo un número moderado han demostrado eficacia en modelos *in vivo*. En este trabajo de revisión nos hemos centrado en los complejos derivados de rutenio, cobre, oro, rodio e iridio, como ejemplos representativos que abren las posibilidades para el desarrollo de nuevos complejos metálicos anticancerosos basados en su acción sobre otras dianas terapéuticas diferentes al ADN.

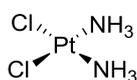
Palabras clave: cisplatino, análogos de cisplatino, agentes anticancerosos, citotoxicidad.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	5
3. METODOLOGÍA	5
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
4.1. Modificaciones en la naturaleza de los ligandos aniónicos de los complejos de Pt(II)	8
4.2. Modificaciones en la naturaleza de los ligandos neutros del complejo de Pt(II).....	13
4.2.1. Grupos amino como ligandos del complejo Pt(II)	14
4.2.2. Derivados de (R, R)-1,2-diaminociclohexano (DACH) como ligandos del complejo Pt(II).....	14
4.2.3. Aminas aromáticas como ligandos del complejo Pt (II)	17
4.2.4. Aminas alifáticas como ligandos del complejo de Pt(II).....	20
4.3. Moléculas activas como ligandos del complejo de Pt (II).	22
4.4. Modificaciones en la naturaleza del metal del complejo	25
4.4.1. Complejos de Rutenio.....	26
4.4.2. Complejos de Rodio e Iridio.	28
4.4.3. Complejos de Oro.	30
4.4.4. Complejos de Cobre.....	32
5.CONCLUSIONES.....	33
6.BIBLIOGRAFÍA	33

1.INTRODUCCIÓN

El cisplatino (CDDP, *cis*-diaminodicloroplatino(II)) (figura 1), aprobado para su uso clínico en 1978, es un agente alquilante que, junto con otros derivados de platino, puede considerarse como un medicamento imprescindible hoy día en quimioterapia. En concreto se trata de un complejo metálico de coordinación, en el que el átomo metálico central corresponde a platino(II) y se encuentra coordinado con dos ligandos aniónicos (Cl⁻, cloruro) y dos ligandos neutros (NH₃, amoníaco). El índice de coordinación del metal en este complejo es 4 y la geometría que adopta es planocuadrada. Es importante destacar que la estereoquímica de este compuesto juega un papel crucial en su acción terapéutica, ya que solo el isómero de configuración *cis* presenta actividad, siendo el isómero *trans* inactivo.



cisplatino

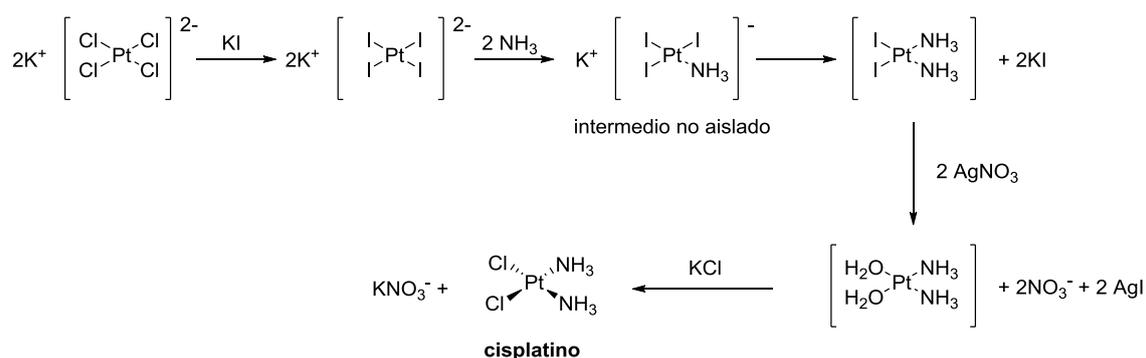
Figura 1. Estructura química del agente alquilante *cis*platino.

Conocido en un principio como “sal de Peyrone”, el cisplatino fue descrito por primera vez en 1845(Peyrone, 1845), aunque no sería hasta 1960cuando Barnett Rosenberg, van Camp et al., de la Universidad de Michigan, descubrieran que la electrolisis de un electrodo de platino era capaz de producir cisplatino, una sustancia que en principio se describió como antibacteriana frente a *E. coli* ya que bajo sus efectos, aunque esta bacteria era capaz de alcanzar hasta 300 veces su tamaño normal, quedaba inhibida su capacidad de división celular. Más tarde, los estudios de Rosenberg sobre el efecto del cisplatino en el sarcoma en ratas, supondría el punto de partida de la carrera médica de este compuesto como agente anticanceroso(Rosenberg et al., 1965).

Actualmente, el cisplatino se utiliza como principio activo en monoterapia o en terapia combinada y su uso se extiende al tratamiento del cáncer testicular, de ovario, carcinoma de vejiga y carcinoma de pulmón no microcítico o microcítico, todos ellos en estado metastásico o avanzado. También está indicado en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma cervical(Alderden et al., 2006).

La síntesis del cisplatino puede considerarse un clásico en la química inorgánica y consiste en la adición de dos ligandos NH₃ sobre tetracloro platinato de potasio(II)(K₂[PtCl₄]) (esquema 1). La

primera adición puede tener lugar sobre cualquiera de las cuatro posiciones equivalentes del átomo de platino, en cambio, debido al mayor efecto *trans* del átomo de cloro frente al grupo NH₃, la segunda adición se produce por sustitución en posición *trans* al átomo de cloro y, por lo tanto, en posición *cis* a la amina original. Teniendo en cuenta que el efecto *trans* de los ligandos haluro sigue el orden I->Br->Cl-, con objeto de asegurar la estereoselectividad de este proceso, la síntesis se lleva a cabo a través de [PtI₄]²⁻ obteniendo así únicamente el isómero *cis*, seguido de la conversión del PtI₂(NH₃)₂ en PtCl₂(NH₃)₂ (Alderden et al., 2006).



Esquema 1. Síntesis del cisplatino a partir de K₂[PtCl₄].

En cuanto a su mecanismo de acción, el cisplatino es capaz de provocar daños irreparables en el ADN, formando aductos que incluyen entrecruzamientos entre en el ADN, monoadductos y entrecruzamientos inter e intracatenarios. Estos aductos inhiben las ADN y ARN polimerasas, interfieren con la división celular y la muerte celular programada. La reactividad del cisplatino viene determinada por la concentración de iones Cl⁻ en el interior y exterior de la célula (Prufer et al., 2008).

En general, la acción de este fármaco comprende las siguientes etapas (Sherman y Lippard, 1987) (Bloemink y Reedijk, 1996) (Ohndorf et al., 1999):

1. Hidrólisis controlada de los ligandos aniónicos (Cl⁻) en el citoplasma.
2. Transporte del complejo catiónico al núcleo.
3. Unión específica a las bases nitrogenadas de guanina vecinales en la posición G-N7
4. Distorsión específica del ADN bloqueando la replicación y/o impidiendo la transcripción.

El cisplatino se administra por vía intravenosa en forma de disolución salina, una vez en el torrente sanguíneo, aproximadamente el 50% se une a proteínas séricas y se excreta directamente, el resto del fármaco se distribuye por diversos tejidos, donde, debido a la

relativamente alta concentración de iones Cl^- (100 mM) el cisplatino no se hidroliza, permaneciendo intacta su estructura y siendo un compuesto inactivo (figura 2).

Una vez que el fármaco atraviesa la membrana celular por difusión pasiva, ya en el interior de la célula, donde la concentración de iones Cl^- es menor (2-30 mM), se produce su hidrólisis dando lugar a complejos catiónicos activos que interactúan con el ADN. Esta especie diacuó $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$, es muy reactiva hacia los centros nucleofílicos de biomoléculas como son las purinas del ADN, debido a que el H_2O es mejor grupo saliente que el Cl^- (figura 2) (Sarmiento-Salinas et al., 2014) (Florea y Büsselberg, 2011).

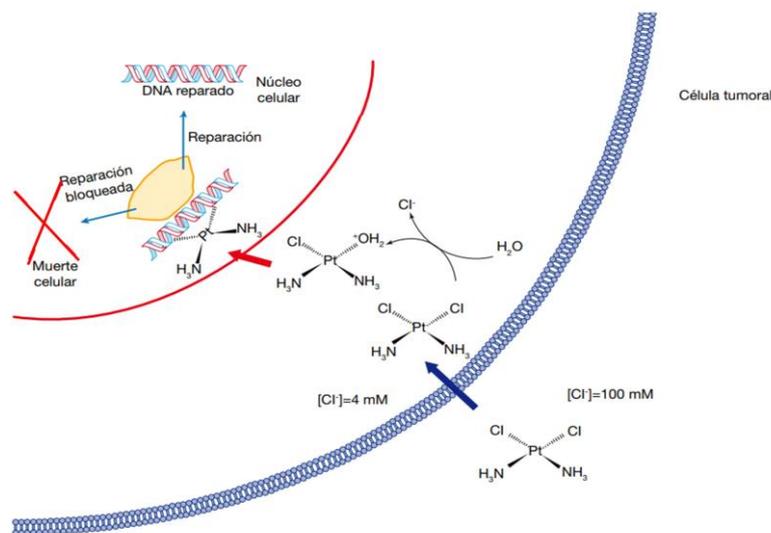


Figura 2. Mecanismo de acción del cisplatino

A pesar de la gran aceptación que tiene el cisplatino como anticanceroso, este agente citostático tiene una toxicidad superior a la que habitualmente se detecta en la quimioterapia antineoplásica (Florea y Büsselberg, 2011) (AEMPS cisplatino).

El cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa grave y también se han descrito casos graves de neuropatías que pueden ser irreversibles y manifestarse a través de parestesia, arreflexia y una pérdida propioceptiva y una sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora.

Por otro lado, se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m² de cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). Ocasionalmente puede aparecer disminución auditiva en los tonos normales de conversación.

Al igual que otros productos basados en platino, pueden darse reacciones de hipersensibilidad que aparecen en la mayoría de casos durante la perfusión y requieren una interrupción de la misma y un tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides). Se han descrito reacciones cruzadas, en ocasiones mortales, con todos los componentes de platino.

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas, clasificadas como frecuentes o muy frecuentes, descritas para el cisplatino (tabla 1)

Tabla 1. Reacciones adversas frecuentes o muy frecuentes detectadas en el tratamiento con cisplatino.

Tipo de trastorno	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neurotoxicidad
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia

Además de estos efectos adversos, otro inconveniente que presenta el tratamiento con cisplatino es la aparición de resistencias durante el tratamiento.

Las resistencias en los tratamientos antitumorales pueden ser intrínsecas, es decir, que el propio tumor es resistente antes de iniciar el tratamiento o, por el contrario, puede tratarse de

una resistencia adquirida, donde al inicio del tratamiento el medicamento es eficaz, pero a lo largo del tiempo esta eficacia terapéutica puede disminuir e incluso desaparecer.

Los mecanismos por los cuales se generan resistencias al cisplatino están mediados por un aumento de los niveles de glutatión, por una reducción de la acumulación de cisplatino en las células debido al flujo de salida a través del transportador canalicular multiespecífico de aniones, o bien por el aumento de los mecanismos de reparación del ADN por parte del cáncer (Stordal y Davey, 2007).

Por todo ello, a lo largo de los últimos años, y basados en la necesidad de encontrar terapias alternativas que, respetando la actividad del cisplatino puedan disminuir sus efectos adversos y evitar la aparición de resistencia, se han llevado a cabo diferentes modificaciones en su estructura, tanto en la naturaleza del ligando, como en la del grupo saliente, o en la del metal del complejo de cisplatino, dando lugar, por tanto, a multitud de análogos.

2.OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El cisplatino es un agente quimioterápico que se sigue utilizando en la actualidad para el tratamiento del cáncer a pesar de que presenta importantes efectos adversos que ensombrecen su efectividad. En este Trabajo Fin de Grado nos hemos propuesto recopilar las diferentes aproximaciones que se han llevado a cabo para el desarrollo de nuevos análogos del cisplatino que sean activos, más selectivos y que presenten menos efectos secundarios indeseables. Nos proponemos aportar una visión actualizada y profunda de los análogos del cisplatino que se han desarrollado como fruto de las modificaciones estructurales de sus ligandos (Cl^- y NH_3) y una perspectiva de las posibilidades que brinda la modificación de la naturaleza del metal. Nuestro objetivo incluye el estudio de los diferentes mecanismos de acción de estos nuevos derivados y la evaluación de las posibles mejoras. Por último, nos proponemos dar una visión general sobre las perspectivas futuras en relación con la utilización de derivados organometálicos como agentes anticancerosos.

3.METODOLOGÍA

Para la elaboración y redacción de este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos SciFinder, utilizando en concreto dos de las herramientas de búsqueda que ella nos ofrece:

1. Búsqueda por *References*: dentro de esta herramienta se utilizó en concreto la opción *Research Topic*. Los *topics* utilizados en la búsqueda fueron *i) synthesis of cisplatin,*

ii) new cisplatin analogues y iii) cisplatin anticancer activity.

En todos los casos sólo se seleccionaron las referencias encontradas que contenían el *topic* indicado dentro de la opción “as entered”.

2. Búsqueda por *Substances*: dentro de esta herramienta se ha utilizado la opción *Chemical Structure*, dibujando la estructura química del cisplatino en el editor de estructura (*Structure Editor*) y realizando la búsqueda “ExactStructure” (figura 3)

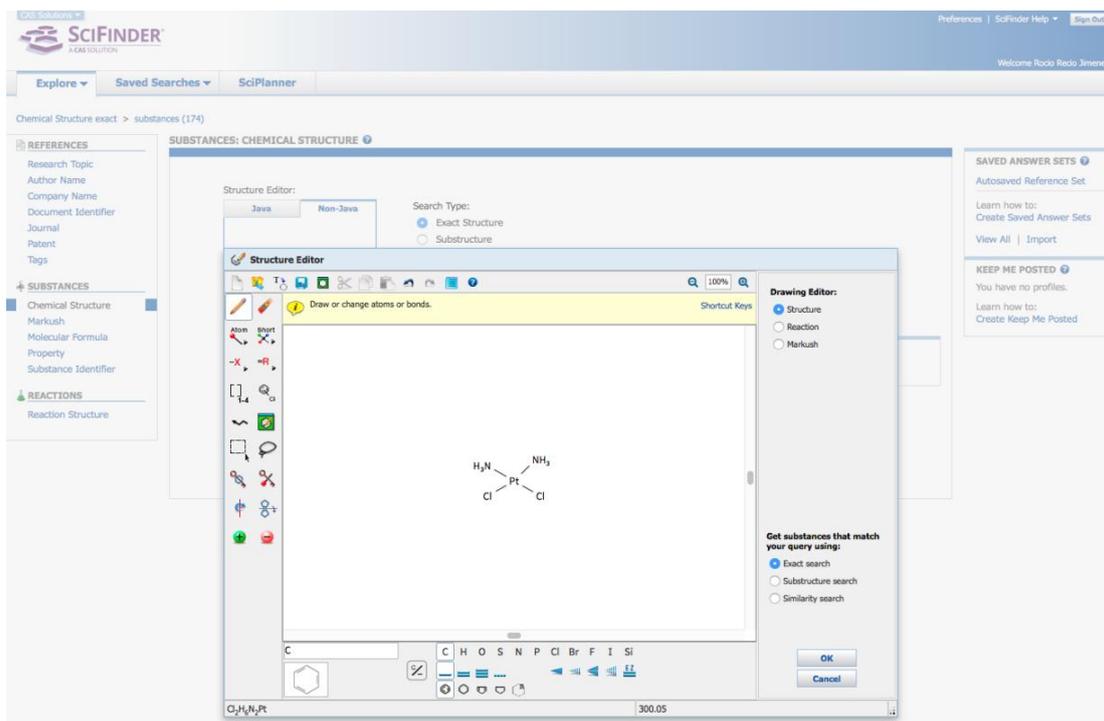


Figura 3. Búsqueda por *substances* del cisplatino (SciFinder).

En ambos casos, en primer lugar, se hizo una selección de los artículos por título, para después refinar la búsqueda por *document type*, seleccionando los *reviews*. En ningún caso se descartó un artículo por su fecha de publicación.

Por otra parte, también se consultó la base de datos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), donde se realizó una “búsqueda sencilla” de la palabra “cisplatino” dentro de la categoría “AEMPS-Medicamentos de uso humano”.

Por último, se hizo una búsqueda de la palabra “cisplatino” en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), con objeto de obtener la ficha técnica de este medicamento.

4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A pesar de que han sido más de 30 los complejos de platino que han entrado en ensayos clínicos después de que se comercializara el cisplatino en los años 70, de todos ellos, sólo el carboplatino y oxaliplatino (figura 5) han llegado a utilizarse como medicamentos a nivel mundial. Nedaplatino, lobaplatino y heptaplatino (figura 5) han recibido sólo su aprobación para uso clínico a nivel regional (Japón, China y Corea respectivamente)(Bai et al., 2017).

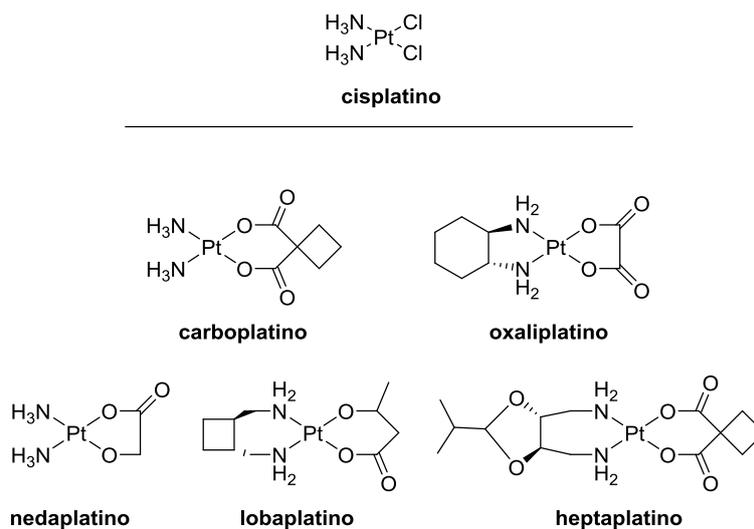


Figura 5. Análogos del cisplatino con aprobación para uso clínico.

Diversos estudios de relación estructura-actividad, han puesto de manifiesto que el farmacóforo de los complejos de platino se puede resumir a través de la fórmula $[\text{PtA}_2\text{X}_2]$, donde A_2 hace referencia a dos ligandos tipo amina mono o bidentados y X_2 se refiere a dos ligandos aniónicos mono o bidentados como grupos salientes(Bai et al., 2017).

Por tanto, en general, la estrategia de síntesis de nuevos análogos del cisplatino se basa en la modificación de (i) la naturaleza de los ligandos neutros, (ii) de los grupos aniónicos salientes, y, por último, (iii) del metal del complejo (figura 6). También podemos encontrar análogos híbridos donde ambos ligandos, neutros y aniónicos, han sido modificados, como sucede en el oxaliplatino, lobaplatino y heptaplatino.

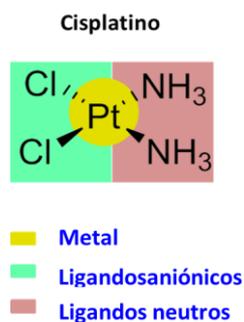


Figura 6. Puntos susceptibles de modificación en el cisplatino para la síntesis de análogos.

4.1. Modificaciones en la naturaleza de los ligandos aniónicos de los complejos de Pt(II)

El grupo saliente juega un papel importante en el diseño de fármacos de platino, ya que su naturaleza determina la toxicidad y los efectos secundarios de estos medicamentos debido a que pueden alterar la distribución *in vivo* del fármaco. Por otro lado, también pueden alterar la activación de la amina en aquellos casos en los que el grupo saliente tenga un efecto *trans* débil.

En general, los complejos con grupos salientes de carácter aniónico lábil, que se hidrolizan relativamente rápido, como es el caso del anión cloruro en el cisplatino, resultan ser mucho más tóxicos debido a que los intermedios de Pt reactivos interaccionan fácilmente con proteínas a través de los grupos tioles de las serinas pudiendo ocasionar efectos adversos severos.

Por el contrario, los complejos con grupos salientes aniónicos no lábiles, como el dicarboxilato, se hidrolizan lentamente y pueden dar lugar a dos situaciones diferentes:

1. Complejos de platino hidrosolubles, estables, con una vida media en sangre más prolongada y de menor toxicidad, ya que pueden excretarse de manera eficiente a través de los riñones. Pero la capacidad antitumoral de estos compuestos se ve claramente reducida.
2. Complejos de platino lipófilos, que son hidrolizados lentamente, se eliminan mucho más fácilmente de la sangre a través de la penetración tisular y, por tanto, desaparecen algunos de los efectos secundarios tóxicos típicos, derivados de la terapia basada en cisplatino relacionados con la excreción renal, tales como la nefrotoxicidad acumulativa grave.

En base a esto, se han llevado a cabo diferentes modificaciones que han dado lugar a un número elevado de análogos del cisplatino.

En concreto, la sustitución de los grupos salientes por 3-oxociclobutano-1,1-dicarboxilato en el complejo de carboplatino (**1**) y en su derivado (1*R*,2*R*)-diamino ciclohexano sustituido (**2**) (figura 7), condujo a nuevos análogos que mostraron efectos significativos como agentes anticancerígenos comparable al de los complejos originales. Estos compuestos presentaban una solubilidad y estabilidad en agua aceptable (Zhao et al., 2014). La introducción de un grupo carbonilo en el esqueleto de 1,1-ciclobutanodicarboxilato permite no sólo ajustar el balance hidrófobo/lipófilo de los compuestos, sino también incrementar su reactividad al tratarse de un grupo saliente más lábil.

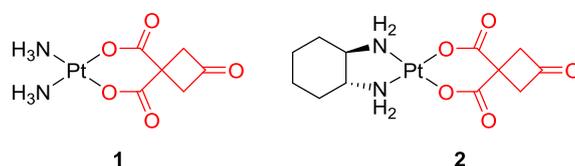


Figura 7. Análogos del carboplatino con un grupo saliente 3-oxociclobutano-1,1-dicarboxilato.

Con objeto de incrementar la actividad anticancerosa, Liu et al (Liu et al., 2015) sintetizaron complejos derivados de carboplatino introduciendo un grupo dicloroacetato en el resto de dicarboxilato (**3**) (figura 8). Este complejo presenta mayor solubilidad en agua y menor toxicidad que el carboplatino, aunque el efecto terapéutico resultó ser menor.

Este mismo grupo de investigación introdujo otras modificaciones a este análogo, obteniendo complejos mixtos NH₃/amina (**4y 5**) (figura 8) que, aunque menos hidrosolubles que los anteriores, su diseño pretendía superar la resistencia adquirida al cisplatino en ciertos tipos de cáncer, al mismo tiempo que disminuiría la toxicidad, obteniendo resultados positivos. (Liu et al., 2013).

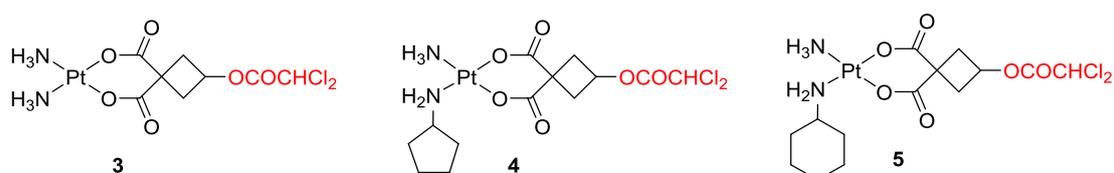


Figura 8. Análogos del carboplatino NH₃/NH₃ y NH₃/amina con un fragmento de 3-dicloroacetoxociclobutano-1,1-dicarboxilato como grupo saliente.

Por otro lado, se llevó a cabo la sustitución de los grupos cloruro por ácido oleanólico (AO) (**6**) y ácido ursodesoxicólico (AU) (**7**) (figura 9), lo que le confería al complejo una buena afinidad por el transportador de ácido biliar (Fang et al., 2016). La citotoxicidad *in vitro* de estos análogos resultó ser equiparable a la del cisplatino, oxaliplatino y carboplatino, aunque el derivado del ácido ursodesoxicólico resultó ser menos activo el análogo con ácido oleanólico.

La introducción de AO y AU en sustitución al oxalato en la estructura del oxaliplatino (**8** y **9** respectivamente) (figura 9) puso de manifiesto la importancia de los ligandos del complejo en cuanto a la citotoxicidad se refiere, ya que la actividad de estos derivados, donde los ligandos NH₃ del cisplatino también están sustituidos por (1*R*,2*R*)-diamino ciclohexano mostraron una actividad significativamente inferior. En general, estos resultados de citotoxicidad pueden atribuirse a que tanto el grupo NH₃ como el AU confieren mejores propiedades hidrófilas al complejo.

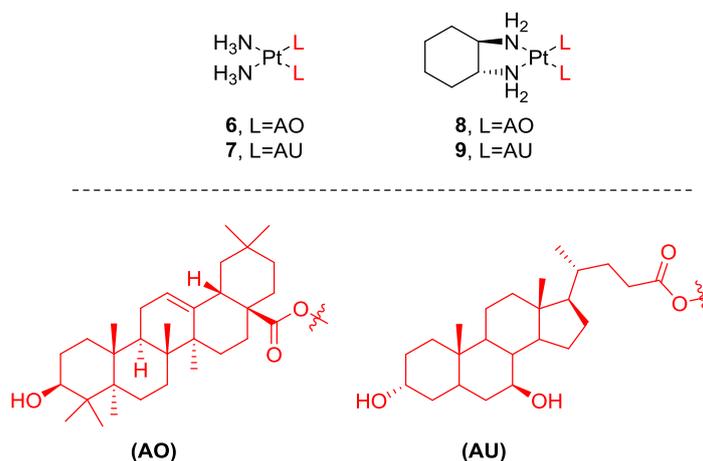


Figura 9. Análogos del cisplatino y oxaliplatino derivados de AO y AU.

El óxido nítrico (NO) juega un importante papel en diferentes funciones fisiológicas y fisiopatológicas en el organismo. Recientemente, se ha relacionado la presencia de NO con la inhibición de la viabilidad celular en determinados tipos de cáncer (Hirst y Robson, 2007) (Zhao et al., 2016), y en este sentido, Zhao et al. (Zhao et al., 2012) han llevado a cabo el diseño y la síntesis de una serie de complejos de platino donde se introducen como grupos salientes diferentes furoxanos como donadores o precursores de NO en las estructuras (**10-15**) (figura 10). Aunque estos análogos resultaron ser complejos estables con capacidad para formar aductos con el ADN, en ningún caso se obtuvo una actividad superior a la del cisplatino.

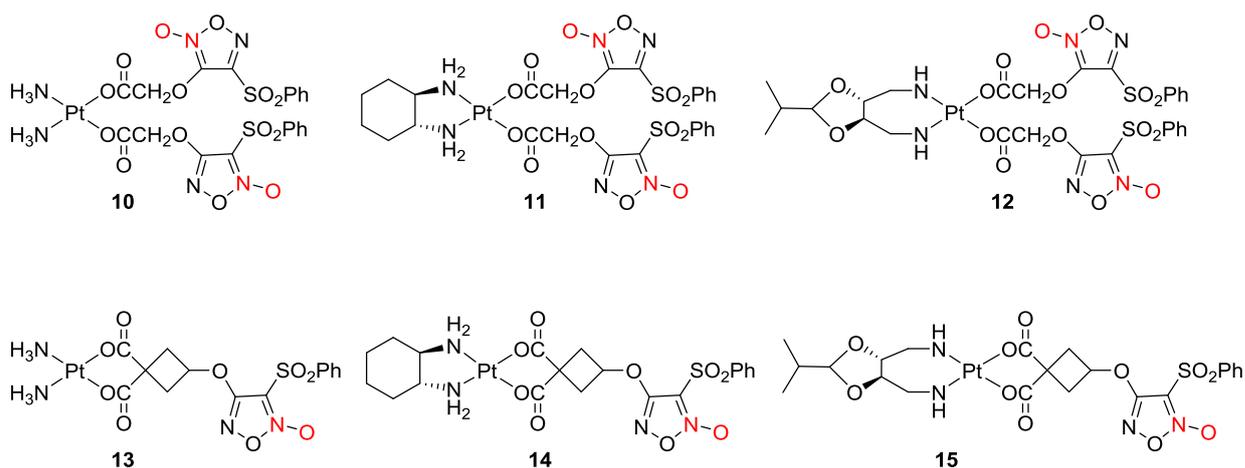


Figura 10. Análogos del cisplatino, oxaliplatino y heptaplatino con un grupo donador de NO.

Posteriormente, el grupo de Fang et al. (Fang et al., 2016), basándose en los estudios de Zhao, sintetizaron una serie de análogos del cisplatino y oxaliplatino donde incorporaron un híbrido donador de ácido oleanólico-NO como grupo saliente (**16** y **17**) (figura 11). Estos compuestos mostraron una citotoxicidad selectiva frente a carcinoma hepático, con una baja toxicidad en células normales hepáticas comparable a la de cisplatino y oxaliplatino. En este caso, como comentamos anteriormente, el ácido oleanólico confiere a la molécula una mayor afinidad hacia los transportadores de ácido biliar. Además, el complejo **16** (figura 11) es capaz de unirse de manera efectiva al receptor X farnesoide, permitiendo mantener la función normal de las células hepáticas.

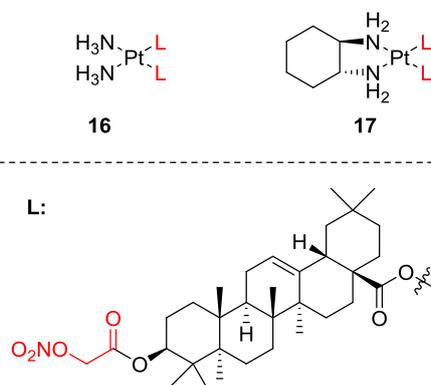


Figura 11. Análogos del cisplatino y oxaliplatino con un grupo donador de NO derivado del ácido oleanólico.

La fotoactivación selectiva de complejos de platino mediante irradiación de las células tumorales puede evitar la toxicidad del tratamiento al mismo tiempo que incrementa la eficacia anticancerosa (Brabec et al., 2012). Este fenómeno es lo que se conoce como terapia

fotodinámica, que puede aplicarse como alternativa al diseño de nuevos complejos de platino como una estrategia terapéutica no invasiva.

Para ello, se ha sintetizado un complejo de platino (II) ligado a curcumina como agente quimioterapéutico fotoactivo que puede ser activado por irradiación de luz visible (**18**) (figura 12)(Koushambi et al., 2015)(Raza et al., 2016).

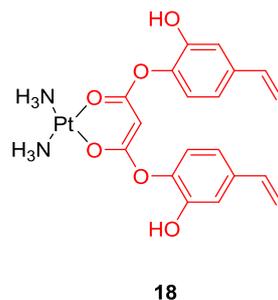


Figura 12. Complejo de Pt(II) fotoactivo con una molécula de curcumina como grupo saliente.

Otra de las estrategias que se ha seguido en el diseño de análogos del cisplatino, ha sido la coordinación de una molécula activa. Este es el caso de los anticancerosos belinostat (Parker et al., 2013), el péptido buforinIIb (Parker et al., 2016) y el ácido hidroxámico suberoilanilida (Brabec et al., 2012), que mediante conjugación con malonato, han sido introducidos como grupo saliente en el complejo de Pt(II) (**19,20y 21**)(figura 13).

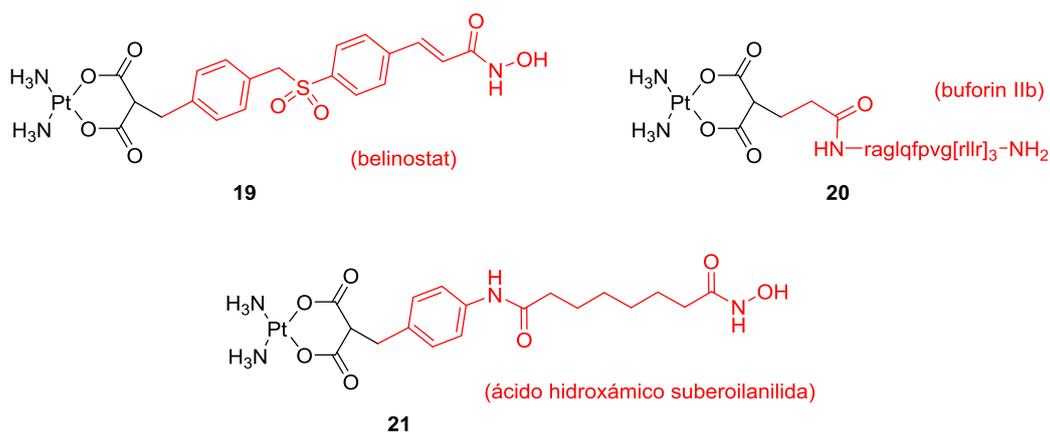


Figura 13. Complejos de Pt(II) conjugado con los anticancerosos belinostat (**19**), buforin IIb (**20**) y ácido hidroxámico suberoilanilida (**21**)

Aunque los tres análogos resultaron tener una actividad anticancerosa considerable, tan sólo el complejo **20** mostró una citotoxicidad *in vitro* importante frente al carcinoma de ovario humano resistente a cisplatino.

Otra de las moléculas que han sido utilizadas en la conjugación con Pt, es el diclofenaco (**22**) (figura 14). Este antiinflamatorio no esteroideo ha sido utilizado como grupo saliente en los complejos de platino (Intini et al., 2017), resultando ser más efectivo que el propio cisplatino.

Este incremento de actividad puede explicarse debido a la mayor lipofilia que el ligando confiere al complejo, lo que facilita significativamente su asociación celular, provocando una mayor citotoxicidad.

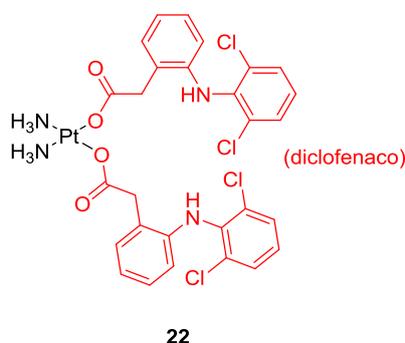


Figura 14. Análogo del cisplatino con dos unidades de diclofenaco como grupos salientes.

4.2. Modificaciones en la naturaleza de los ligandos neutros del complejo de Pt(II)

La modificación de la naturaleza de los ligandos del complejo de Pt(II) es una de las modificaciones más directas que se pueden llevar a cabo para encontrar nuevos derivados del cisplatino, aunque hay que tener en cuenta que en general se utiliza el nitrógeno como elemento de coordinación, ya que el nitrógeno es un buen átomo donador y los enlaces N-Pt proporcionan una elevada estabilidad termodinámica. Dicha estabilidad se conserva incluso durante la formación de los aductos que forma el complejo con el ADN, lo que se traduce en una mejor unión al ADN y por tanto una mayor acción terapéutica (Fanelli et al., 2016).

En este sentido, entre los complejos de Pt(II) donde el metal se encuentra coordinado con nitrógenos, podemos encontrar grupos amino, derivados de 1,2-diaminociclohexano, aminas aromáticas y alifáticas como ligandos.

4.2.1. Grupos amino como ligandos del complejo Pt(II)

Con la intención de ampliar la diversidad estructural de los complejos de platino, Zhao et al. diseñaron dos nuevos análogos del carboplatino (**23** y **24**) (figura 15) donde no se respetaba la simetría en los ligandos del complejo (Zhao et al., 2014). Ambos compuestos mostraron capacidad para interactuar con el ADN, siendo el derivado de ciclopentilamina (**23**) más potente que el oxaliplatino en la mayoría de las líneas tumorales testadas.

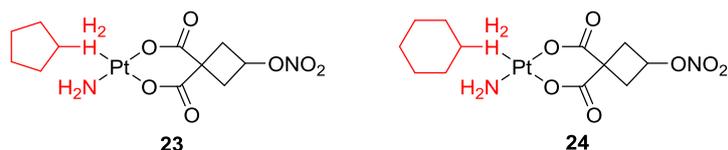


Figura 15. Análogos asimétricos del cisplatino con dos grupos amino como ligandos.

Por otro lado, el grupo de Nieto (Nieto et al., 2012) (Nieto et al., 2015) desarrolló un nuevo complejo basado en dos ligandos de 2-(ferrocenil)etilamina (**25**) (figura 16), que presenta un mecanismo de acción diferente al del cisplatino, que no afecta principalmente al ciclo celular y del que se obtuvieron valores de IC_{50} frente a todos los tumores sólido humanos ensayados del orden de 1,7-2,3 μ M, y por lo tanto con una actividad en algunos casos significativamente superior al cisplatino, que presenta una IC_{50} superior (1,9-26 μ M).

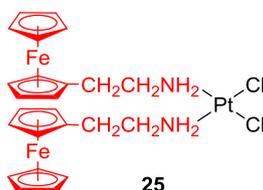


Figura 16. Análogo del cisplatino con dos grupos 2-(ferrocenil)etilamino como ligandos.

4.2.2. Derivados de (*R, R*)-1,2-diaminociclohexano (DACH) como ligandos del complejo Pt(II)

Tras el éxito del oxaliplatino como anticanceroso en tumores resistentes al cisplatino y en cáncer en fase de metástasis, se han desarrollado toda una serie de análogos basados en la idea de que la unidad [Pt(1*R*,2*R*-DACH)] es la responsable de la mejora en la actividad terapéutica.

En este sentido, se han sintetizado complejos de Pt(II) con un anillo de ciclobutilo como sustituyente en uno de los grupos amino de los ligandos, realizando al mismo tiempo

pequeñas modificaciones en los ligandos que actúan como grupos salientes con objeto de mejorar el balance hidrófobo/hidrófilo del fármaco (**26-29**) (figura 17)(Xu et al., 2015).

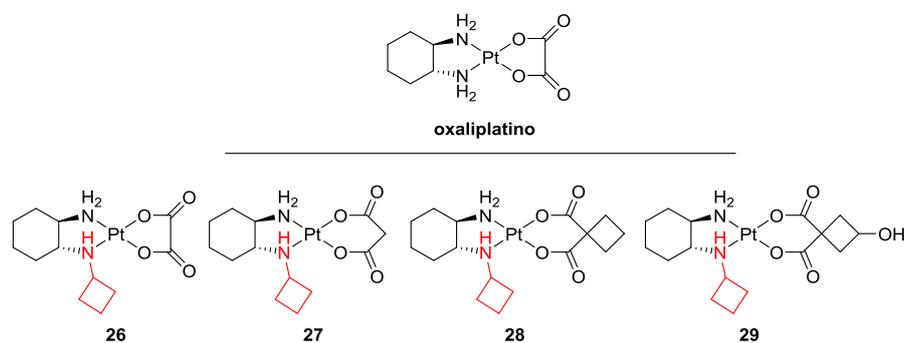


Figura 17. Ciclobutilamino derivados análogos del oxaliplatino con diferentes carboxilatos bidentados como grupo saliente.

Todos estos derivados mostraron capacidad anticancerosa frente a diferentes líneas tumorales humanas, destacando el compuesto **28** que resultó ser 3,6 y 6 veces más potente *in vitro* que el cisplatino y oxaliplatino, respectivamente, frente a cáncer de mama.

Por otro lado, el análogo **29** fue muy activo frente a líneas tumorales humanas de pulmón y colon, con una IC₅₀ del orden de 3,5 y 0,9 μ M respectivamente. Gracias a la inclusión de un grupo 3-hidroxiciclobutil-1,1-dicarboxilato como grupo saliente, este derivado **29** presentó el balance hidrófobo/hidrófilo óptimo. En esta modificación se basa el diseño de toda una serie de análogos del oxaliplatino donde en uno de los grupos amino de los ligandos del complejo se ha introducido un grupo alcano cíclico o de cadena lineal abierta o ramificada como sustituyente (**30-36**) (figura 18) (Fang et al., 2013).

De todos estos complejos sintetizados, el derivado **33** presentó una mayor actividad anticancerosa respecto del carboplatino y oxaliplatino frente a líneas tumorales de pulmón y mama.

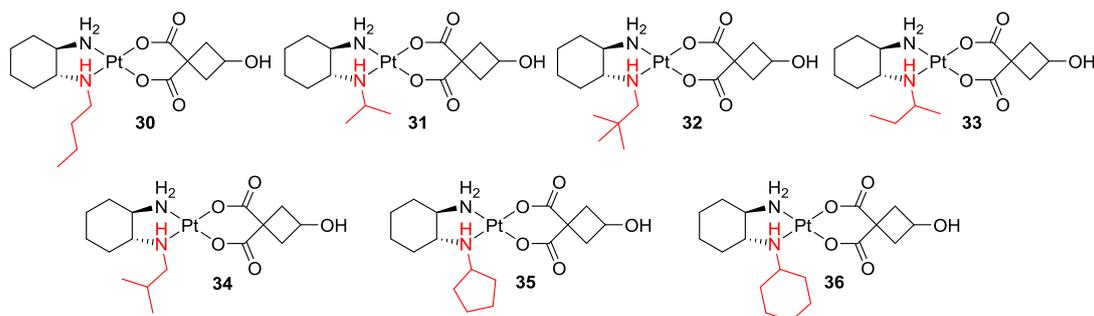


Figura 18. Análogos del oxaliplatino con un grupo alquil amino como ligando.

La sustitución del grupo hidroxilo en el anillo de ciclobutano por un grupo nitrato $-\text{ONO}_2$ dio lugar a una nueva serie de análogos del oxaliplatino (**37-45**) (figura 19)(Zhao et al., 2014), destacando los complejos **38**, **40**, **42** y **44**, por su mayor citotoxicidad frente a líneas cancerosas de pulmón y colon.

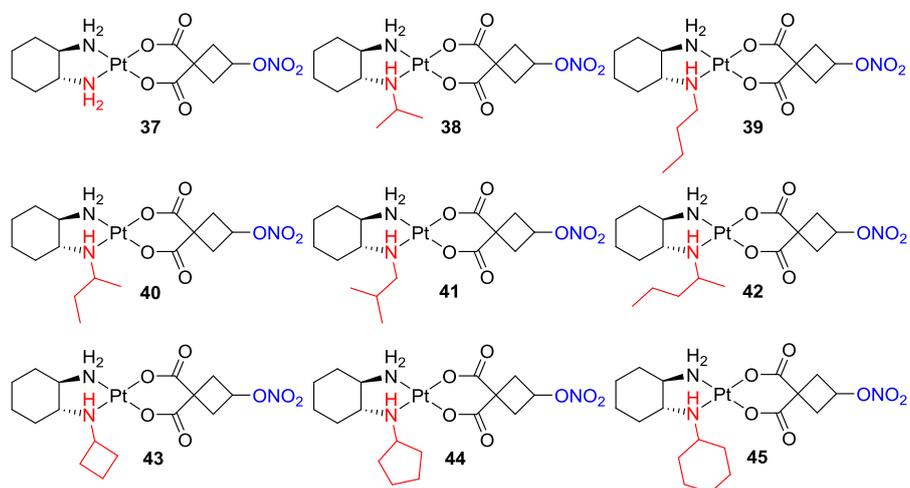


Figura 19. Análogos del oxaliplatino con grupos alquil amino como ligandos y un grupo nitrato en el anillo de ciclobutano del grupo saliente.

La sustitución del grupo nitrato por un acetato en el derivado **37** (figura 20), condujo a un complejo **46** con una mayor actividad anticancerosa *in vitro* que el carboplatino, frente a seis tipos diferentes de líneas tumorales, mostrando además una menor toxicidad que el oxaliplatino(Weiping et al., 2013).

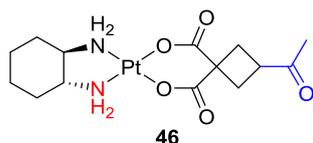


Figura 20. Análogo del oxaliplatino con un grupo acetato como sustituyente en el anillo de ciclobutano del grupo saliente.

Por último, en 2016 el grupo de Avaji introdujo la nanomedicina aplicada a la teranóstica en el diseño de complejos de Pt(II) con un grupo derivado de DACH como ligando neutro, y un polímero biocompatible de tipo polifosfaceno como grupo saliente (**47**) (figura 21)(Avaji et al., 2016). Su buena biodisponibilidad, junto con una alta eficacia antitumoral y baja toxicidad han hecho que este complejo de Pt(II) sea un firme candidato como agente teranóstico.

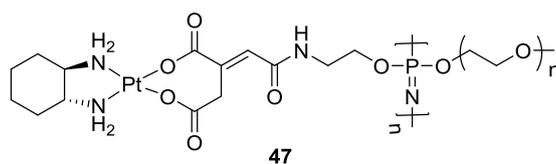


Figura 21. Análogo del oxaliplatino con un polímero biocompatible como grupo saliente.

4.2.3. Aminas aromáticas como ligandos del complejo Pt (II)

Las aminas aromáticas han sido ampliamente utilizadas en química debido a que forman parte de un gran número de agroquímicos, fármacos y biomoléculas (Raynaud et al., 1997) (Tomé et al., 2013).

La superficie de los anillos aromáticos de estas aminas puede dar lugar a interacciones fuertes con los pares de bases del ADN, facilitando así la intercalación del complejo de platino en la doble hélice de ADN de las células tumorales (Lee et al., 1992). Además, estas aminas también pueden incrementar la selectividad del complejo y debilitar la interacción con los grupos tiol de las biomoléculas transportadoras, disminuyendo de este modo los mecanismos de inactivación de los complejos de Pt(II) (Beale et al., 2003). Por ejemplo, la inclusión de derivados halogenados del 7-azaindol como ligandos en complejos de carboplatino (48-56) (figura 22) ha conseguido un aumento de la citotoxicidad *in vitro* frente a diferentes líneas celulares cancerosas, en comparación con el carboplatino de referencia. Cabe destacar que la irradiación aumenta la capacidad de unión al ADN de estos complejos (Štarha et al., 2015). De todos ellos, los derivados 54-56 resultaron ser más activos *in vitro* que el propio cisplatino, siendo incluso eficaces en líneas cancerosas resistentes a cisplatino (Štarha et al., 2016).

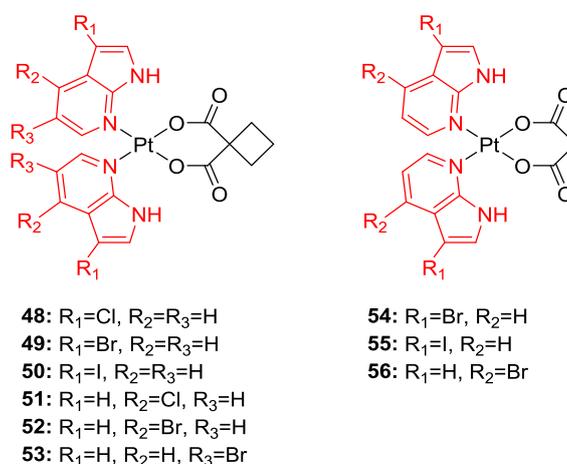


Figura 22. Análogos del carboplatino con grupos 7-azaindol halogenados como ligandos.

Otro complejo de Pt(II) que también ha demostrado eficacia y selectividad en líneas tumorales resistentes a cisplatino es el derivado **57**(figura 23), donde uno de los ligandos NH₃ ha sido sustituido por un grupo 1-metil-7-azaindol(Pracharova et al. 2015).

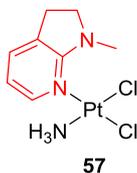


Figura 23. Análogos del cisplatino con un grupo 1-metil-7-azaindol como ligando.

Los oxadiazoles han sido ampliamente estudiados por sus propiedades químicas y farmacológicas en diferentes programas de búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de la inflamación, cáncer e infección. En este sentido, Rubino et al. prepararon un complejo de platino basado en un derivado de oxadiazol como ligando (**58**) (figura 24). La actividad anticancerosa de este análogo del cisplatino puede ser atribuida tanto a la longitud de la cadena perfluoroalquílica como a la geometría del complejo de Pt(II).

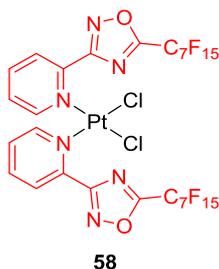


Figura 24. Análogo del cisplatino con dos grupos derivados de oxadiazol como ligandos.

Con objeto de incrementar la lipofilia de los complejos de Pt(II), se han utilizado también derivados de piridina como ligandos (**59y 60**) (figura 25). Estos compuestos inhiben la proliferación celular mediante apoptosis, dando resultados similares al cisplatino en cáncer de mama hormonodependiente(Villagran et al., 2014).

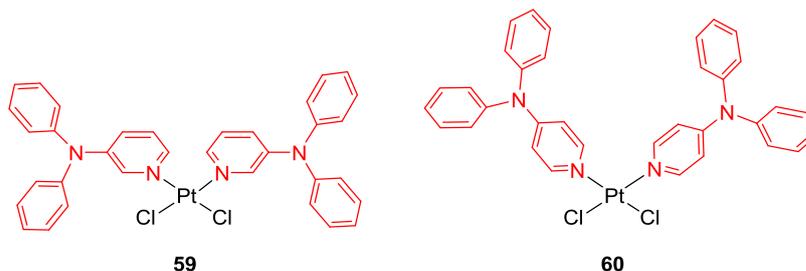
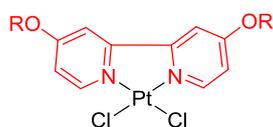


Figura 24. Análogos del cisplatino con dos grupos derivados de piridina como ligandos neutros.

Otros análogos derivados de piridina son los desarrollados por Spangelo et al (Vo et al., 2012). En este caso, se trata de complejos de Pt(II) que contienen un derivado de 2,2'-bipiridilo como ligando, diferentemente sustituidos en posición 4 del anillo de piridina con grupos alcoxilo (**61-67**) (figura 25). Los ensayos anticancerosos *in vitro* llevados a cabo con estos complejos pusieron de manifiesto que la actividad antiproliferativa era superior a la del cisplatino y que, además, estaba directamente relacionada con la longitud de la cadena del grupo alcoxilo, observándose un máximo de actividad en los complejos con una cadena de 4-5 átomos de carbono, que disminuye con la longitud de la misma.



- 61: R=CH₃
- 62: R=CH₂CH₃
- 63: R=(CH₂)₂CH₃
- 64: R=(CH₂)₃CH₃
- 65: R=(CH₂)₄CH₃
- 66: R=(CH₂)₅CH₃
- 67: R=(CH₂)₇CH₃

Figura 25. Análogos del cisplatino derivados de 2,2'-bipiridilo diferentemente sustituidos.

Recientemente, el grupo de Zhang ha diseñado y sintetizado un nuevo análogo del cisplatino con propiedades de absorción de fotones, muy estable frente a la irradiación (**68**) (figura 26)(Zhang et al., 2015). Este complejo no sólo ha presentado mejor citotoxicidad que el cisplatino frente a 3 líneas celulares cancerosas, sino que además es capaz de dirigirse de manera selectiva a los lisosomas, directamente implicados en el desencadenamiento de la apoptosis celular.

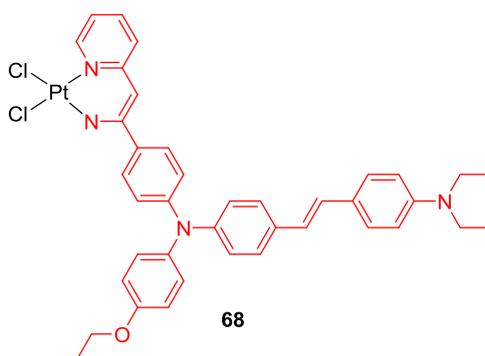


Figura 26. Análogo del cisplatino con propiedades de absorción de fotones.

4.2.4. Aminas alifáticas como ligandos del complejo de Pt(II)

Junto con las aminas mencionadas en el apartado anterior, hay otra serie de aminas alifáticas que han sido utilizadas como ligando en complejos de Pt(II) con el objetivo de obtener nuevos análogos al cisplatino más seguros y eficaces, como es el caso del oxaliplatino, lobaplatino y heptaplatino (figura 6, apartado 4).

A este grupo corresponden los complejos sintetizados en el grupo de Jagodinsky, donde se ha utilizado un 1,2-etilendiamino derivado como ligando N-donador, unido a un fluoróforo (**69** y **70**) (figura 27)(Jagodinsky et al., 2015). Estos análogos han sido capaces de provocar daño en el ADN de células tumorales resistentes a cisplatino.

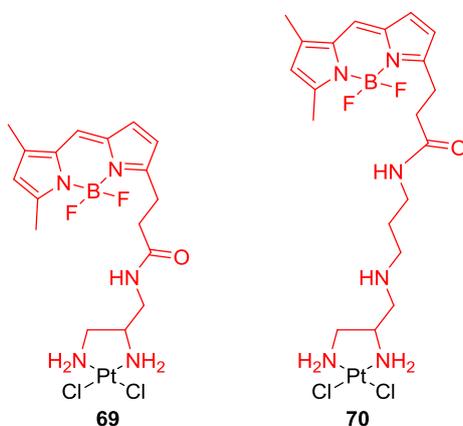


Figura 27. Análogo del cisplatino con un ligando de tipo diamina unido a un fluoróforo.

Con objeto de evitar los efectos secundarios de los análogos del cisplatino de bajo peso molecular, Karim et al. han diseñado una serie de complejos de Pt(II) poliméricos(Stenzel et al., 2013).En concreto, se ha utilizado una combinación de metacrilato de 3-(trimetilsilil)-2-propinilo (TMSPMA) como unión directa al ligando del complejo de platino y metacrilato de poli(etilenglicol)metil éter (OEGMEMA) como parte hidrosoluble de la matriz polimérica (**71-73**) (figura 28). Gracias al efecto de la multivalencia, estos derivados tienen una alta afinidad *in vitro* por el ADN, mostrando además un perfil bajo de toxicidad, en especial el derivado **72**.

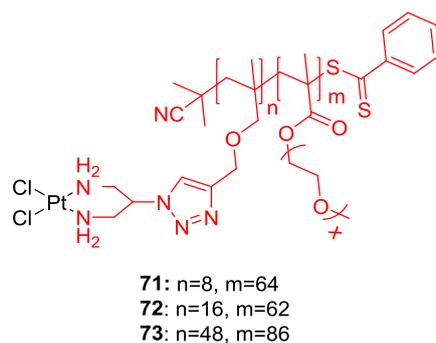


Figura 28. Análogos del cisplatino con estructura polimérica.

Por otro lado, también se ha llevado a cabo la síntesis de nuevos complejos de Pt(II) quirales, donde el ligando corresponde a una alquildiamina estereoméricamente pura (**74-78**) (figura 29). Todos estos complejos presentaron buena afinidad por el ADN con similar actividad, independiente de la configuración del ligando.

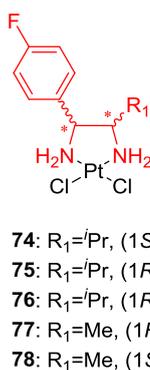


Figura 29. Análogos del cisplatino quirales.

Por último, otra de las aproximaciones utilizadas para incrementar la citotoxicidad de los complejos de platino, implica el uso de un grupo fuertemente atractor de electrones como es el 1,2-diamino-4-fluoro-5-(4-metil-1-piperazinil)benceno como ligando (**79**) (figura 30)(Abu-Safieh et al., 2016). En comparación con el cisplatino, este análogo demostró ser más activo *in vitro* frente a leucemia y varias líneas cancerosas de mama.

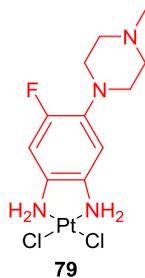


Figura 30. Análogo del cisplatino con un grupo atrayente de electrones como ligando.

4.3. Moléculas activas como ligandos del complejo de Pt (II).

Otra de las estrategias seguidas en la búsqueda de nuevos análogos del cisplatino, se basa en la “terapia combinada”. Para ello, se han introducido moléculas activas como ligandos en el complejo del cisplatino, ya sea porque poseen algún tipo de actividad terapéutica o porque son capaces de dirigir de manera selectiva al complejo hacia un órgano específico, con el fin de mejorar no sólo la actividad sino también la selectividad del fármaco, disminuyendo de este modo los posibles efectos secundarios que puedan derivarse de su administración.

Como ejemplo de esta aproximación destaca el uso de las citoquinas, un tipo de fitohormonas capaces de promover la división celular en plantas. Dentro de este grupo, algunos derivados artificiales de la bencilaminopurina, que actúan como inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, involucrada en la regulación del correcto desarrollo del ciclo celular, han demostrado además tener actividad anticancerosa frente a diversas líneas celulares. Por este motivo, una de las estrategias utilizadas para la síntesis de nuevos análogos del cisplatino se ha basado, precisamente, en la utilización de inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina como ligando del complejo de Pt(II) (**80-82**) (figura 31)(Liskova et al., 2012)(Novakova et al., 2014)(Maldonado-Rojas et al., 2015). Todos estos complejos mostraron una actividad *in vitro* superior al cisplatino frente a carcinoma humano de ovario resistente y no resistente a cisplatino, especialmente los derivados **81** y **82**.

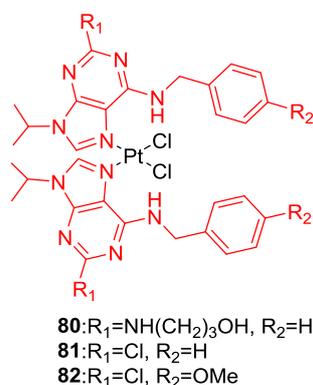


Figura 31. Análogos del cisplatino con un derivado bencilaminopurínico, inhibidor de quinasa dependiente de ciclina, como ligando.

Dentro del grupo de las citoquinas, la kinetina juega un papel importante en diversos procesos fisiológicos. Es capaz de neutralizar radicales libres, estimular la liberación de calcio e intervenir en la expresión génica. En este sentido, Radka et al. utilizaron derivados de esta hormona di y trisustituídos como ligandos para preparar nuevos complejos de Pt(II) análogos al cisplatino y al oxalplatino (**83-86**) (figura 32)(Křikavová et al., 2015).

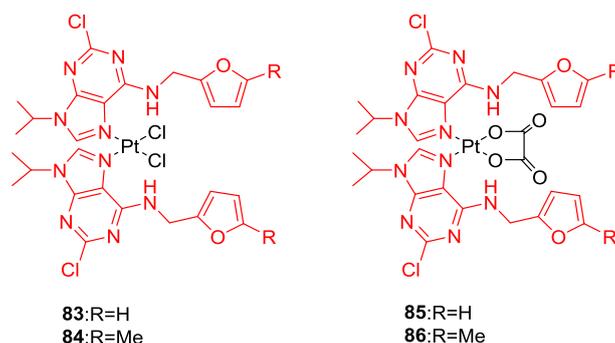


Figura 32. Análogos del cisplatino y del oxaloplatinato con un grupo derivado de kinetina como ligando del complejo.

Por otro lado, los bifosfonatos no sólo pueden ser utilizados como vectores de dirección hacia el tejido óseo, sino que tienen una importante capacidad de inhibición de la resorción ósea osteoclástica además de actividad anticancerosa. Por tanto, se ha utilizado este tipo de compuestos como ligando en complejos de Pt(II), en concreto *N, N'*-di(bifosfonato)etilendiamino derivados, para dar lugar a nuevos análogos (**87-92**) (figura 33). Desafortunadamente estos derivados no han superado la actividad anticancerosa del cisplatino (Sun et al., 2017).

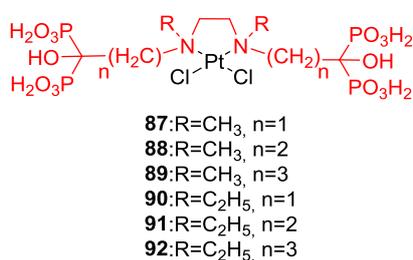


Figura 33. Análogos del cisplatino con un grupo derivado de *N, N'*-di(bifosfonato)etilendiamina como ligando del complejo.

Al igual que en el caso de los análogos del cisplatino con modificaciones en los grupos cloruro se utilizaron moléculas de diclofenaco como grupo saliente, tal y como se ha comentado en el apartado 4.1, también en este caso, se ha utilizado la misma estrategia para preparar nuevos complejos con este antiinflamatorio como ligando (**93**) (figura 34) (Intini et al., 2017). Cabe destacar que sólo se ha sustituido uno de los grupos amino por una molécula de diclofenaco y que, en esta ocasión, el resultado en cuanto a la actividad anticancerosa se refiere, fueron peores en comparación con el cisplatino y con su análogo **22** (figura 14, apartado 4.1)

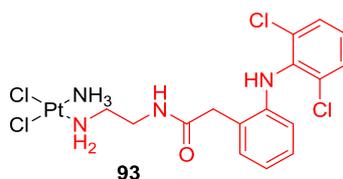


Figura 34. Análogo del cisplatino con una unidad de diclofenaco como ligando.

La podofilotoxina, es un medicamento extraído de las raíces y rizomas de las especies de *Podophyllum*. Se comercializa bajo los nombres de Condyllox (gel) y Wartec (solución o crema) y se emplea en el tratamiento tópico de condilomas acuminados o verrugas genitales causadas por algunos tipos de los virus del papiloma humano (Xu y Tian, 2009). En 2013, Liu et al. llevaron a cabo la síntesis y el estudio de una serie de análogos del cisplatino con derivados de podofilotoxina como ligando (**94-96**), donde únicamente el derivado **95** (figura 35) dio buenos resultados, mostrando una citotoxicidad de hasta 50 veces superior a la del cisplatino (Liu et al., 2013).

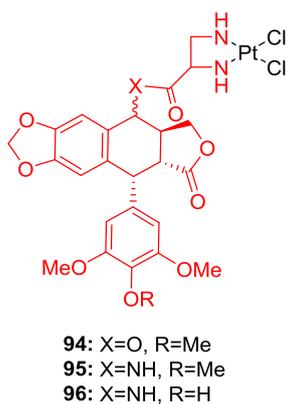


Figura 35. Análogos del cisplatino con derivados de podofilotoxina como ligando.

Con objeto de dirigir de manera selectiva a los complejos de platino hacia el cáncer de próstata, Fortin et al. diseñaron nuevas moléculas utilizando una combinación de *17b*-acetil-testosterona y aminoácidos como ligandos en los análogos del cisplatino (**97-100**) (figura 36) (Fortin et al., 2013).

De todos ellos, los complejos en los que se incluyó un anillo de piridina (**97** y **98**) o tiazol (**100**) resultaron ser los más eficaces, con actividades anticancerosas significativamente superiores a la del cisplatino en células de carcinoma de próstata.

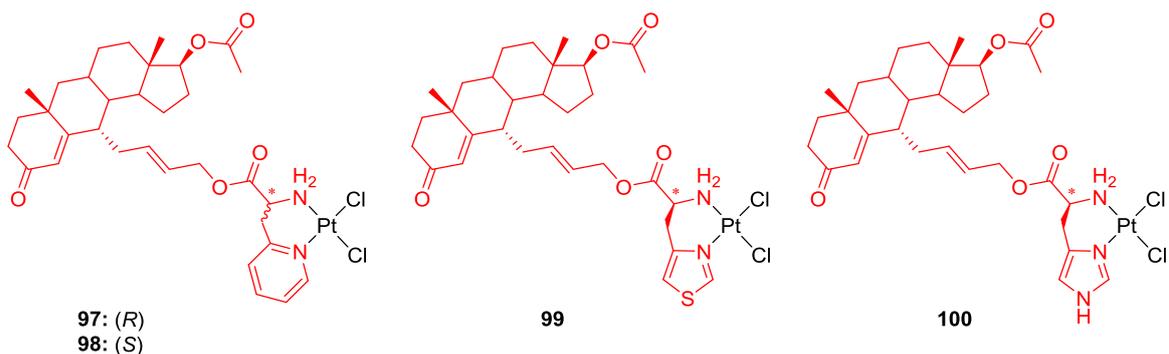


Figura 36. Análogos del cisplatino con derivados de una combinación de testosterona-aminoácido como ligando.

Por otro lado, también se han utilizado como ligandos moléculas activas que se dirigen de manera selectiva a la mitocondria en los complejos de Pt(II). Aunque el único análogo de este tipo sintetizado (**101**) (figura 37) resultó ser menos activo que el cisplatino (Wisnovsky et al., 2013), se comprobó que producía muerte celular por apoptosis, sin provocar ningún daño directamente en el ADN. Estos resultados evidencian que las mitocondrias podrían ser utilizadas como dianas terapéuticas en la lucha contra el cáncer.

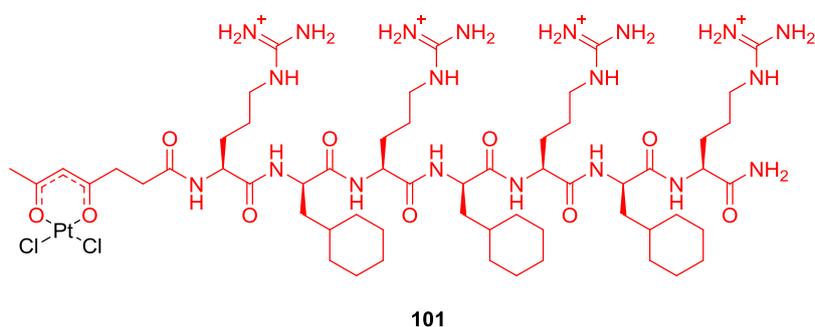


Figura 37. Análogo del cisplatino con una molécula selectiva de mitocondrias como ligando.

4.4. Modificaciones en la naturaleza del metal del complejo

Teniendo en cuenta los problemas asociados a la utilización de complejos de Pt(II) como agentes anticancerosos (falta de generalidad, aparición de fenómenos de resistencia y efectos secundarios como náuseas y toxicidad renal, entre otros), una parte de la investigación en este campo se ha centrado en la búsqueda de nuevos derivados organometálicos como agentes terapéuticos con diferentes mecanismos de acción y dianas terapéuticas, que permitan disminuir los efectos secundarios del cisplatino y análogos. Los complejos de metales de transición diferentes al Pt(II), en principio pueden presentar una actividad anticancerosa y

toxicidad significativamente diferente ya que deben tener reactividades químicas, velocidades de hidrólisis y mecanismos de acción diferentes.

Por lo tanto, el mecanismo de acción de los derivados organometálicos estará influenciado por el metal seleccionado, su estado de oxidación, el tipo y números de ligandos coordinados y la geometría del correspondiente complejo de coordinación.

En general, se han utilizado diferentes metales de transición, rutenio, iridio, oro, paladio, titanio y cobre, entre otros, dando lugar a complejos metálicos de diferente geometría, y a continuación describiremos algunos de los más significativos.

4.4.1. Complejos de Rutenio

Entre los diferentes metales, los complejos de Ru(II) constituyen una de las aproximaciones más prometedoras. El rutenio en sus complejos puede presentarse en dos estados de oxidación Ru(II) y Ru(III) en el medio fisiológico. En ambos casos se trata de un complejo hexacoordinado, con geometría octaédrica y con una elevada afinidad por ligandos de azufre y nitrógeno. Un número considerable de complejos de rutenio han mostrado una baja toxicidad, que en algunos casos viene acompañada de una importante selectividad.

Dos de los complejos de rutenio que se han desarrollado con éxito y han mostrado actividad tanto antineoplásica como antimetastásica en ensayos clínicos son el llamado NAMI-A (**102**) y KP-1019 (**103**) figura 38) (Beale et al., 2003).

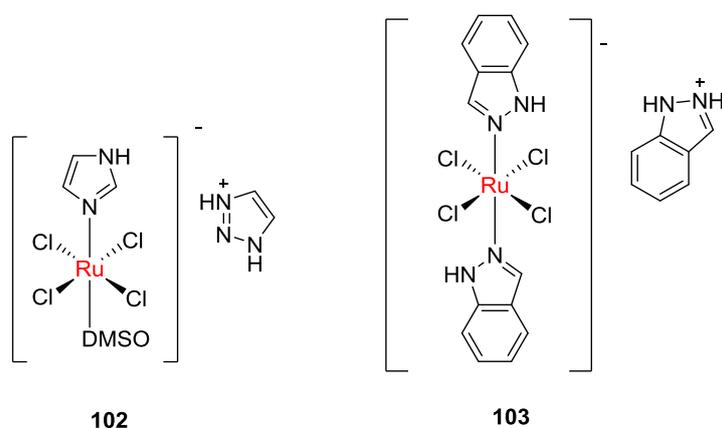


Figura 38. Complejos de rutenio NAMI-A (**102**) y KP-1019 (**103**).

Se ha propuesto que la actividad de los complejos de Ru(III) está asociada a una reducción *in vivo* a especies más reactivas de Ru(II). Esto ha impulsado el interés por los derivados de Ru(II) de geometría pseudo-octaédrica en los que un grupo areno estabiliza el estado de oxidación +2. A este tipo corresponde el complejo de Ru(II) que Scolaro et al. sintetizaron, denominado RAPTA-C (**104**) (figura 39), que presenta además un ligando de tipo 1,3,5-triaza-7-fosfa adamantano. Este compuesto interactúa con el ADN de manera pH-dependiente, probablemente debido a la capacidad de protonación del ligando que convierte al complejo en una forma más activa (Scolaro et al., 2005). En general, el pH de las células sanas oscila entre 7,0 y 7,2, mientras que las células cancerosas que crecen en entornos hipóxicos tienen valores de pH más bajos, lo que favorece la selectividad del complejo. Este compuesto ha mostrado unos valores de inhibición de crecimiento en cáncer ovárico comparable al cisplatino, en torno a un 75% de inhibición. Además, la tinción inmunohistoquímica realizada en el ensayo, reveló una disminución en la densidad de microvasos, por lo que también podrían atribuírsele propiedades antiangiogénicas (Weiss et al., 2014).

Más tarde, la introducción de una cadena perfluorada termorreactiva como ligando en el complejo RAPTA-C dio lugar a un derivado termoactivo (**105**) (figura 39). Ambos complejos se han estudiado en una administración conjunta en condiciones de hipertermia leve (41,5°C), obteniendo excelentes resultados en cáncer de ovario, mama y riñón, alcanzando hasta un 90% de inhibición del crecimiento tumoral sin afectar a los tejidos normales circundantes, mejorando así potencialmente la selectividad del tratamiento (Clavel et al., 2015).

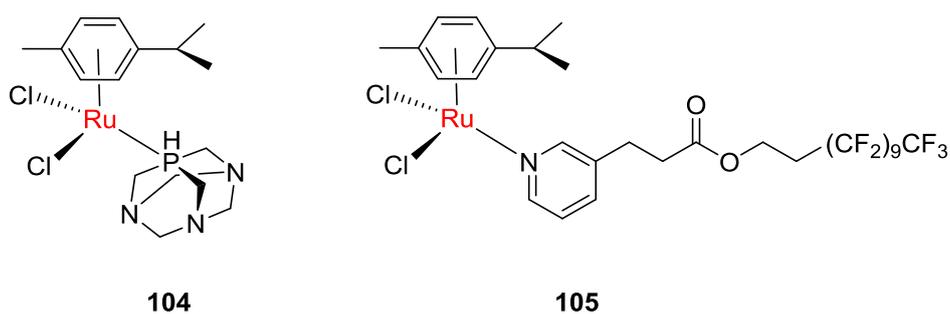


Figura 39. Complejo de Ru RAPTA-C (**104**) y un análogo termoactivo (**105**)

En base al éxito obtenido con estos dos complejos de rutenio, Contel et al. utilizaron iminofosforanos como ligandos para la síntesis de nuevos complejos de Ru. En concreto, el complejo **106** (figura 40), con una molécula de *p*-cimeno, mostró una elevada actividad anticancerígena de líneas cancerosas resistentes a cisplatino (Frik et al., 2014). Este complejo

induce la muerte celular por apoptosis e *in vivo* fue capaz conseguir reducir el 56% del tumor al final del tratamiento de 28 días, mostrando una baja toxicidad sistémica gracias a su elevada selectividad por las células cancerosas.

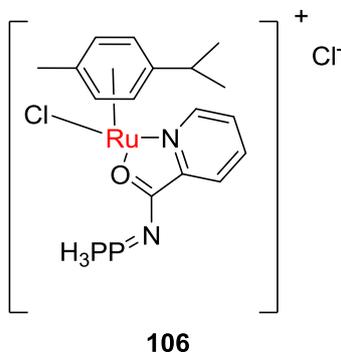


Figura 40. Complejo de Ru con un iminofosforano como ligando.

En las últimas décadas han despertado un especial interés los complejos de Ru con ligandos de tipo polipiridilo en quimioterapia. Además de actuar como agentes intercalantes, pueden coordinarse a las bases nitrogenadas del ADN, de forma análoga al cisplatino. Entre ellos cabe destacar los complejos quirales de rutenio (II) diseñados por Chao et al. (Wang et al., 2015). En concreto, el derivado **107** (figura 41) mostró una alta citotoxicidad selectiva frente a líneas cancerosas. Además, en los ensayos *in vivo* no se observaron cambios bioquímicos, patológicos ni hematológicos significativos en los animales tratados con este complejo.

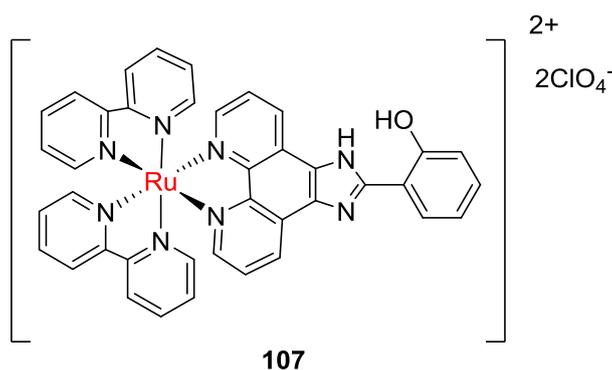


Figura 41. Complejo quiral de rutenio (II).

4.4.2. Complejos de Rodio e Iridio.

Los estudios de complejos metálicos derivados de metales del grupo 9 de la tabla periódica como agentes anticancerosos se han visto limitados por considerar tradicionalmente que deben ser inertes desde el punto de vista cinético. Sin embargo, recientemente se han

identificados agentes anticancerígenos derivados de rodio e iridio que presentan actividades prometedoras *in vivo*. En este sentido, Ma et al. determinaron que el complejo de Rh(III) **108** (figura 42) actuaba como un potente inhibidor del factor de transcripción STAT3, presente en la mayoría de tumores. (Ma et al., 2014). Los valores de IC₅₀ de este complejo en líneas celulares humanas normales eran casi 50 veces superiores que, para las células cancerosas, lo que indicaba que posee una selectividad anticancerígena muy significativa. Otro factor importante es que durante el estudio *in vivo* realizado en ratones no se observaron efectos tóxicos graves y, además, se detectó un efecto anti-angiogénico alrededor de los tumores de estos animales.

Este mismo grupo de investigación, también ha desarrollado un complejo de Ir(III) con dos ligandos 2-fenil-6-metil-piridina y dos ligandos acetonitrilo (**109**) (figura 42) que inhibe y se dirige selectivamente a la proteína BRD4, que actúa como regulador transcripcional de la expresión de genes implicados en diferentes tipos de cáncer. Curiosamente, la sustitución de Ir por Rh disminuyó considerablemente la capacidad inhibidora de BRD4. Además, la introducción de sistemas aromáticos más extendidos mediante la sustitución del ligando 2-fenil-6-metil-piridina por 2-fenilquinolina o la adición de un grupo naftaleno en sustitución de alguno de los ligandos acetonitrilo condujo a una disminución de la capacidad de unión a la proteína. Estos resultados sugieren que la afinidad por BRD4 es altamente sensible a las propiedades estéricas y/o electrónicas de los complejos metálicos. El complejo **109** mostró una elevada citotoxicidad frente a las líneas celulares de melanoma A375 y A2058 obteniendo un 40% de reducción del tumor en los ensayos *in vivo* en un modelo de melanoma A375 en ratón tras dos semanas de tratamiento. Además este complejo tiene efecto antiangiogénico. (Filippakopoulos y Knapp, 2014)

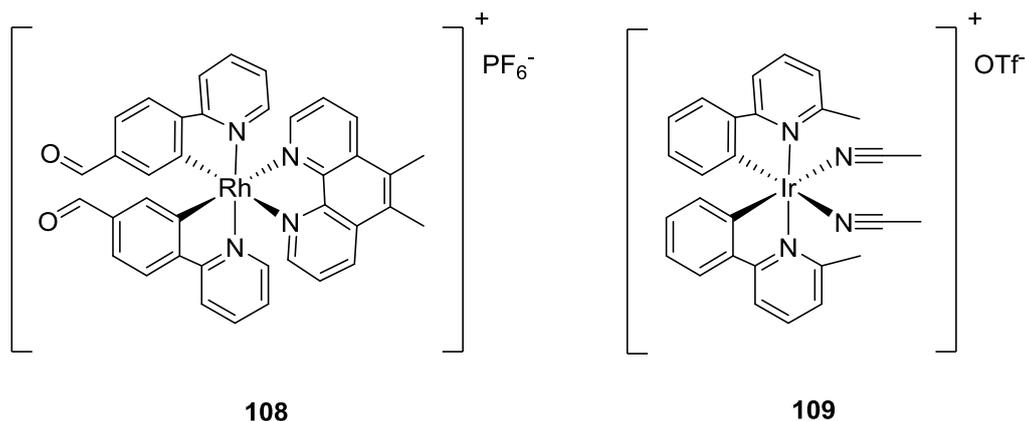


Figura 42. Complejo de Rh (III) inhibidor de STAT3 (**108**) y complejo de Ir(III) selectivo de BRD4 (**109**).

4.4.3. Complejos de Oro.

Los complejos de Au(II) están despertando recientemente un gran interés como agentes anticancerosos, mostrando algunos de ellos una elevada citotoxicidad frente a tumores sólidos cancerosos *in vitro* e *in vivo*, de forma selectiva. A diferencia del cisplatino, se conoce poco sobre su diana terapéutica y mecanismos de acción. En general los complejos de Au(II) no son muy estables en condiciones fisiológicas debido a su elevado potencial de reducción y rápida hidrólisis. Por lo tanto, la selección adecuada del ligando es una de las tareas más importante en el diseño de los complejos de Au(III).

El complejo dinuclear de Au (III) (**110**) (figura 43), diseñado por Che et al. ha demostrado tener una notable citotoxicidad selectiva frente a líneas tumorales, siendo muy importante para esta actividad la longitud de la cadena alquílica que separa los grupos fosfina unidos directamente a los átomos de oro.(Qin et al., 2013). El estudio *in vivo* mostró un 77% de inhibición del crecimiento tumoral a una dosis de 10 mg/kg vía intraperitoneal dos veces por semana, mejorando así la actividad de los complejos de oro con respecto a los de cisplatino. Además, los animales tratados no mostraron efectos secundarios adversos tales como pérdida de peso y diarrea a la dosis efectiva. El complejo también mostró baja genotoxicidad, según se determinó analizando la mutagenicidad de los eritrocitos policromáticos de los ratones tratados.

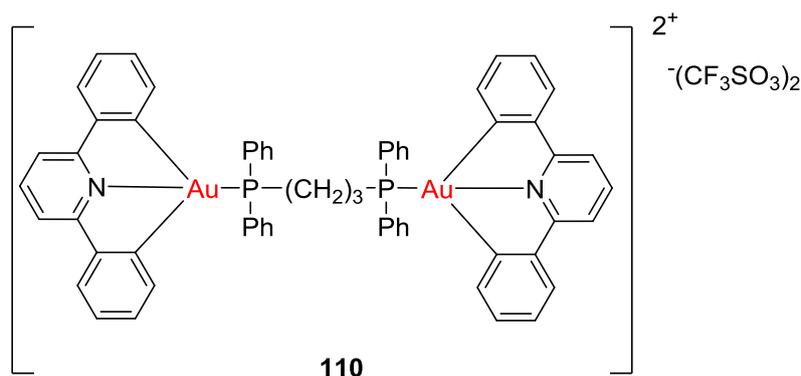


Figura 43. Complejo dinuclear de Au (III).

Otro complejo de oro, desarrollado por el mismo grupo fue el derivado **111** (figura 44), Esta porfirina de Au (III) fue capaz de inducir apoptosis *in vitro* en cáncer ovárico resistente a cisplatino (Che et al., 2003), dando también buenos resultados *in vivo* (Che, 2014). Se identificó un complejo de porfirina con oro (III) que inducía la apoptosis de la línea celular ovárica resistente al cisplatino a través de la actividad de unión al ADN. El análisis de la relación estructura-actividad sugirió que los complejos que podían superar la resistencia al cisplatino generalmente poseen una carga catiónica neta y pueden estabilizarse mediante fuerte porfirina que actúan como donadoras de electrones σ , 2,6-difenilpiridina desprotonado o ligandos de NHC. Cabe destacar que los ratones tratados con este complejo no mostraron pérdida aparente de peso, al contrario que aquellos sometidos al tratamiento con cisplatino, donde la pérdida de peso fue del 15%.

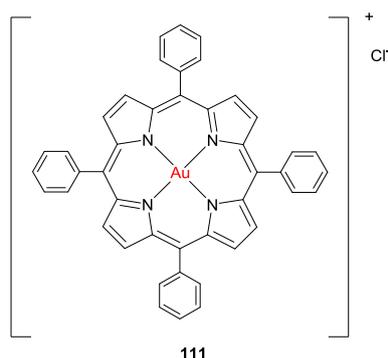


Figura 44. Complejo de porfirina de Au (III).

Siguiendo la estrategia de búsqueda de nuevos complejos metálicos más eficaces que el cisplatino, Contel et al. desarrollaron un nuevo complejo de titanoceno (**112**) con fragmentos de Au(I) en su estructura (figura 45). Este complejo heterometálico fue capaz de reducir hasta en un 67% el tamaño original del tumor, produciendo además muy pocos efectos tóxicos.

Desafortunadamente, el estudio farmacocinético puso de manifiesto la acumulación en riñón e hígado de este complejo.(Fernández-Gallardo et al., 2015).

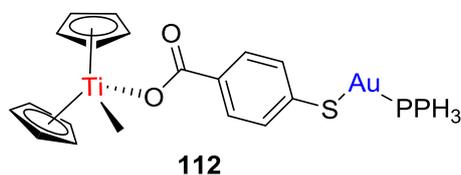


Figura 45. Complejo heterometálico Ti-Au.

4.4.4. Complejos de Cobre.

El interés por desarrollar complejos de Cu(II) con fines terapéuticos, se fundamenta en la baja toxicidad de este metal hacia las células normales, con la consiguiente reducción de los posibles efectos secundarios, aunque el resultado como veremos a continuación no ha sido siempre el esperado.

A pesar de que los complejos de Cu (II) glioxal-bi (4-metil-4-fenil-3-tiosemicarbazona) (**113**) (figura 46) y cloruro de glioxal-bis(4-metil-4-fenil-3-tiosemicarbazona) (**114**) (figura 46) han conseguido *in vivo* una reducción del 95% del crecimiento tumoral en carcinoma colorectal, su inesperada elevada toxicidad hace imposible su utilización en humanos. Cabe destacar que, a pesar de la gran similitud estructural entre ambos complejos, se ha determinado que sus mecanismos de acción presentan diferencias muy significativas, aunque ambos interaccionan con el ADN (Fujibayashi et al., 1997)(Caslini et al., 2007).

Por tanto, se han desarrollado otros complejos con idea de disminuir la toxicidad en células normales manteniendo su actividad anticancerosa. En este sentido, el complejo de Cu (I) tridentado con un tris-(pirazolil) borato como ligando (**115**) (figura 46) ha mostrado una citotoxicidad *in vitro* elevada en líneas celulares cancerosas resistentes a cisplatino y otros fármacos, además de un 78% de inhibición del crecimiento del tumor, al mismo tiempo que resultaron ser menos tóxicos en células normales que otros complejos de cobre y que el propio cisplatino. Diferentes estudios mecanísticos llevados a cabo con este derivado **115** sugieren que es capaz de inducir la muerte celular por paraptosis, en lugar del mecanismo típico de apoptosis implicado en la activación de las caspasas(Palanimuthu et al., 2013).

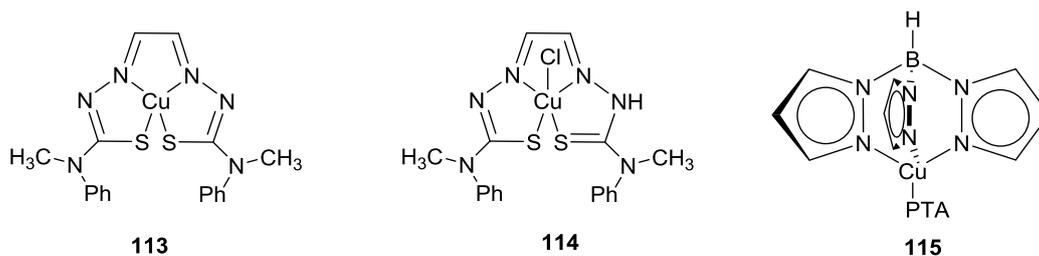


Figura 46. Complejos de cobre.

5.CONCLUSIONES

En este trabajo se ha realizado un repaso de la evolución de la investigación sobre la utilización de complejos metálicos como agentes antineoplásicos, utilizando el cisplatino como sistema de referencia. Teniendo en cuenta el elevado número de publicaciones en este campo, nos hemos centrado en una parte de las mismas, con objeto de presentar una visión general de las diferentes aproximaciones seguidas para el desarrollo de nuevos sistemas. Por una parte, nos hemos centrado en el estudio de las diferentes modificaciones que se han llevado a cabo en la naturaleza de los ligandos de los complejos de platino, por ser estos los más numerosos. Sin embargo, actualmente la investigación se centra no solo en este metal, sino que se ha extendido a muchos otros metales tales como rutenio, oro, rodio, iridio o cobre, entre otros, que presentan actividades citotóxicas muy prometedoras con efectos secundarios moderados, por lo que hemos presentados algunos de ellos a modo de ejemplo. Cabe destacar que en estos nuevos complejos las dianas terapéuticas no se limitan al ADN, sino que se extienden a otras biomoléculas tales como enzimas y proteínas.

Es evidente que queda aún mucha investigación por realizar para conseguir desarrollar nuevos derivados organometálicos diferentes al cisplatino que puedan aplicarse en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, los avances realizados en el desarrollo de la química organometálica, unidos al conocimiento de los mecanismos de acción de estos complejos, encuadrados en el campo de la bioinorgánica, abre todo un mundo de posibilidades que permiten ser optimistas sobre la posibilidad de obtener nuevos complejos organometálicos, más efectivos y con menos efectos secundarios, como agentes anticancerosos.

6.BIBLIOGRAFÍA

- Abu-Safieh KA, Abu-Surrah AS, Tabbah HD, Almasri HA, Bawadi RM, Boudjelal FM, et al. Novel palladium(II) and platinum(II) complexes with a fluoropiperazinyl based ligand exhibiting high cytotoxicity and anticancer activity in vitro. J. Chem. 2016;2016(II).
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información

Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Mayo 2018]. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

-Alderden RA, Hall MD, Hambley TW. The Discovery and Development of Cisplatin. J. Chem. Educ. American Chemical Society; 2006;83(5):728.

-Bai L, Gao C, Liu Q, Yu C, Zhang Z, Cai L, et al. Research progress in modern structure of platinum complexes. Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS; 2017;140:349-82.

-Beale P, Judson I, O'Donnell A, Trigo J, Rees C, Raynaud F, et al. A Phase I clinical and pharmacological study of cis-diamminedichloro(2-methylpyridine) platinum II (AMD473). Br. J. Cancer. 2003;88(7):1128-34.

-Bloemink MJ, Reedijk J. Cisplatin and derived anticancer drugs: mechanism and current status of DNA binding. Met. Ions Biol. Syst. 1996;32:641—685.

-Brabec V, Griffith DM, Kisova A, Kostrhunova H, Zerzankova L, Marmion CJ, et al. Valuable Insight into the Anticancer Activity of the Platinum-Histone Deacetylase Inhibitor Conjugate, cis-[Pt(NH₃)₂maSAHA-2H]. Mol. Pharm. American Chemical Society; 2012;9(7):1990-9.

-Brabec V, Mlcouskova J, Stepankova J. Antitumor carboplatin is more toxic in tumor cells when photoactivated: enhanced DNA binding. J. Biol. Inorg. Chem. 2012;17(6):891-8.

-Caslini C, Yang Z, El-Osta M, Milne TA, Slany RK, Hess JL. Interaction of MLL amino terminal sequences with menin is required for transformation. Cancer Res. 2007;67(15):7275-83.

-Che C-M. Gold(III) complexes inhibit growth of cisplatin-resistant ovarian cancer in association with upregulation of proapoptotic PMS2 gene. Chem. Sci. 2014;5(4):1579-84.

-Che C-M, Sun RW-Y, Yu W-Y, Ko C-B, Zhu N, Sun H. Gold(III) porphyrins as a new class of anticancer drugs: Cytotoxicity, DNA binding and induction of apoptosis in human cervix epitheloid cancer cells. Chem. Commun. 2003;9(14):1718-9.

-Clavel CM, Nowak-Sliwinska P, Păunescu E, Griffioen AW, Dyson PJ. In vivo evaluation of small-molecule thermoresponsive anticancer drugs potentiated by hyperthermia. Chem. Sci. 2015;6(5):2795-801.

-Fanelli M, Formica M, Fusi V, Giorgi L, Micheloni M, Paoli P. New trends in platinum and palladium complexes as antineoplastic agents. Coord. Chem. Rev. Elsevier;2016;310:41-79.

-Fang L, Feng M, Chen F, Liu X, Shen H, Zhao J, et al. Oleanolic acid-NO donor-platinum(II) trihybrid molecules: Targeting cytotoxicity on hepatoma cells with combined action mode and good safety. Bioorg. Med. Chem. Pergamon;2016;24(19):4611-9.

-Fang L, Gou S, Zhao J, Sun Y, Cheng L. Platinum(II) complexes with N-monoalkyl 1R,2R-diaminocyclohexane derivatives as carrier ligands and 3-hydroxycyclobutane-1,1-dicarboxylate as a leaving group: Potent cytotoxicity and DNA binding ability. Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson;2013;69:842-7.

- Fernández-Gallardo J, Elie BT, Sadhukha T, Prabha S, Sanaú M, Rotenberg SA, et al. Heterometallic titanium–gold complexes inhibit renal cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Chem. Sci.* 2015;6(9):5269-83.
- Filippakopoulos P, Knapp S. Targeting bromodomains: epigenetic readers of lysine acetylation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014;13(5):337-56.
- Florea A-M, Büsselberg D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects. *Cancers* . 2011.
- Fortin S, Brasseur K, Morin N, Asselin É, Bérubé G. New platinum(II) complexes conjugated at position 7 α of 17 β -acetyl-testosterone as new combi-molecules against prostate cancer: - Design, synthesis, structure–activity relationships and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2013;68:433-43.
- Frik M, Martínez A, Elie BT, Gonzalo O, Ramírez de Mingo D, Sanaú M, et al. In Vitro and in Vivo Evaluation of Water-Soluble Iminophosphorane Ruthenium(II) Compounds. A Potential Chemotherapeutic Agent for Triple Negative Breast Cancer. *J. Med. Chem. American Chemical Society*; 2014;57(23):9995-10012.
- Fujibayashi Y, Taniuchi H, Yonekura Y, Ohtani H, Konishi J, Yokoyama A. Copper-62-ATSM: A new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential. *J. Nucl. Med.* 1997;38(7):1155-60.
- Hirst D, Robson T. Targeting nitric oxide for cancer therapy. *J. Pharm. Pharmacol.* 2007;59(1):3-13.
- Intini FP, Zajac J, Novohradsky V, Saltarella T, Pacifico C, Brabec V, et al. Novel Antitumor Platinum(II) Conjugates Containing the Nonsteroidal Anti-inflammatory Agent Diclofenac: Synthesis and Dual Mechanisms of Antiproliferative Effects. *Inorg. Chem. American Chemical Society*; 2017;56(3):1483-97.
- Jagodinsky JC, Cao Y, Poprawski JE, Gottesman MM, Hall MD, Sulima A, et al. Evaluation of fluorophore-tethered platinum complexes to monitor the fate of cisplatin analogs. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2015;20(7):1081-95.
- Koushambi M, Srishti G, Paturu K, R. CA. The cis-Diammineplatinum(II) Complex of Curcumin: A Dual Action DNA Crosslinking and Photochemotherapeutic Agent. *Angew. Chemie. Wiley-Blackwell*; 2015;127(47):14195-9.
- Křikavová R, Hanousková L, Dvořák Z, Trávníček Z. Dichlorido-platinum(II) complexes with kinetin derivatives as promising cytotoxic agents avoiding resistance of cancer cells: Contrasting results between cisplatin and oxaliplatin analogues. *Polyhedron. Pergamon*; 2015;90:7-17.
- Lee HH, Palmer BD, Baguley BC, Chin M, McFadyen WD, Wickham G, et al. DNA-directed

alkylating agents. 5. Acridinecarboxamide derivatives of (1,2-diaminoethane)dichloroplatinum(II). *J. Med. Chem. American Chemical Society*; 1992;35(16):2983-7.

-Liskova B, Zerzankova L, Novakova O, Kostrhunova H, Travnicek Z, Brabec V. Cellular Response to Antitumor cis-Dichlorido Platinum(II) Complexes of CDK Inhibitor Bohemine and Its Analogues. *Chem. Res. Toxicol. American Chemical Society*;2012;25(2):500-9.

-Liu W, Jiang J, Xu Y, Hou S, Sun L, Ye Q, et al. Design, synthesis and anticancer activity of diam(m)ine platinum(II) complexes bearing a small-molecular cell apoptosis inducer dichloroacetate. *J. Inorg. Biochem. Elsevier*;2015;146:14-8.

-Liu W, Su J, Jiang J, Li X, Ye Q, Zhou H, et al. Two mixed-NH₃/amine platinum (II) anticancer complexes featuring a dichloroacetate moiety in the leaving group. 2013;(ii):2-7.

-Liu X, Zhang L-L, Xu X-H, Hui L, Zhang J-B, Chen S-W. Synthesis and anticancer activity of dichloroplatinum(II) complexes of podophyllotoxin. *Bioorg. Med. Chem. Lett. Pergamon*; 2013;23(13):3780-4.

-Ma DL, Leung KH, Chan DSH, Chen YT, Wang HMD, Liu LJ, et al. Antagonizing STAT3 Dimerization with a Rhodium(III) Complex. *Angew. CHEMIE-INTERNATIONAL Ed.* 2014;53(35):9178-82.

-Maldonado-Rojas W, Olivero-Verbel J, Marrero-Ponce Y. Computational fishing of new DNA methyltransferase inhibitors from natural products. *J. Mol. Graph. Model. Elsevier*; 2015;60:43-54.

-Nieto D, Bruña S, González-Vadillo AM, Perles J, Carrillo-Hermosilla F, Antiñolo A, et al. Catalytically Generated Ferrocene-Containing Guanidines as Efficient Precursors for New Redox-Active Heterometallic Platinum(II) Complexes with Anticancer Activity. *Organometallics. American Chemical Society*; 2015;34(22):5407-17.

-Nieto D, González-Vadillo AM, Bruña S, Pastor CJ, Ríos-Luci C, León LG, et al. Heterometallic platinum compounds with β -aminoethylferrocenes: synthesis, electrochemical behaviour and anticancer activity. *Dalt. Trans.* 2012;41(2):432-41.

-Novakova O, Liskova B, Vystrcilova J, Suchankova T, Vrana O, Starha P, et al. Conformation and recognition of DNA damaged by antitumor cis-dichlorido platinum(II) complex of CDK inhibitor bohemine. *Eur. J. Med. Chem.* 2014;78:54-64.

-Ohndorf U-M, He Q, Lippard SJ, Rould MA, Pabo CO. Basis for recognition of cisplatin-modified DNA by high-mobility-group proteins. *Nature. Department of Chemistry, Massachusetts Inst. of Technology*;1999;399(6737):708-12.

-Palanimuthu D, Shinde SV, Somasundaram K, Samuelson AG. In Vitro and in Vivo Anticancer Activity of Copper Bis(thiosemicarbazone) Complexes. *J. Med. Chem. American Chemical*

Society;2013;56(3):722-34.

-Parker JP, Devocelle M, Morgan MP, Marmion CJ. Derivatisation of buforin IIb, a cationic hencosapeptide, to afford its complexation to platinum(ii) resulting in a novel platinum(ii)-buforin IIb conjugate with anti-cancer activity. *Dalt. Trans. The Royal Society of Chemistry*; 2016;45(33):13038-41.

-Parker JP, Nimir H, Griffith DM, Duff B, Chubb AJ, Brennan MP, et al. A novel platinum complex of the histone deacetylase inhibitor belinostat: Rational design, development and in vitro cytotoxicity. *J. Inorg. Biochem. Elsevier*;2013;124:70-7.

-Peyrone M. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Platinchlorür. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1844;51(1):1-29.

-Avaji PG, Park JH, Lee HJ, Jun YJ, Park KS, Lee KE, et al. Design of a novel theranostic nanomedicine: synthesis and physicochemical properties of a biocompatible polyphosphazene–platinum(II) conjugate. *Int. J. Nanomedicine*;2016 (1):837-51.

-Pracharova J, Saltarella T, Radosova Muchova T, Scintilla S, Novohradsky V, Novakova O, et al. Novel Antitumor Cisplatin and Transplatin Derivatives Containing 1-Methyl-7-Azaindole: Synthesis, Characterization, and Cellular Responses. *J. Med. Chem. American Chemical Society*; 2015;58(2):847-59.

-Pruefer FG, Lizarraga F, Maldonado V, Melendez-Zajgla J. Participation of Omi Htra2 serine-protease activity in the apoptosis induced by cisplatin on SW480 colon cancer cells. *J. Chemother.* 2008;20(3):348-54.

-Qin X, Liu H, Qin D, Wu Q, You J, Zhao D, et al. A dinuclear cyclometalated gold(III)-phosphine complex targeting thioredoxin reductase inhibits hepatocellular carcinoma in vivo. *Chem. Sci.* 2013;4(5):1964-9.

-Raynaud FI, Boxall FE, Goddard PM, Valenti M, Jones M, Kelland LR, et al. cis-Amminedichloro(2-methylpyridine) platinum(II) (AMD473), a novel sterically hindered platinum complex: In vivo activity, toxicology, and pharmacokinetics in mice. *Clin. Cancer Res.* 1997;3(11):2063-74.

-Raza MK, Mitra K, Basu U, Chakravarty AR, Shettar A, Kondaiah P. Photoactive platinum(II) β -diketonates as dual action anticancer agents. *Dalt. Trans.* 2016;45(33):13234-43.

-Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. INHIBITION OF CELL DIVISION IN ESCHERICHIA COLI BY ELECTROLYSIS PRODUCTS FROM A PLATINUM ELECTRODE. *Nature*;1965:698-9.

-Sarmiento-Salinas FL, Santillán Benítez JG, Mendieta Zerón H, Hernández Navarro MD. NF- κ B e IKK asociadas con baja respuesta al tratamiento con compuestos de platino en cáncer epitelial de ovario. *Rev. Med. e Investig. Elsevier*; :174-81.

-Scolaro C, Bergamo A, Brescacin L, Delfino R, Cocchiello M, Laurenczy G, et al. In Vitro and in

Vivo Evaluation of Ruthenium(II)–Arene PTA Complexes. *J. Med. Chem. American Chemical Society*; 2005;48(12):4161-71.

-Sherman SE, Lippard SJ. Structural aspects of platinum anticancer drug interactions with DNA. *Chem. Rev. American Chemical Society*;1987;87(5):1153-81.

-Štarha P, Trávníček Z, Dvořák Z, Radošová-Muchová T, Prachařová J, Vančo J, et al. Potentiating Effect of UVA Irradiation on Anticancer Activity of Carboplatin Derivatives Involving 7-Azaindoles. Bhutia SK, editor. *PLoS One. Public Library of Science*; 2015;10(4):e0123595.

-Štarha P, Trávníček Z, Pazderová L, Dvořák Z. Platinum(II) carboxylato complexes containing 7-azaindoles as N-donor carrier ligands showed cytotoxicity against cancer cell lines. *J. Inorg. Biochem. Elsevier*; 2016;162:109-16.

-Stenzel M, Abd Karim KJ, Binauld S, Scarano W, Stenzel MH. Macromolecular platinum-drugs based on statistical and block copolymer structures and their DNA binding ability. *Polym. Chem.* 2013;4(22):5542-54.

-Stordal B, Davey M. Understanding cisplatin resistance using cellular models. *IUBMB Life.* 2007: 696-9.

-Sun Y, Wu X, Chen L, Luo L. Synthesis and cytotoxicity of N,N'-dibisphosphonate ethylenediamine derivatives and platinum(II) complexes with high binding property to hydroxyapatite. *Inorganica Chim. Acta.* 2017;457:46-52.

-Tomé M, López C, González A, Ozay B, Quirante J, Font-Bardía M, et al. Trans- and cis-2-phenylindole platinum(II) complexes as cytotoxic agents against human breast adenocarcinoma cell lines. *J. Mol. Struct. Elsevier*;2013;1048:88-97.

-Villagran D, Varela JG, Ramirez V, Metta-Magana AJ, Nunez JE, De Chatterjee A, et al. Synthesis, characterization, and evaluation of cis-diphenyl pyridineamine platinum(II) complexes as potential anti-breast cancer agents. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2014;19(6):967-79.

-Vo V, Tanthmanatham O, Han H, Bhowmik PK, Spangelo BL. Synthesis of [PtCl₂(4,4'-dialkoxy-2,2'-bipyridine)] complexes and their in vitro anticancer properties. *Metallomics.* 2012;29(8):997-1003.

-Wang B, Stanton B, Deveaux L, Li X, Lunn S. Dynamic relationships between parental monitoring, peer risk involvement and sexual risk behavior among Bahamian mid-adolescents. *Int. Perspect. Sex. Reprod. Health.* 2015;41(2):89-98.

-Weiping L, Qingsong Y, Jing J, Liguang L, Yongping X, Chengying X, et al. cis-[PtII(1R,2R-DACH)(3-acetoxy-1,1-cyclobutanedicarboxylato)], a Water-Soluble, Oxalate-Free and Stable Analogue of Oxaliplatin: Synthesis, Characterization, and Biological Evaluations. *ChemMedChem.Wiley-Blackwell*;2013;8(9):1465-7.

- Weiss A, Berndsen RH, Dubois M, Müller C, Schibli R, Griffioen AW, et al. *In vivo* anti-tumor activity of the organometallic ruthenium-arene complex $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2(\text{pta})]$ (RAPTA-C) in human ovarian and colorectal carcinomas. *Chem. Sci.* 2014;5(12):4742-8.
- Wisnovsky SP, Wilson JJ, Radford RJ, Pereira MP, Chan MR, Laposa RR, et al. Targeting Mitochondrial DNA with a Platinum-Based Anticancer Agent. *Chem. Biol. Cell Press*; 2013;20(11):1323-8.
- Xu G, Zhao J, Gou S, Pang J. Antitumor platinum(II) complexes of N-cyclobutyl-1R,2R-diaminocyclohexane with dicarboxylates as leaving groups. *Bioorg. Med. Chem. Lett. Pergamon*;2015;25(2):221-4.
- Xu H, Tian ML and X. A Review on Hemisynthesis, Biosynthesis, Biological Activities, Mode of Action, and Structure-Activity Relationship of Podophyllotoxins: 2003- 2007. *Curr. Med. Chem.* 2009. p. 327-49.
- Zhang Q, Tian X, Hu G, Shi P, Wu J, Li S, et al. Dual-Functional Analogous cis-Platinum Complex with High Antitumor Activities and Two-Photon Bioimaging. *Biochemistry. American Chemical Society*;2015;54(13):2177-80.
- Zhao J, Gou S, Liu F. Potent anticancer activity and possible low toxicity of platinum(II) complexes with functionalized 1,1-cyclobutanedicarboxylate as a leaving ligand. *Chem. - A Eur. J.* 2014;20(46):15216-25.
- Zhao J, Gou S, Sun Y, Fang L, Wang Z. Antitumor Platinum(II) Complexes Containing Platinum-Based Moieties of Present Platinum Drugs and Furoxan Groups as Nitric Oxide Donors: Synthesis, DNA Interaction, and Cytotoxicity. *Inorg. Chem. American Chemical Society*; 2012;51(19):10317-24.
- Zhao J, Gou S, Xu G. Synthesis and biological evaluation of mixed ammine/amine platinum(II) complexes with dicarboxylate containing organic nitrate as ligand. *Inorganica Chim. Acta. Elsevier*;2014;409:310-4.
- Zhao J, Gou S, Xu G, Cheng L. Antitumor platinum(II) complexes of N-monoalkyl 1R,2R-diamino-cyclohexanes with 3-(nitrooxy)cyclobutane-1,1-dicarboxylate as a leaving group. *Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson*; 2014;85:408-17.
- Zhao N, Tian K, Cheng K, Han T, Hu X, Li D, et al. Antiproliferative activity and apoptosis inducing effects of nitric oxide donating derivatives of evodiamine. *Bioorg. Med. Chem. Pergamon*;2016;24(13):2971-8.