

**“DERIVADOS DEL FERROCENO
COMO AGENTES ANTITUMORALES”.**
FACULTAD DE FARMACIA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



BÁRBARA SÁNCHEZ MORENO
CURSO 2018/2019



“DERIVADOS DEL FERROCENO COMO AGENTE ANTITUMORAL”

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

AUTORA: BÁRBARA SÁNCHEZ MORENO.

TUTORAS: PATRICIA LARA MUÑOZ Y NURIA RENDÓN MARQUEZ.

SEVILLA, SEPTIEMBRE 2019.

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA.

TIPOLOGÍA: TRABAJO DE CARÁCTER BIBLIOGRÁFICO.

ÍNDICE:

1.- RESUMEN.....	3
2.- INTRODUCCIÓN:	
2.1.- HISTORIA DEL FERROCENO.....	4
2.2.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL FERROCENO.....	5
2.3.- USO EN LA ACTUALIDAD.....	7
2.4.- CATION FERRICINIO.....	8
2.5.- DERIVADOS DE FERROCENILO.....	9
3.- OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....	9
4.- METODOLOGÍA.....	9
5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN:	
5.1.- SALES DE FERRICINIO	11
5.2.- DERIVADOS DE FERROCENILO	12
5.3.- OTROS DERIVADOS DEL FERROCENILO.....	19
5.4.- DERIVADOS ANTIANDRÓGENICOS.....	22
5.5.- ANÁLOGOS FITOQUÍMICOS CITOTÓXICOS.....	24
5.6.- OLIGOSACÁRIDOS FERROCENILOS.....	25
5.7.- MICRONUTRIENTES CON FERROCENO	27
5.8.- FERROCENILOS DERIVADOS DEL CLOTRIMAZOL	29
5.9.- CONJUGADOS ESTEROIDEOS.....	30
5.10.- DERIVADOS DEL FERROCENO COMO INHIBIDORES DE LA MNK.....	31
5.11.- DERIVADOS DE LA QUINOLINA Y QUINOLINONA.....	32
6.- CONCLUSIONES	34
7.- BIBLIOGRAFÍA.....	35

1.- RESUMEN:

En este TFG de carácter bibliográfico se revisan los diferentes estudios realizados en las últimas décadas sobre los derivados del ferroceno y su actuación como agentes antitumorales sobre las diferentes líneas celulares cancerígenas.

Para la realización de esta Memoria, se han utilizado como base los artículos localizados en las bases de datos "SciFinder®", "PubMed®" y "Mendeley®" entre otros. Todos ellos han sido seleccionados en base a su contenido y año de publicación.

La introducción del ferroceno en el sector farmacéutico surge de la problemática de la quimioterapéutica empleada actualmente mediante el uso de los fármacos citostáticos (cisplatino o tamoxifeno). Estos fármacos, que actúan sobre la fase de división de las células (piel, medula ósea, folículo piloso, epitelio del tracto gastrointestinal...), tienen estrecho margen terapéutico, por lo que llegan a todos los tejidos del organismo sin diferenciar células sanas de las malignas produciendo numerosos efectos secundarios: inmunosupresión, alopecia, astenia...

Por estos motivos, en los últimos años se han diseñado distintos fármacos contra el cáncer que actúan directamente sobre las células alteradas por el tumor, incidiendo exclusivamente sobre la zona afectada. En este trabajo, se pretende revisar la información más relevante acerca de distintos derivados del ferroceno para diferentes líneas celulares cancerígenas, los cuales poseen en algunos casos unos valores de inhibición IC_{50} menores que aquellos empleados en el tratamiento tradicional.

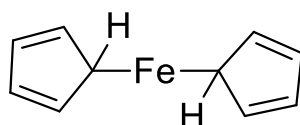
La molécula de ferroceno no posee propiedades antitumorales, pero su catión ferricinio y sus derivados ferrocenilos han demostrado, atendiendo a los estudios recogidos en este trabajo, su alta eficacia sobre las distintas líneas celulares y su capacidad antiproliferativa. Las propiedades antitumorales que demuestran estos derivados dependen de la estructura base y grupo funcional.

Palabras Clave: Agente antitumoral, Citotoxicidad, Derivado Ferrocenilo, Ferricinio, Ferroceno, Valor de inhibición IC_{50} .

2.- INTRODUCCIÓN:

2.1.- HISTORIA DEL FERROCENO:

El **ferroceno** o *bisciclopentadienilhierro (II)*, se obtuvo de manera fortuita en 1951, de la mano de Kealy y Pauson, cuando quisieron obtener el hidrocarburo fulvaleno a partir de la oxidación del bromuro de ciclopentadienil magnesio y cloruro férrico anhidro en éter (**Imagen 1**). Obtuvieron un compuesto estable anaranjado cristalino, el ferroceno o *bisciclopentadienilhierro (II)*, soluble en disolventes orgánicos y estable frente al ácidos y bases (Kealy and Paulson, 1951).



Siendo R=C₅H₅

Imagen 1: Obtención del ferroceno mediante la reacción de Kealy y Pauson.

La primera estructura propuesta consistía en dos anillos de ciclopentadienilo planos unidos de forma covalente al átomo central de hierro (**Imagen 1**). La estabilidad del compuesto estaba de acuerdo con el carácter aromático de los ciclopentadienilos cargados negativamente (**Imagen 2**).

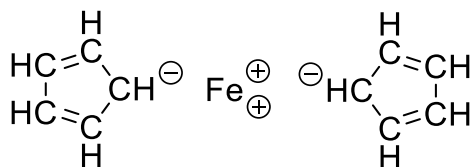


Imagen 2: Estructura propuesta en 1951 para el ferroceno por Kealy y Pauson.

Un año más tarde, los investigadores Miller, Tebboth y Tremaine; aislaron la misma molécula mediante una ruta alternativa consistente en la reacción de ciclopentadieno con hierro reducido en presencia de óxidos de aluminio, potasio y molibdeno (**Imagen3**) (Miller et al., 1952).



Imagen 3: Obtención del ferroceno mediante la reacción de Miller, Tebboth y Tremaine en 1952.

La estructura del ferroceno que se conocía hasta entonces consistía en dos anillos planos de ciclopentadienilo unido a un átomo central de hierro, mediante enlace covalente (**Imagen 1**). Pero Robert Woodward y sir Geoffrey Wilkinson reconocieron que la estructura propuesta era incorrecta y propusieron la estructura definitiva (**Imagen 4**), ya que existían incoherencias en las propiedades químicas que desacreditaban la estructura de la molécula. Mediante estudios de espectroscopia de infrarrojo, diamagnetismo y del momento dipolar se propuso la siguiente fórmula $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$ (Wilkinson et al., 1952). Se trata de un compuesto con el metal centrado entre dos anillos ciclopentadienilo paralelos y alternos (**Imagen 5**).

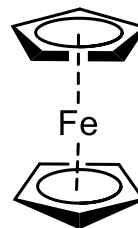


Imagen 4: Estructura alternada de la molécula de ferroceno propuesta por Woodward y Wilkinson.

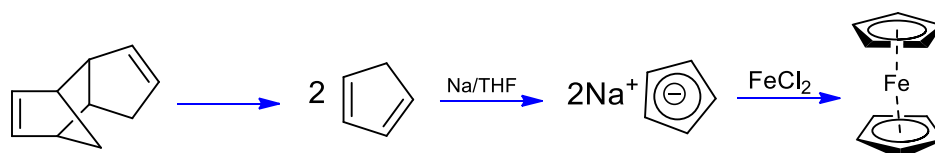


Imagen 5: Síntesis de la molécula del ferroceno realizada por Wilkinson.

El investigador Woodward, años más tarde, comprobó la aromaticidad del ferroceno mediante reacciones de sustitución de Friedel-Crafts, además de ser el responsable del nombre “Ferroceno” por su similitud de la molécula al benceno (Woodward et al., 1952).

Finalmente, es importante destacar que en 1973, Ernst Otto Fischer junto con sir Geoffrey Wilkinson, ganaron el Premio Nobel por su trabajo sobre la química de los compuestos organometálicos tipo “sándwich”.

2.2.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL FERROCENO:

El ferroceno es un **compuesto organometálico** (moléculas que contienen un enlace entre un átomo metálico y, al menos, un átomo de carbono) que tiene una estructura de

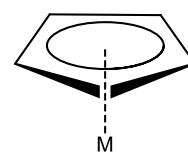


Imagen 6: Hepticidad del ligando ciclopentadieno ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$).

tipo “**sándwich**” ya que es una molécula química con un metal entre dos anillos arenos (C_nH_n) unido por enlace covalente. El ferroceno es un caso concreto de metaloceno, donde el metal se une a dos ligandos aniónicos ciclopentadienilo C_5H_5 (Cp) en modo **pentahapto (η^5)** (**Imagen 6**), es decir, a través de los cinco átomos de carbono. Estos anillos le dan una gran estabilidad al compuesto. Es un compuesto octaédrico (cada Cp ocupa tres posiciones de coordinación) de 18 electrones donde al hierro se le asigna formalmente el estado de oxidación +2 y a cada ciclopentadienilo (Cp) se le asigna una carga negativa con 6 electrones π en cada anillo convirtiéndolos en aromáticos al cumplir la regla de Hückel.

El ferroceno es un sólido naranja estable al aire que sublima fácilmente. Es **diamagnético** y, por tanto, cuando se le aplica un campo magnético es repelido débilmente por este. Además, es **insoluble en agua** y se **recristaliza** en la mayoría de los **disolventes orgánicos** tales como alcohol, éter y benceno. Es considerado como un **complejo π -metal orgánico**, ya que el hierro se encuentra en el punto nodal antiprisma cuyas bases son dos pentágonos regulares (Beyer and Water, 1987).

PROPIEDAD ESTRUCTURAL:

Estudios preliminares indicaron que, a temperatura ambiente, el ferroceno se cristaliza adoptando una conformación alternada y una simetría molecular D_{5d} (**Imagen 7A**). Pero posteriormente se demostró que el ferroceno poseía polimorfismo, es decir que puede adoptar múltiples formas, ya que a una temperatura por debajo de 164K tiene una forma pseudo-eclipsada y por debajo de 110K adopta una estructura eclipsada y con simetría D_{5h} (**Imagen7B**). Estudios teóricos demuestran que la forma eclipsada es un poco más estable que su forma alternada, la diferencia de energía entre ambos justifica la existencia de ambos conformeros (Fischer and Pfab, 1952).

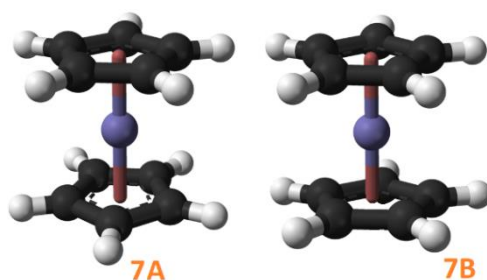


Imagen 7: La imagen **7A** corresponde a la simetría molecular D_{5d} (conformación alternada) y la imagen **7B** corresponde a la simetría molecular D_{5h} (conformación eclipsada) del ferroceno como describieron en su estudio Fischer y Pfab.

El ferroceno es una molécula aquiral, aunque si la molécula de ferroceno presentara al menos dos sustituyentes diferentes en el mismo anillo, no sería superponible con su imagen especular y por lo tanto sería quiral (Westman and Rinehart, 1962).

REACTIVIDAD:

El sufijo del ferroceno hace referencia a la semejanza con el benceno y su carácter aromático, se demostró mediante diversas reacciones orgánicas (**Imagen 8**) (Togni and Hayashi, 1995).

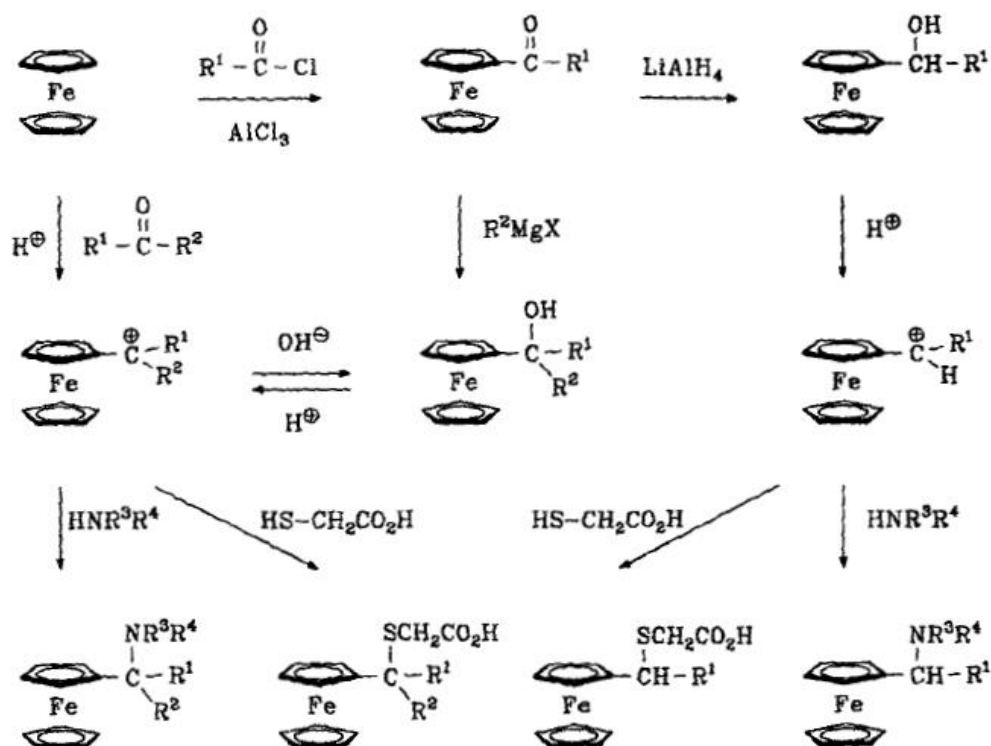


Imagen 8: Reacciones orgánicas más significativas del ferroceno (Togni and Hayashi, 1995).

2.3.- USO EN LA ACTUALIDAD:

El ferroceno es estudiado por su gran interés para científicos de diferentes áreas, debido a: su alta estabilidad térmica, a sus propiedades redox y a su fácil funcionalización; gracias a los enlaces M-C del átomo de hierro. Estas propiedades se mantienen y conservan en la mayoría de sus derivados ferrocenilos y son de gran utilidad en la medicina y en la industria farmacéutica.

BIOSENSORES:

El ferroceno es uno de los biosensores más utilizados para medir el nivel de glucosa en procesos de fermentación en procesos biotecnológicos y para medir el nivel de glucosa en sangre para el diagnóstico de diabetes y control de la hiperglucemia. La oxidación de la glucosa por la enzima Glucosa Oxidasa (GOD), genera D-gluconato que es sensible y específico para la determinación de glucosa con sensores. El resultado de la reacción entre enzima y glucosa puede ser evaluado a través del oxígeno consumido o peróxido de hidrogeno formado. Sin embargo, la medida electroquímica directa del producto oxidado no es posible debido a que la enzima no reacciona directamente con la superficie del electrodo. Para ello se usa un mediador redox para facilitar la oxidación de la glucosa, en concreto el **par redox ferroceno/ferricinio**, que permite la determinación electroquímica de la glucosa (**Imagen 9**) (Mata Matínez, 2002).

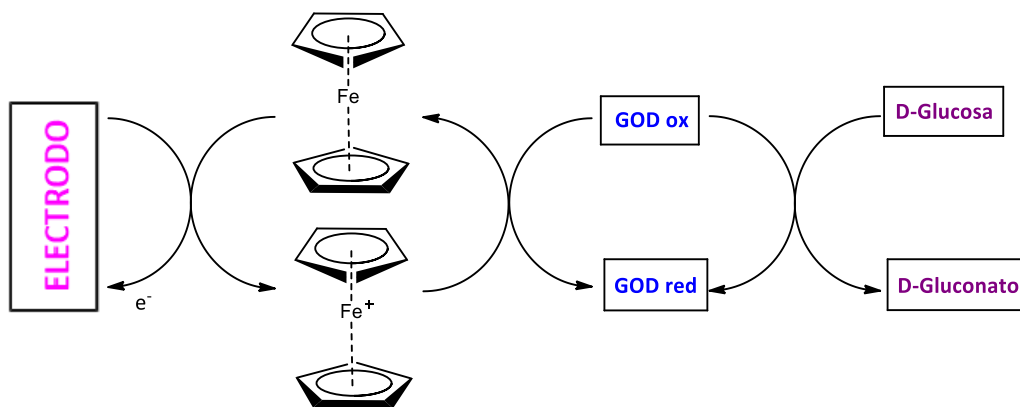


Imagen 9: Utilización del ferroceno como mediador en la determinación de la glucosa.

AGENTE ANTITUMORAL:

El complejo cis-diaminodicloroplatino (II) o cisplatino $[PtCl_2(NH_3)_2]$ presentan actividad antitumoral pero sus efectos secundarios son su mayor inconveniente, lo que limita su uso. Como se demostrará a lo largo de esta Memoria, se ha constatado que algunos derivados del ferroceno poseen propiedades antitumorales, como es el caso del **cation ferricinio** (Braga and Silva, 2013) y algunos derivados ferrocenilos.

2.4.- CATION FERRICINIO:

La molécula de **ferroceno** $[FeCp_2]$, puede oxidarse química o electrónicamente de manera reversible para dar lugar a un catión estable denominado **ferricinio** $[FeCp_2]^+$ (**Imagen 10**). El catión ferricinio presenta el átomo central de hierro en **estado de oxidación** formal **+3**, mientras que el ferroceno presenta un estado de oxidación de +2 (Osella et al., 2000). Son solubles en agua y son agentes eficaces en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, tales como el Tumor Ehrlich Ascites (EAT), el melanoma B16 (melanoma de las células murinas), el carcinoma colon 38 y el carcinoma de pulmón de Lewis. Además, resultan ser menos tóxicos que los derivados del cisplatino y por lo tanto más seguros.

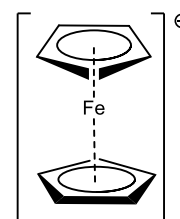


Imagen 10: Catión de ferricinio ó catión de dicitopentadienilhierro (III).

El par redox ferroceno/ferricinio (**Imagen 11**), proporciona diferentes aplicaciones en el campo de la electrónica molecular y electroquímica gracias a su estabilidad en medios aeróbicos y acuosos, a su fácil funcionalización y adecuada propiedad electrónica. Las sales de ferricinio son usadas como **agentes oxidantes suaves** y su **par redox** se usa como estándar secundario en estudios electroquímicos (Togni and Hayashi, 1995).

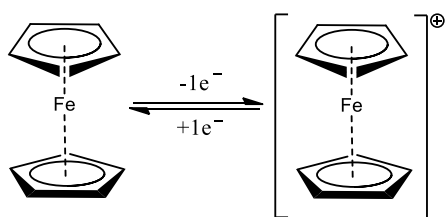


Imagen 11: Par redox Ferroceno/Ferricinio.

2.5.- DERIVADOS DE FERROCENILO:

Denominamos el término **ferrocenilo** a la estructura de ferroceno con uno o varios sustituyentes en los anillos de Cp. Algunos derivados de tipo ferrocenilo, así como el **ferricinio**, han mostrado tener propiedades antitumorales excelentes. Muchos de ellos se comentarán a lo largo de este trabajo, dando a conocer sus propiedades antitumorales.

3.- OBJETIVOS DE LA REVISIÓN:

El objetivo de este trabajo es la realización de una revisión bibliográfica crítica sobre los distintos derivados del ferroceno con propiedades antitumorales demostrando que existen otros compuestos más selectivos y con mayor abordaje terapéutico que el cisplatino o el tamoxifeno que se usan en la actualidad.

Los objetivos principales de este trabajo son: conocer los distintos derivados de la molécula de ferroceno, clasificarlos en función de su estructura, identificar si son antitumorales y si son más eficaces que los fármacos actuales o con la molécula de referencia.

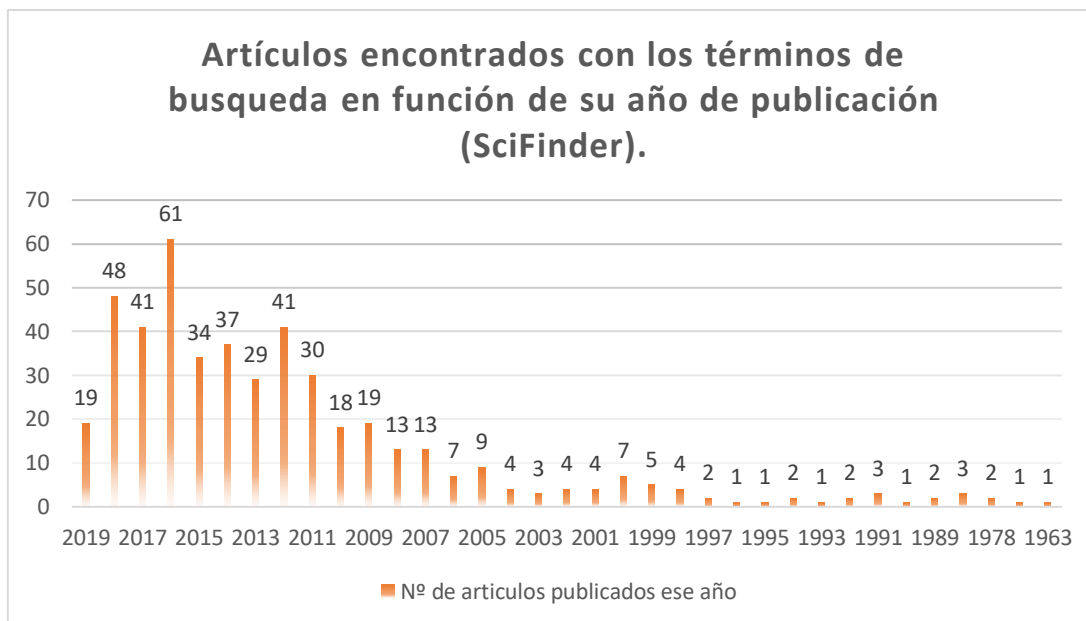
4.- METODOLOGÍA:

Este trabajo se basa en la revisión de diversos artículos publicados desde el descubrimiento del ferroceno en 1951 hasta el año actual.

Para la selección de los artículos científicos se consultaron las bases de datos **SciFinder** y **PubMed**, entre otros a través del portal FAMA de la Universidad de Sevilla.

SCIFINDER:

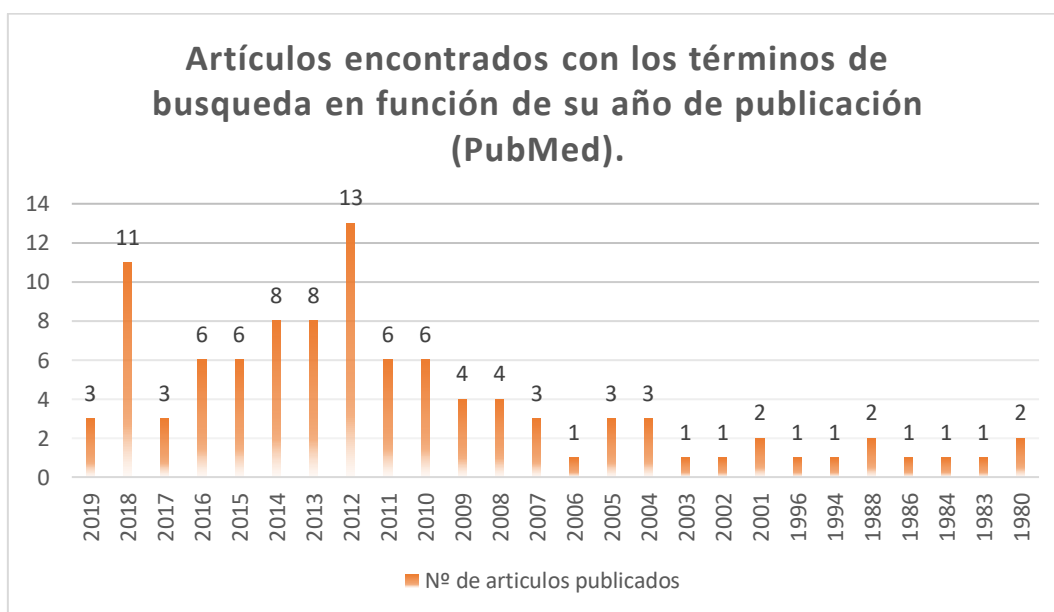
Al incluir el término "**ferrocene**" como "Research Topic" en **SciFinder** (<https://scifinder.cas.org/>), se obtuvieron **42.348** referencias que contienen dicho término. Dado el elevado número de resultados, se refinó la búsqueda con un segundo término "**antitumoral**", obteniéndose así **442** referencias. La Gráfica 1 muestra la distribución de estos resultados por año de publicación.



Gráfica 1: Resultados obtenidos en SciFinder de artículos por año de publicación con “ferrocene” y “antitumoral” como términos de búsqueda.

PUBMED:

Realizando una búsqueda análoga en **PubMed** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) empleando el término “ferrocene” se obtuvieron **4.635** resultados, que se refinaron a **101** artículos al añadir “antitumoral” como segundo término de búsqueda. La **Gráfica 2** muestra la distribución de estos resultados por año de publicación.



Gráfica 2: Resultados obtenidos en PubMed de artículos por año de publicación con “ferrocene” y “antitumoral” como términos de búsqueda.

A la vista de los resultados obtenidos en las bases de datos, se observa la tendencia creciente de artículos publicados en relación con el tema de esta memoria. Por ello, este trabajo bibliográfico se centrará fundamentalmente en los resultados más relevantes publicados en la última década y se han seleccionado los artículos cuyo título y resumen están relacionados más estrechamente con el tema de este trabajo.

5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

5.1.- SALES DE FERRICINIO:

El catión **ferricinio** $[\text{FeCp}_2]^+$ con diferentes aniones ($[\text{CCl}_3\text{COO}]^-$, $[\text{2,4,6-(NO}_2)_3\text{C}_6\text{H}_2\text{O}]^-$, $[\text{FeCl}_4]^-$ y $[\text{H}_5\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ha sido objeto de estudio donde se incubaron con células de Tumor Ascitis Ehrlich (EAT) y se administraron a ratones hembra CF1 (Köpf-Maier et al., 1984). El resultado fue que las sales de **tricloroacetato de ferricinio** ($[\text{FeCp}_2]^+[\text{CCl}_3\text{COO}]^-$), **Picrato** ($[\text{FeCp}_2]^+[\text{2,4,6-(NO}_2)_3\text{C}_6\text{H}_2\text{O}]^-$) y **tetracloroferrato (III) de ferricinio** ($[\text{FeCp}_2]^+[\text{FeCl}_4]^-$) mostraron acción antineoplásica, excepto para el **heptamolibdato de ferricinio** ($[\text{FeCp}_2]^+[\text{H}_5\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Köpf-Maier et al., 1984). La sal de **hexafluorofosfato de ferricinio** ($[\text{FeCp}_2]^+[\text{PF}_6]^-$) (Imagen 12) es citotóxica contra las células del EAT y sobre las células de HPB (Human Leukemic T-Lymphocytes) a las 72h de su inoculación, ya que produce una inhibición del crecimiento. Las células de HPB se inhibió a una concentración de 250-500 μM de esta sal de ferroceno (Osella et al., 2000). La **sal de ferricinio** (FeCp_2BF_4) tiene un electrón no apareado en uno de los orbitales (e_2g), por lo que lo hace un radical libre de alta estabilidad. En 2012 se investigó el efecto del **ferroceno** (FeCp_2) y la **sal de ferricinio** (FeCp_2BF_4) sobre las líneas celulares de MCF-7 (cáncer de mama) y las MCF-10A (células epiteliales de mama no cancerígenas). Se mostro una citotoxicidad más alta en la sal de ferricinio que el propio ferroceno, registrada en la siguiente **Tabla 1** (Acevedo-Morantes et al., 2012). La mayor citotoxicidad la presenta la sal de ferricinio, se debe a que es un catión estable y soluble en agua, por lo que tiene un mejor acceso a la superficie de las líneas celulares MCF-7 y MCF-10A que presentan una carga negativa.

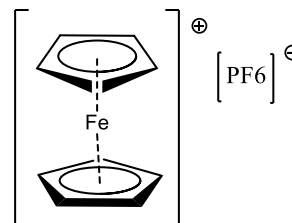


Imagen 12: Estructura del hexafluorurofosfato de ferricinio.

La sal de **hexafluorofosfato de ferricinio** ($[\text{FeCp}_2]^+[\text{PF}_6]^-$) (Imagen 12) es citotóxica contra las células del EAT y sobre las células de HPB (Human Leukemic T-Lymphocytes) a las 72h de su inoculación, ya que produce una inhibición del crecimiento. Las células de HPB se inhibió a una concentración de 250-500 μM de esta sal de ferroceno (Osella et al., 2000). La **sal de ferricinio** (FeCp_2BF_4) tiene un electrón no apareado en uno de los orbitales (e_2g), por lo que lo hace un radical libre de alta estabilidad. En 2012 se investigó el efecto del **ferroceno** (FeCp_2) y la **sal de ferricinio** (FeCp_2BF_4) sobre las líneas celulares de MCF-7 (cáncer de mama) y las MCF-10A (células epiteliales de mama no cancerígenas). Se mostro una citotoxicidad más alta en la sal de ferricinio que el propio ferroceno, registrada en la siguiente **Tabla 1** (Acevedo-Morantes et al., 2012). La mayor citotoxicidad la presenta la sal de ferricinio, se debe a que es un catión estable y soluble en agua, por lo que tiene un mejor acceso a la superficie de las líneas celulares MCF-7 y MCF-10A que presentan una carga negativa.

MCF-7		MCF-10A	
FeCp_2 IC ₅₀ (μM)	FeCp_2BF_4 IC ₅₀ (μM)	FeCp_2 IC ₅₀ (μM)	FeCp_2BF_4 IC ₅₀ (μM)
-	1,5	1250 \pm 8,3	126 \pm 13,79

Tabla 1: Valores de inhibición IC₅₀ (μM) de la molécula ferroceno (FeCp_2) y la sal de ferricinio (FeCp_2BF_4) sobre las líneas celulares MCF-7 y MCF-10A (Acevedo-Morantes et al., 2012).

5.2.- DERIVADOS DE FERROCENILO:

Se comprobó la eficacia de la citotoxicidad de derivados del ferrocenilo como la 2-ferrocenilimidazolfenantrolina (**Imagen 13A**) y el 2-ferrocenilimidazolfenantreno (**Imagen 13B**). Se estudió la fotocitotoxicidad de estos dos compuestos donde se probó que contra la línea celular HeLa del carcinoma cervical humano, se obtenían unos valores de inhibición $IC_{50/24h}$ del compuesto A en torno a los 13 μM y superiores al 50 μM en el compuesto B (Maity et al., 2011).

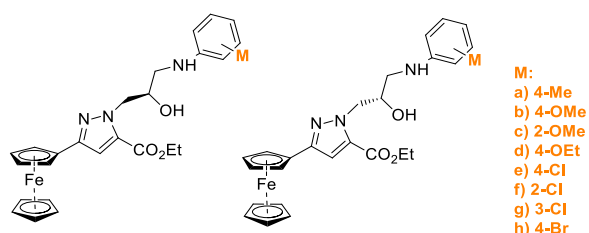


Imagen 13: El compuesto **13A** corresponde al compuesto 2-ferrocenilimidazolfenantrolina y el compuesto **13B** corresponde al 2-ferrocenilimidazolfenantreno.

Aquellos derivados de ferroceno que contienen sustituyentes de tipo **Pirazol**, como el 3-ferrocenil-1-(2-hidroxi-3-(fenilamino)propil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (**Imagen 14**), tienen actividad citotóxica sobre dos líneas celulares del cáncer de pulmón (A549 y H322). Los valores de inhibición de $IC_{50/48h}$ del 40 μM para los derivados de la molécula en forma del enantiómero (R) y (S) se muestran en la **Tabla 2** (Shen et al., 2012).

IC ₅₀ (μM) sobre las líneas celulares A549 y H322 a las 48h de incubación.						
Compuestos	(R)-Ma	(S)-Ma	(R)-Mb	(S)-Mb	(R)-Md	(S)-Md
A549	25,5 ± 2,1	25,5 ± 2,1	28,3 ± 5,7	32,7 ± 1,9	25,3 ± 3,1	35,6 ± 4,8
H322	57,8 ± 2,6	77,7 ± 3,5	55,4 ± 6,2	67,9 ± 2,1	63,6 ± 5,2	44,7 ± 5,1

Tabla 2: Valores de inhibición de los derivados del 3-ferrocenil-1-(2-hidroxi-3-(fenilamino)propil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo para las líneas celulares A549 y 5322 (Shen et al., 2012).

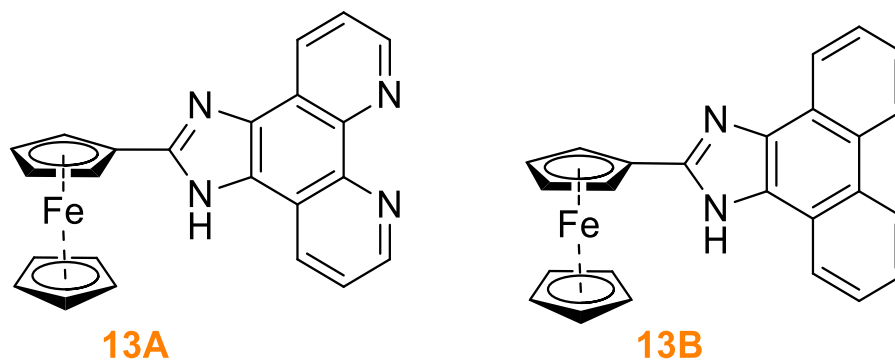


Imagen 14: Derivados (R) y (S) del 3-ferrocenil-1-(2-hidroxi-3-(fenilamino)propil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo, izquierda y derecha, respectivamente.

Los **carboranos** son clústers de átomos de hidrogeno, boro y carbono ($C_2B_{10}H_9$) que crean una estructura tridimensional que permite la ganancia en estabilidad en los derivados que los contienen. Se ha estudiado varias moléculas de ferroceno que contenían un resto de carborano en su estructura para la terapia contra el cáncer, tales como el **FcSB1** ($C_2B_{10}H_9-S_2C_2H_2Fc$), el **FcSB2** ($C_2B_{10}H_9-S_2C_2HFc$) y el **FcSBCO** ($C_2B_{10}H_9-S_2C_2HCOFc$) (**Imagen 15**). Estas moléculas interaccionaron sobre distintas líneas celulares cancerosas como el SMMC-7721 (carcinoma hepatocelular celular humano), HepG2 (carcinoma hepatocelular humano) y sobre los HELF (línea celular del fibroblasto de pulmón embrionario), dando una actividad neoplásica selectiva. Se recogieron los datos de experimentación que se muestran en la **Tabla 3**, concluyendo una citotoxicidad efectiva. Hay que destacar que la molécula FcSBCO necesita mayor cantidad para realizar un efecto significativo en las distintas líneas celulares, en comparación con FcSB1 y FcSB2 (Wu et al., 2011).

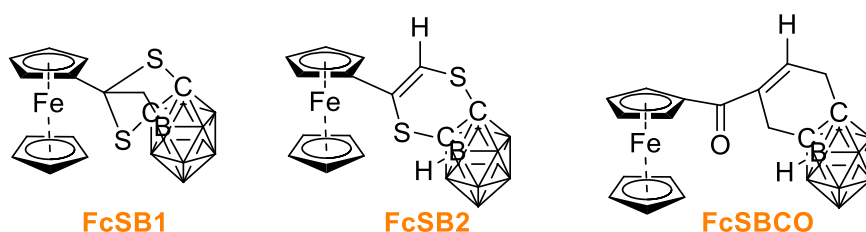


Imagen 15: Derivados ferrocenilos de los carboranos.

Compuestos	SMMC-7721 IC ₅₀ (μM)	HepG2 IC ₅₀ (μM)	HELF IC ₅₀ (μM)
FcSB1	78,0 ± 2,1	87,4 ± 7,1	121,4 ± 3,7
FcSB2	43,0 ± 3,3	49,1 ± 2,9	139,6 ± 4,6
FcSBCO	144,0 ± 5,2	174,8 ± 10,8	181,4 ± 9,7

Tabla 3: Valores de inhibición IC₅₀ (μM) de las moléculas FcSB1, FcSB2 y FcSBCO sobre las líneas celulares (Wu et al., 2011).

También se estudiaron varios derivados de tipo **aminofosfina del ferroceno** (**Imagen 16**) para tratar a la línea celular Hep3B (carcinoma hepatocelular humana tipo 3B). Dependiendo del volumen y longitud de la cadena del sustituyente en el esqueleto central, se obtienen distintos valores de inhibición (**Tabla 4**).

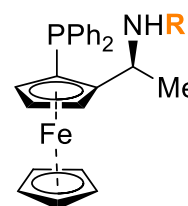


Imagen 16: Estructura central del aminofosfato de ferroceno.

R	IC ₅₀ (μM)	R	IC ₅₀ (μM)
Metilo	12	Fenilo	a
Propilo	1,5	Naftilo	a
Ciclopropilo	25	2-Naftilo	70
Isopropilo	3	1,2,3,4-Tetrahidronaftilo	a
Isobutilo	6	Difenilo	80
Terc-butilo	0,75	Adamantil	40

Tabla 4: Actividad anticancerígena relativa del ferrocenil aminofosfina en la línea celular del carcinoma hepatocelular humana Hep3B. Los resultados se muestran como valores medios de IC₅₀ de 3 pruebas independientes. El valor “a” significa que no presenta actividad biológica significativa incluso a valores superiores a 100 (μM) (Kok et al., 2011).

Los compuestos con sustituyente **propilo**, **isopropilo** y **terc-butilo** en el grupo amino presentan unos valores de citotoxicidad inferiores a 5μM, por lo que son las moléculas más idóneas para ser usados como agentes antitumorales para la línea celular Hep3B. Los grupos más voluminosos como el **fenilo**, **naftilo** y el **tetrahidronaftilo** no exhiben actividades biológicas, incluso a una dosis más alta de 100 μM (Kok et al., 2011).

5.2.1.- FERROCIFENO:

La molécula de ferrocifeno o *1-[4-(2-dimetilaminoetoxi)]-1-(fenil-2-ferrocenilbut-1-eno)*, surgió para dar solución a la resistencia que crea el tamoxifeno en el tratamiento de los pacientes al cáncer de mama. En la búsqueda de una molécula anti estrogénica se sintetizó el **hidroxiferrocifeno**, que tiene una estructura similar al 4-hidroxitamoxifeno. Cuando el Tamoxifeno se metaboliza, forma el 4-hidroxitamoxifeno; si hacemos lo mismo con el Ferrocifeno obtenemos el *hidroxiferrocifeno* (**Imagen 17**). El hidroxiferrocifeno demuestra tener una mayor afinidad sobre los receptores estrogénicos y un mejor efecto citotóxico que el propio tamoxifeno. Los valores de inhibición de IC₅₀ son de 3,4 y 4.9 μM, para el (Z) y (E)-hidroxiferrocifeno respectivamente, mejores que los que suele proporcionar el tamoxifeno (IC₅₀ de 6,4 μM) sobre los receptores estrogénicos MCF-7 del cáncer de mama (Top et al., 1997).

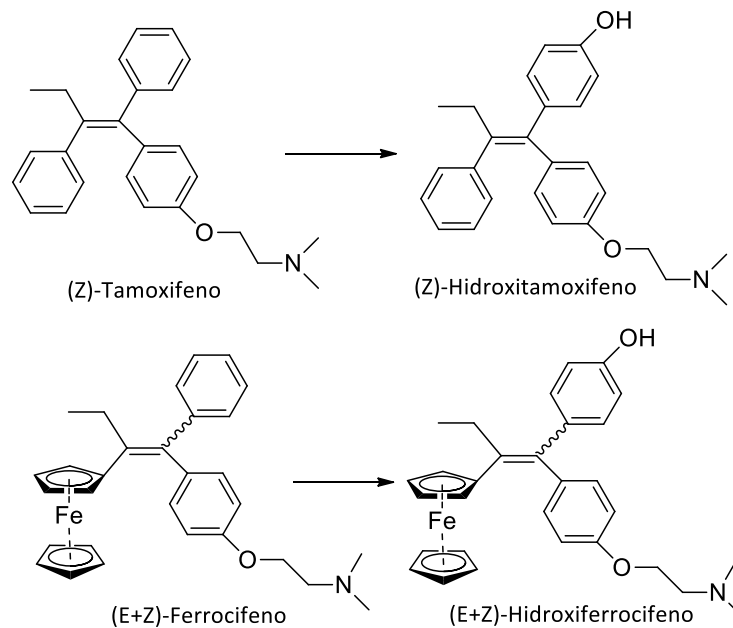


Imagen 17: Estructuras del **(Z)-tamoxifeno** (arriba, izquierda), **(Z)-hidroxitamoxifeno** (arriba, derecha), **(E+Z)-ferrocifeno** (abajo, izquierda) y **(E+Z)-hidroxiferrocifeno** (abajo, derecha).

Partiendo de la molécula del ferrocifeno y utilizando la estructura del hidroxiferrocifeno como arquetipo, se estudiaron los efectos antiproliferativos de 4 moléculas de hidroxiferrocifenos sobre cuatro líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7, MDA-MB231, RTx6 y TD5) dependiente e independiente de hormonas, pero con diferentes niveles de ER α (receptor estrogénico α). Esas cuatro moléculas de hidroxiferrocifenos se diferencian entre sí por la longitud de la cadena lateral **(Imagen 18)** (Top et al., 2003).

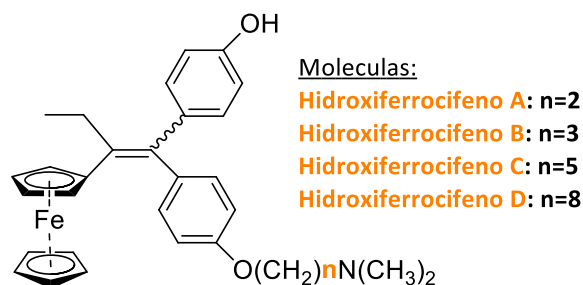
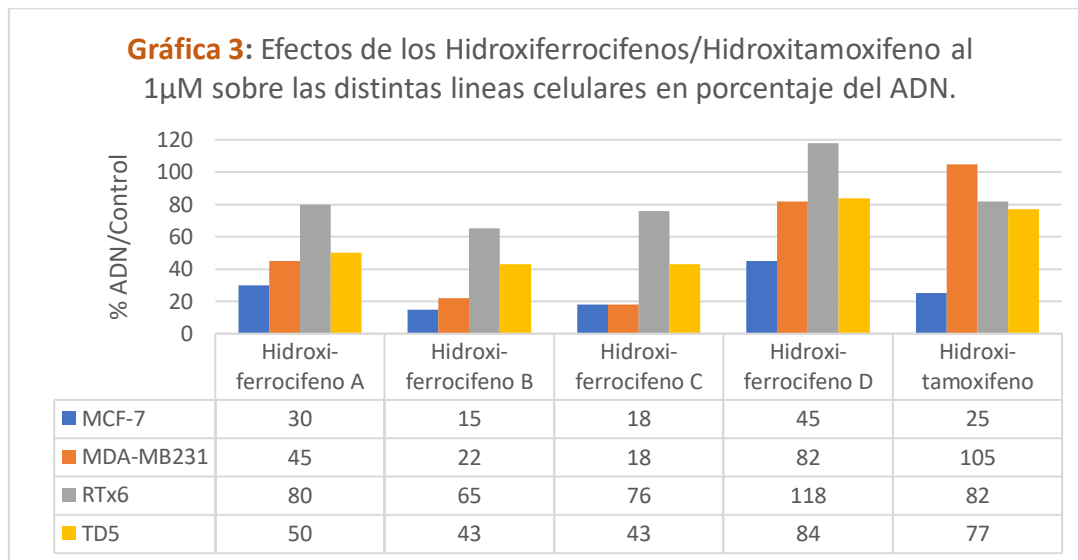


Imagen 18: Estructura del (E+Z)-hidroxiferrocifeno.

Los resultados después de 5 días de cultivo fueron expresados como porcentajes de ADN, donde: valores inferiores al 100% corresponde a un efecto antiproliferativo; valores del 100% corresponde a efecto nulo y valores superiores al 100% corresponde a un efecto proliferativo **(Gráfica 3)** (Top et al., 2003).

A la vista de los resultados de la **Gráfica 3** la línea celular MCF-7 se obtienen los porcentajes antiproliferativo sobre el ADN más bajos de todas las líneas estudiadas, mostrando también que las cuatro moléculas de hidroxiferrocifeno (A-D) tienen efecto antiproliferativo. Además se observa que, a medida que la cadena lateral se alarga (hidroxiferrocifeno D), el efecto antiproliferativo se debilita. Sobre la línea celular MDA-MB-231, los hidroxiferrocifenos

muestran un efecto antiproliferativo muy marcado, excepto el hidroxiferrocifeno D. En la línea celular RTx6 se observa un efecto antiproliferativo débil, siendo el efecto antiproliferativo de los hidroxiferrocifeno B y C ligeramente superior. En la línea celular TD5, se encuentra un efecto antiproliferativo más marcado sobre los hidroxiferrocifenos A, B y C (Top et al., 2003).



Podemos resumir que el incorporar un resto ferrocénico al esqueleto del tamoxifeno, produce un efecto antiproliferativo sobre las líneas celulares del cáncer de mama, ya que tienen un efecto antiestrogénico. Los hidroxiferrocifenos presentan un comportamiento antiproliferativo notable sobre la línea celular MDA-MB-231 con valores de inhibición IC₅₀ de 0,5 μ M, mientras que los valores del hidroxitamoxifeno son nulos a este rango de inhibición. La incorporación de la molécula de ferroceno modula la actividad citotóxica, actúa a cantidades más bajas que el Hidroxitamoxifeno y llega a producir Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) (Hillard et al., 2006).

Si sustituimos la cadena lateral por un grupo ferrocenilo lipófilo estable ($-\text{OCH}_2\text{CO}-[(\eta^5-\text{C}_5\text{H}_4)\text{FeCp}]$) (Imagen 19), se obtiene una molécula neutra que actúa sobre las líneas celulares MCF-7 y PC-3 (cáncer de próstata). Los estudios concluyeron que había una actividad antiproliferativa en las células de cáncer de mama dependientes de hormonas (MCF-7) y en las células de cáncer de próstata (PC-3) negativas causada por el carácter citotóxico del grupo ferrocenilo (Nguyen et al.,

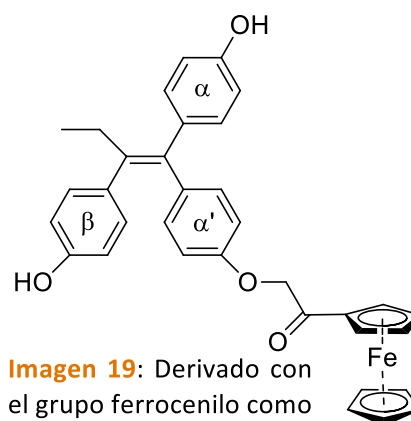


Imagen 19: Derivado con el grupo ferrocenilo como cadena lateral.

2007). Si se modifica estructuralmente la cadena lateral por el grupo funcional $-\text{O}(\text{CH}_2)_n[(\eta^5-\text{C}_5\text{H}_4)\text{FeCp}]$ se obtiene una estructura con menor afinidad por el receptor estrogénico α cuanto mayor sea la longitud de dicha cadena (siendo $n=1-4$). Esta estructura actúa como estrógenos

en la línea celular MCF-7 y como citotóxicos leves en la línea celular PC-3, con unos valores de inhibición IC_{50} de $10\mu M$ (Nguyen et al., 2009).

Los siguientes derivados (**Imagen 20**) tiene un efecto antiproliferativo contra la línea celular MCF-7, pero cuando se eliminan los grupos hidroxilos de la molécula, se comprueba que disminuye citotoxicidad (Nguyen et al., 2009).

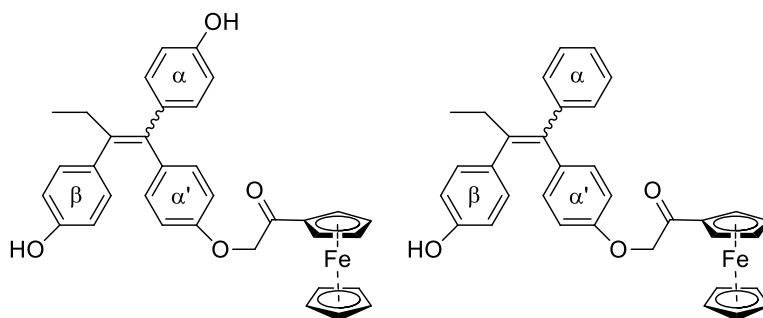


Imagen 20: Derivados hidroxiferrocifenos con grupos hidroxilos que poseen efectos citotóxicos.

5.2.2.- FERROCENILFENOLES:

La molécula de **ferrocenilfenol** o *1,1-bis(4'-hidroxifenil)-2-ferrocenil-but-1-eno* (**Imagen 21**) se forma a partir del hidroxitamoxifeno, reemplazando el grupo "β" fenilo por un grupo ferroceno y la cadena lateral es sustituida por un grupo hidroxilo. Esta molécula de ferrocenilfenol tiene actividad citotóxica hacia la línea celular de cáncer de mama dependiente de hormona (MCF-7) e independiente de hormonas (MDA-MD-231) en concentraciones más bajas que el propio hidroxitamoxifeno.

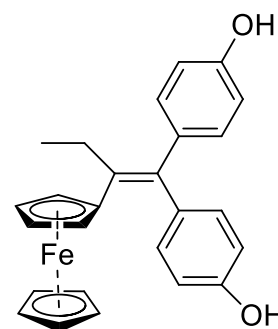


Imagen 21: Ferrocilfenol

Esta la molécula mantiene unos valores de inhibición de $IC_{50/120h}$ del orden de 0.7 y $0.6\mu M$ para la línea celular MCF-7 y MDA-MB-231 respectivamente. Sus análogos orto y meta también muestran niveles de citotoxicidad. Las estructuras con el patrón "ferroceno-espacio conjugado-p(fenol)" hace que la molécula tenga un efecto citotóxico fuerte, sin embargo, los cambios de posición del grupo funcional o del grupo ferrocenilo producen un efecto citotóxico menor (Plazuk et al., 2009).

Los compuestos en los que los grupos ferroceno y fenol están unidos a carbonos separados por el enlace olefínico (**Imagen 22A**) son más eficientes para inhibir la proliferación de la línea celular MDA-MB-231, que los isómeros que tienen el ferroceno y el fenol en el mismo átomo de carbono del doble enlace (**Imagen 22B**) (Tan et al., 2009).

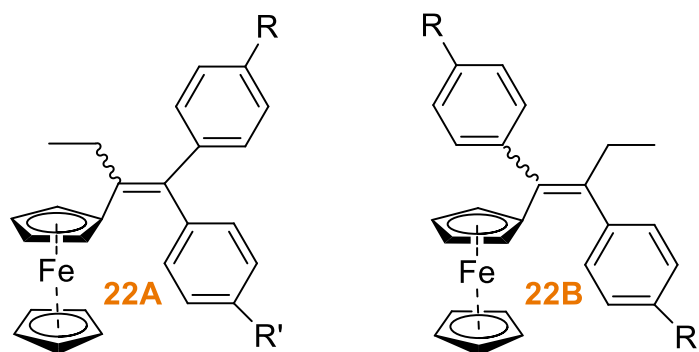


Imagen 22: Derivados del ferrocenilfenol (Tan et al., 2009).

El *2-ferrocenil-1,1-bis(4-acetoxifenil)-but-1-eno* (**Imagen 23**) muestra unos valores de inhibición de IC_{50} de $0,5\mu M$ sobre la línea celular MCF-7, obteniendo unos valores incluso superiores que al compuesto ferrocenil difenol con un valor de inhibición de IC_{50} de $0,6\mu M$ (Heilmann et al., 2008).

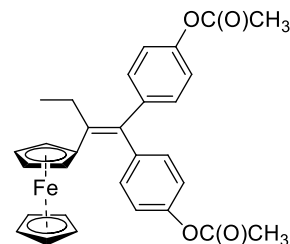


Imagen 23: Derivado ferrocenilfenol.

Existen algunos compuestos análogos al ferrocenilfenol que poseen grupos de tipo amida ($-CHO-NH_2$) y acetamida ($-CH_2-CO-NH_2$) (**Imagen 24**) (Pigeon et al., 2009).

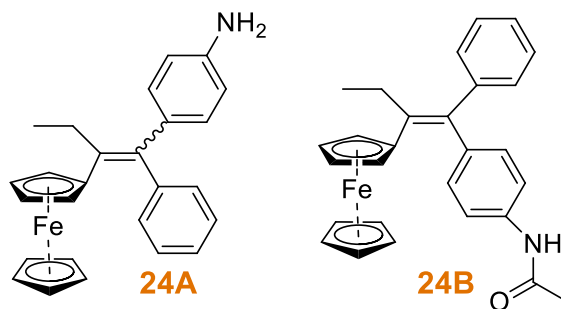


Imagen 24: *2-ferrocenil-1-(4-aminofenil)-1-fenil-but-1-eno (Z+E)* (**24A**), *2-ferrocenil-1-(4N-acetilaminofenilo)-1-fenil-but-1-eno (Z)* (**24B**) (Pigeon et al., 2009).

Los compuestos **24A** y **24B** muestran una actividad estrogénica/citotóxica para la línea celular MCF-7, ya que son proliferativos a bajas concentraciones ($0,1\mu M$) y antiproliferativos a altas concentraciones ($10\mu M$). Dichos compuestos para la línea celular MDA-MB-231 son antiproliferativos con unos valores de inhibición de IC_{50} de $0,8\mu M$ y $0,65\mu M$ respectivamente (Pigeon et al., 2009).

Existe una segunda generación de ferrocenilfenoles que se basan en compuestos cíclicos basados en el **ferrocenofano**. Estos compuestos son hasta 4 veces más potentes contra las células de cáncer de mama independiente de hormonas que los análogos del ferroceno. La molécula del [3]ferrocenofano difenólico (**Imagen 25A**) tiene acción sobre las células de cáncer de mama y de próstata, obteniendo valores de inhibición de IC₅₀ del orden de 0.09 μM en la línea celular MDA-MB-231, frente a su análogo no cíclico (**Imagen 25B**) con unos valores de 0.6μM (Gormen et al., 2010).

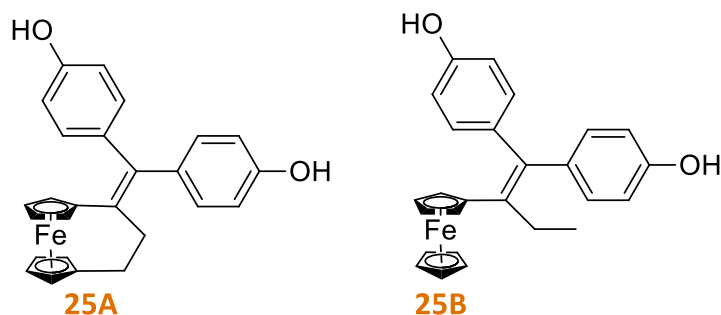


Imagen 25: Derivados [3]ferrocenofanos.

Usando el esqueleto del 1-[(4-**R**fenil)-fenil-metilidenil]-[3]ferrocenofano, siendo **R** un grupo OH (**Imagen 26A**), grupo NH₂ (**Imagen 26B**) y NHAc (**Imagen 26C**), se obtienen valores de inhibición de IC₅₀ del orden de 0.47μM, 0.21μM y 0.47μM respectivamente para la línea celular MDA-MB-231. Cuando **R** es un grupo 4,4'-bis-hidroxi se obtienen valores de inhibición de IC₅₀ del orden de 0.09μM (Görmen et al., 2010).

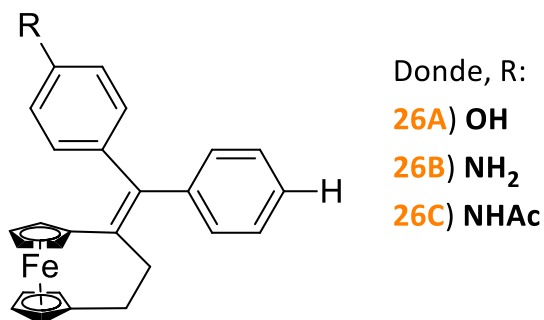


Imagen 26: Derivados [3]ferrocenofano.

5.3.- OTROS DERIVADOS DEL FERROCENILO:

5.3.1.- FLAVONOIDES:

Los **flavonoides** (C₁₅H₁₀O₂) son metabolitos secundarios polifenólicos (contienen al menos un anillo aromático al que se le unen uno o varios grupos hidroxilos) que contienen un grupo cetona y que están presentes en plantas. Los flavonoides tienen múltiples propiedades biológicas que los convierten en posibles candidatos contra el cáncer, como su capacidad de modular la actividad de las enzimas para interferir en los mecanismos de señalización y procesos celulares,

ya que se debe a las características fisicoquímicas del compuesto. La presencia de grupos hidroxilos aromáticos, hacen que sean moléculas muy reactivas, lo que permite formar puentes de hidrogeno o uniones covalentes, además de formar complejos con iones metálicos como el hierro (Fe²⁺). Los Flavonoides son de gran utilidad en las primeras fases del cáncer y/o en la inhibición de las etapas posteriores de progresión o invasión (Álvarez Castro and Orallo Cambeiro, 2003).

5.3.2.- AURONAS:

La **aurona** es un compuesto heterocíclico benzofurano con un bencilideno en la posición 2 (Nakayama, 2002). Las auronas que se estudiaron de tipo ferrocenilo (**Imagen 27**) sobre las líneas celulares MRC-5 (células pulmonares fetales) y MDA-MB-231 (carcinoma de mama) dieron los valores de inhibición de IC₅₀ (μM) recogidos en la **Tabla 5** (Tiwari et al., 2012).

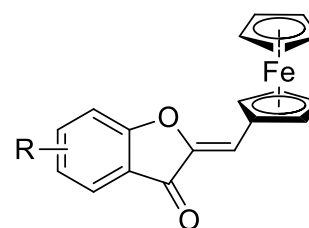


Imagen 27: Ferrocenilos derivados de auronas.

Grupo "R"	MRC-5 IC ₅₀ (μM)	MDA-MB-231 IC ₅₀ (μM)
R = Sin sustituir	3,5 ± 0,0	2,8 ± 0,5
R = 6-OCH ₃	3,5 ± 0,1	4,1 ± 0,2
R = 5-OCH ₃	1,0 ± 0,3	1,8 ± 0,0
R = 4-OCH ₃	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2
R = 4,6-diOCH ₃	3,7 ± 0,1	3,8 ± 0,1

Tabla 5: Valores de inhibición a las 72 horas de los ferrocenilos derivados de auronas sobre las líneas celulares MRC-5 y MDA-MB-231 (Tiwari et al., 2012).

5.3.3.- CHALCONAS Y FLAVONAS:

La **chalcona** (**Imagen 28C**) se encuentra dentro del grupo de cetonas aromáticas y forma una enona, es decir es un grupo carbonilo unido a dos átomos de carbono por doble enlace, mientras que la **flavona** es el 2-fenil-1-benzopirán-4-ona. La evaluación de la citotoxicidad de las *ferrocenil chalconas* (**Imagen 28A**) y las *ferrocenil flavonas* (**Imagen 29B**) frente a la línea celular del cáncer de melanoma B16 murino mostro que los derivados de las chalconas presentan valores de inhibición de IC₅₀ de 30 a 84 μM, mientras que para los derivados de las Flavonas tienen unos valores de inhibición de IC₅₀ de 12 a 18 μM (Monserrat et al., 2010).

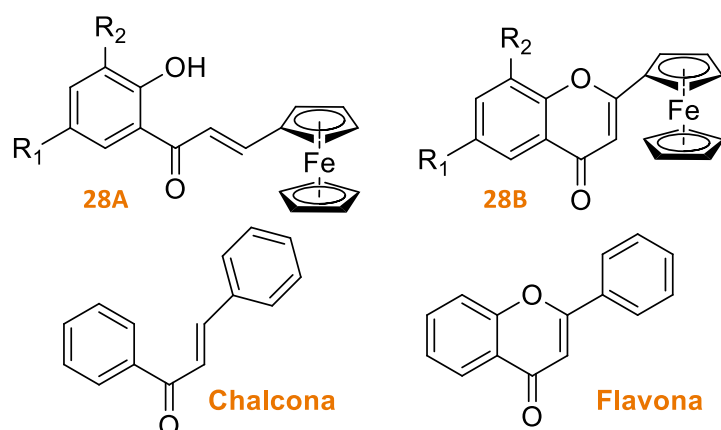


Imagen 28: Derivados del ferrocenil chalcona (**Imagen 28A**), derivados del ferrocenil flavonas (**Imagen 28B**) y estructura general de la chalcona (abajo izquierda) y flavona (abajo derecha).

Se estudiaron compuestos de ferrocenilo (**Imagen 29**) que poseen citotoxicidad hacia la línea celular P388 (leucemia murina) dando los siguientes resultados (**Tabla 6**) (Perjési et al., 2012).

Grupo "R"	P388 IC ₅₀ (μM)
R = -(CH ₂)-	9,9 ± 0,3
R = -(CH ₂) ₂ -	22,5 ± 5,4
R = -(CH ₂) ₃ -	15,3 ± 0,6
R = -(OCH ₂)-	10,7 ± 2,6
R = -(SCH ₂)-	17,0 ± 0,5

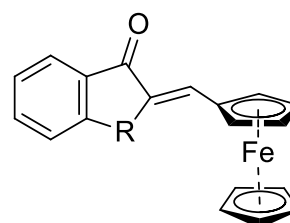


Imagen 29: Derivado de ferrocenilo.

Tabla 6: Valores in vitro IC₅₀ (μM) sobre la línea celular P388 (Perjési et al., 2012).

Un estudio del año 2010 examinó diversas cetonas conjugadas con un grupo ferrocenil pirazol frente a líneas celulares como el HeLa, el melanoma Fem-x y la leucemia mielógena humana K562. Entre ellos el derivado (E)-3-(3-ferrocenil-1-fenilpirazol-4-il)-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona (**Imagen 30**), exhibió una mejor actividad citotóxica sobre la línea celular K562 que el cisplatino (**Tabla 7**). De todas las moléculas que se examinaron, este fue el derivado con los valores de inhibición más bajas en las tres líneas celulares y el más activo que ejerció una acción antiproliferativa dependiente de la dosis. Por lo que este compuesto es un agente antiproliferativo prometedor contra la leucemia mielógena humana (Ratković et al., 2010).

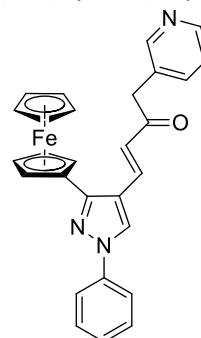


Imagen 30: (E)-3-(3-ferrocenil-1-fenilpirazol-4-il)-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona.

Compuesto	HeLa IC ₅₀ (μM)	Fem-x IC ₅₀ (μM)	K652 IC ₅₀ (μM)
30	11,3 ± 6,2	8,1 ± 2,3	5,4 ± 0,5
Cisplatino	2,1 ± 0,2	4,7 ± 0,2	5,9 ± 0,2

Tabla 7 : Valores de inhibición IC₅₀ sobre el compuesto (E)-3-(3-ferrocenil-1-fenilpirazol-4-il)-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona frente al cisplatino (Ratković et al., 2010).

5.4.- DERIVADOS ANTIANDRÓGENICOS:

El cáncer de próstata afecta a 1 de cada 8 hombres y produce 200.000 muertes al año. El tratamiento de este tipo de cáncer dependiente de hormonas consiste en la administración de antiandrógenos no esteroideos como la **nilutamida**, **flutamida** y la **bicalutamida**. Sin embargo, la mayoría de los pacientes recaen por mutaciones del receptor de andrógenos (RA), por lo que desarrollar nuevos agentes terapéuticos es una prioridad. La incorporación del grupo ferrocenilo en derivados de la **nilutamida**, como la **5-Fc-hidantoína** (**Imagen 31**) produjo unos valores de inhibición de IC₅₀ de alrededor de 5 μM sobre las líneas celulares PC-3 (cáncer de próstata) independientes de hormonas (Payen et al., 2008).

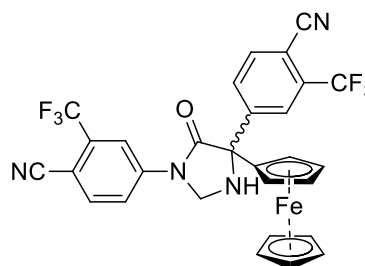


Imagen 31: Derivado de la nilutamida, la 5-Fc-hidantoína.

Estudios recientes muestran un derivado tio-hidantoína del ferroceno (**Imagen 32**) que presenta citotoxicidad frente a las líneas celulares HEK-293, MCF-7, A549 y Va-13, mostrando valores de inhibición IC₅₀ (**Tabla 8**) inferiores y por lo tanto mejores en comparación con el Cisplatino (Guk et al., 2018).

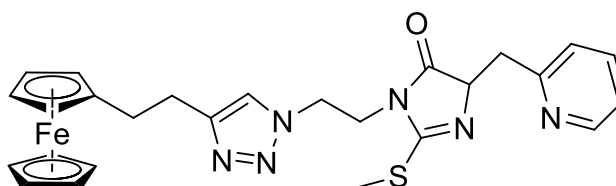


Imagen 32: Derivado tio-hidantoína del ferroceno (Guk et al., 2018).

Compuesto	HEK-293 IC ₅₀ (μM)	MCF-7 IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	Va-13 IC ₅₀ (μM)
32	3	11	5,5 ± 0,4	11 ± 2
Cisplatino	12,4 ± 3,9	64,1 ± 3,9	>30	2,9 ± 0,3

Tabla 8: Valores de inhibición IC₅₀ del **compuesto 32** y del cisplatino frente a las líneas celulares descritas en la tabla (Guk et al., 2018).

La incorporación de grupos ferrocenilos en derivados de la flutamida (**Imagen 33A**), de bicalutamida como el derivado del SARM (Moduladores Selectivos del Receptor de Andrógenos) (**Imagen 33B**) y en dos enantiómeros puros (R) y (S) (**Imagen 33C**) muestran los valores de inhibición IC₅₀ que se recogen en la **Tabla 9**. Los derivados ferrocenilos de la flutamida no tienen efecto sobre el receptor de andrógenos, ya que no se parecen a las estructuras de los andrógenos naturales: testosterona y dihidrotestosterona. Los derivados de la bicalutamida mostraron valores más relevantes, donde el derivado del SARM ó *N*-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-3-ferrocenilmetoxi-2-hidroxi-2-metil-propionamida (**Imagen 33B**) tiene un valor de inhibición de 17 µM, siendo por tanto el más citotóxico de los mencionados anteriormente de esta familia (Payen et al., 2011).

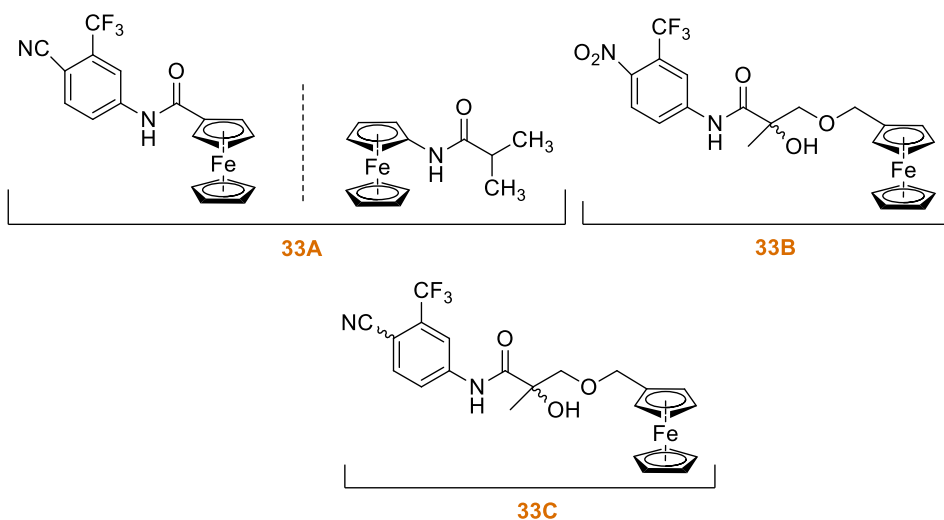


Imagen 33: Derivados del ferrocenilo: de la flutamida (*N*-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-ferricenil carboxamida) y (*N*-(ferrocenil)-isobutiramida) respectivamente (**Imagen 33A**), de la bicalutamida derivado del SARM (*N*-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-3-ferrocenilmetoxi-2-hidroxi-2-metil-propionamida) (**Imagen 33B**) y dos enantiómeros puros (*N*-(4-ciano-3-trifluorometilfenil)-3-ferrocenilmetoxi-2-hidroxi-2-metilpropionamida) (R) y (S) (**Imagen 33C**) (Payen et al., 2011).

Compuestos	PC-3 IC ₅₀ (µM)
<i>N</i> -(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-ferricenil carboxamida	-
<i>N</i> -(ferrocenil)-isobutiramida	-
33B	17 ± 2
(2S)-33C	12,8 ± 0,5
(2R)-33C	14 ± 2

Tabla 9: Valores de inhibición IC₅₀ con un periodo de 5 días de incubación de los compuestos nombrados anteriormente sobre la línea celular PC-3 (Payen et al., 2011).

5.5.- ANÁLOGOS FITOQUÍMICOS CITOTÓXICOS:

Existen compuestos naturales que presentan actividades citotóxicas, como la **curcumina** (*Curcuma longa*) o la **iludina**. La **curcumina** es un pigmento amarillo fenólico con propiedades antiinflamatorias y antitumorales. Cuando se le modifica estructuralmente incorporando el grupo ferrocenilo (**Imagen 34**) y se estudia su actuación sobre las líneas celulares B16, NIH 3T3 (inhibición de embriones de fibroblastos murinos) y ITP (inhibición de la polimerización de la tubulina) se obtienen los resultados que se muestran en la **Tabla 10**. Los compuestos **34D-34E-34F-34G** tienen unos buenos resultados bajo las tres líneas celulares, comparadas con el resto (Arezki et al., 2011).

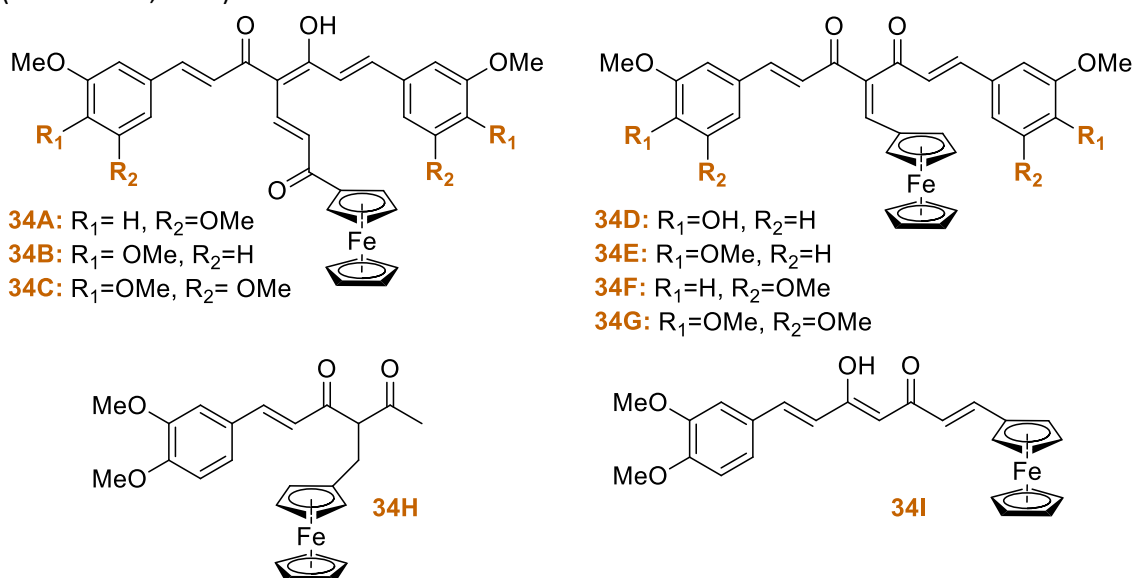


Imagen 34: Derivados de la curcumina con actividades antitumorales (Arezki et al., 2011).

Compuesto	B16 IC ₅₀ (μM)	NIH 3T3 IC ₅₀ (μM)	ITP IC ₅₀ (μM)	Compuesto	B16 IC ₅₀ (μM)	NIH 3T3 IC ₅₀ (μM)	ITP IC ₅₀ (μM)
34A	>100	>100	5,8	34F	5,0	24,5	11,0
34B	30,5	>100	2,5	34G	2,2	6,2	12,6
34C	19,0	>100	2,1	34H	>100	>100	>30
34D	4,2	6,9	21,4	34I	28,6	56,2	9,3
34E	7,1	8,5	3,6				

Tabla 10: Resultados de la citotoxicidad de los derivados de la curcumina ferrocenilos sobre las líneas celulares B16, NIH 3T3 e ITP (Arezki et al., 2011).

La **iludina** son sesquiterpenos que se encuentran en especies de basidiomicetos con citotoxicidad no selectiva usado como antimicrobiano. Esteres de iludina M (citotoxina fúngica, **Imagen 35C**) con ácido ferrocenioico y con el 1,10-ferrocendioico mostraron actividad antitumoral sobre las líneas celulares HL-60 (leucemia promielocítica humana), 518A2

(melanoma maligno) y HF (fibroblasto de prepucio no maligno). El diéster de iludina M con ácido 1,10-ferrocendioico o *bis(iludinil M)1,1'-ferrocenodicarboxilato* (**Imagen 35A**) y el monoéster de la iludina M con ácido ferrocenoico o *Iludinil M ferrocenocarboxilato* (**Imagen 35B**), se obtuvieron los datos que se recogieron en la **Tabla 11**. Los esteres derivados del ferroceno fueron menos citotóxicos que la iludina M, el diéster es menos tóxico para los fibroblastos no malignos, pero más específico que el monoéster. El añadir un grupo ferroceno a la molécula de iludina M, proporciona un efecto sinérgico aditivo en la eficacia contra el cáncer (Knauer et al., 2009).

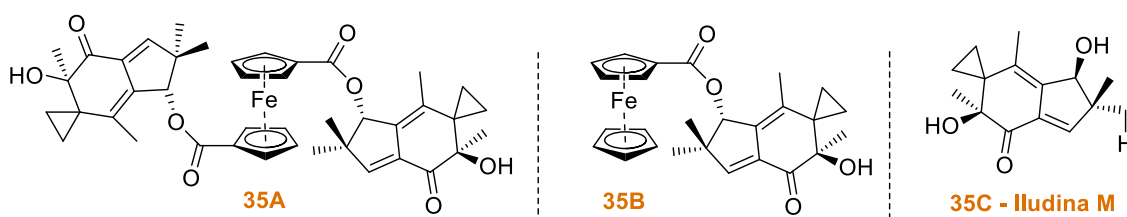


Imagen 35: La **molécula 35A** corresponde al *bis(iludinil M)1,1'-ferrocenodicarboxilato*, la **molécula 35B** corresponde al *Iludinil M ferrocenocarboxilato* y la molécula de Iludina M **35C** (Knauer et al., 2009).

Compuesto	HL-60 IC ₅₀ (μM)	518A2 IC ₅₀ (μM)	HF IC ₅₀ (μM)
Iludina M	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,02	0,13 ± 0,03
35A	3,0 ± 1,6	0,42 ± 0,08	3,66 ± 1,90
35B	28 ± 5,3	3,6 ± 0,5	9,51 ± 2,49

Tabla 11: Resultados comparativos de los diferentes valores de inhibición IC_{50/48h} sobre las líneas celulares HL-60, 518A1 y HF (Knauer et al., 2009).

5.6.- OLIGOSACÁRIDOS FERROCENILO:

Los oligosacáridos son glúcidos que se forman por la unión de 2 a 10 monosacáridos unidos mediante enlace O-glucósido. Los oligosacáridos que contienen ferroceno se unen mediante un brazo espaciador adecuado. En 2012 se estudió la actividad citotóxica de 6 moléculas con estructura ferroceno carbohidrato (**Imagen 36**) sobre las líneas celulares A549 (adenocarcinoma alveolar de las células epiteliales de pulmón), Neuro2a (células de neuroblastoma de ratón), HeLa, MDA-MB-231 y MCF-7 (Trivedi et al., 2012).

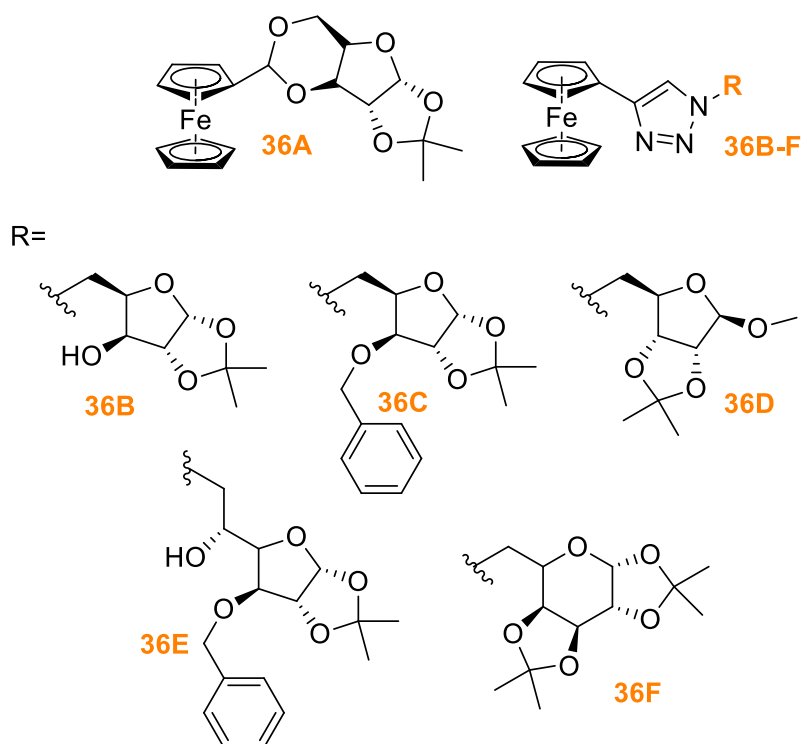


Imagen 36: La **molécula 36A** corresponde a *(3aR,3bS,7aR,8aR)-5-(2-ferrocenil)-2,2-dimetiltetrahidro-3bH-[1,3]dioxolo[4,5]furo[3,2-d][1,3]dioxina*, la **molécula 36B** corresponde a *5-deoxy-1,2-O-isopropilideno-5-(4-ferrocenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-α-D-xilofuranosa*, la **molécula 36C** corresponde al *3-O-benzil-5-deoxi-1,2-O-isopropilideno-5-(4-ferrocenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-α-D-xilofuranosa*, la **molécula 36D** corresponde al *metil-5-deoxi-2,3-O-isopropilideno-(4-ferrocenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-β-D-ribofuranosa*, la **molécula 36E** corresponde al *3-O-bencil-6-deoxi-1,2-O-isopropilideno-6-(4-ferrocenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-α-D-glucofuranosa* y la **molécula 36F** corresponde al *6-deoxy-1,2:3,4-di-O-isopropilideno-6-(4-ferrocenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-α-D-galactopiranososa* (Trivedi et al., 2012).

Los resultados obtenidos se recogen en la **Tabla 12**. El **compuesto 36A** fue activo contra todas las líneas celulares, especialmente frente a las líneas A549, HeLa y MCF-7. El **compuesto 36E** derivado glucofuranosa-triazol presentó una buena citotoxicidad sobre todas las líneas celulares con unos valores de inhibición IC_{50} inferior a $10 \mu M$. El **compuesto 36D** derivados de la ribofuranosa presenta actividad citotóxica sobre la línea celular MDA-MB-231 que es dependiente de hormonas. Los triazoles derivados de la xilofuranosa y la glucofuranosa (**compuesto 36B y 36E**), que tienen un grupo hidroxilo libre, mostraron unos valores de inhibición IC_{50} más bajos que el resto ($5,3 \mu M$) hacia la línea celular MDA-MB-231. Esto demostró que los azúcares protegidos con el grupo *isopropilideno* son buenos candidatos para el desarrollo de fármacos citotóxicos (Trivedi et al., 2012).

Compuesto	A549 IC ₅₀ (μ M)	Neuro2a IC ₅₀ (μ M)	HeLa IC ₅₀ (μ M)	MDA-MBA- 231 IC ₅₀ (μ M)	MCF-7 IC ₅₀ (μ M)
Ferroceno	21,3	34,7	28,3	35,2	54,9
36A	6	17,4	7	10,5	6,5
36B	6,1	16	17,4	5,3	10,5
36C	9,08	6,7	6,76	10,12	18,05
36D	No inhiben	No inhiben	No inhiben	7,35	No inhiben
36E	10,09	6,54	7,89	5,38	9,08
36F	11,59	7,59	No inhiben	7,54	9,04

Tabla 12: Citotoxicidad de los ferrocenos oligosacáridos comparados con el ferroceno (Trivedi et al., 2012).

5.7.- MICRONUTRIENTES CON FERROCENO:

El aporte de agua y nutrientes es un factor necesario para las distintas funciones vitales en los seres vivos. Existen dos grupos de nutrientes, los **macronutrientes** y los **micronutrientes**. Los macronutrientes deben aportarse en grandes cantidades y dentro de este grupo se encuentran las proteínas, hidratos de carbono y los ácidos grasos. Dentro del grupo de los micronutrientes se encuentran los minerales y las vitaminas, que no aportan energía, pero tienen función reguladora. Una dieta equilibrada es necesaria para obtener el aporte de vitaminas y minerales necesarios.

Se puede destacar entre los minerales el **selenio** que tiene acción antioxidante, previene el daño celular producido por radicales libres y protege de algunas líneas celulares contra el cáncer.

En 2012 se describieron una serie de **ferrocenil selenoamidas** ($\text{FcSeNH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{ROH}$, siendo "n" igual a 1,2,3 y siendo "R" igual a H, Me y Ph (hidrogeno, grupo metil y grupo fenilo), que presentaron excelentes rendimientos mostrando que los compuestos de selenio tienen una capacidad anticancerígena superior al tamoxifeno y al cisplatino con unos valores de inhibición IC₅₀ en torno a 4,58 a 13,62 μ M frente a la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7. La presencia del átomo de selenio es necesaria, ya que, si se reemplaza por ejemplo con azufre, la actividad citotóxica desaparece. El grupo hidroxilo provoca una importante actividad citotóxica, al poder participar en la interacción con su objetivo biomolecular, asimismo, al aumentar la longitud de la cadena lateral de alquilo, disminuye la actividad biológica (**Imagen 37A**, **37B** y **37C**). Los grupos voluminosos en la cadena lateral de alquilo también disminuyen la actividad citotóxica (**Imagen 37D** y **37E**). Los resultados de los valores de inhibición IC₅₀ de las **ferrocenil**

selenoamidas sobre las distintas líneas celulares (U251, HCT-15 y MCF-7) se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 13**) (Gutiérrez-Hernández et al., 2012).

Compuestos	U251 IC ₅₀ (μM)	HCT-15 IC ₅₀ (μM)	MCF-7 IC ₅₀ (μM)
37A	7,24 ± 0,5	4,48 ± 0,09	4,58 ± 0,40
37B	7,78 ± 0,40	11,65 ± 1,00	13,62 ± 1,20
37C	7,52 ± 0,30	10,99 ± 1,00	12,69 ± 0,90
37D	7,15 ± 0,50	11,26 ± 1,1	9,87 ± 0,60
37E	38,47 ± 1,60	32,58 ± 3,00	37,28 ± 2,80

Tabla 13: Valores de inhibición IC₅₀ (μM) de las moléculas ferrocenil selenoamidas sobre las líneas celulares U251, HCT-15 y MCF-7 (Gutiérrez-Hernández et al., 2012).

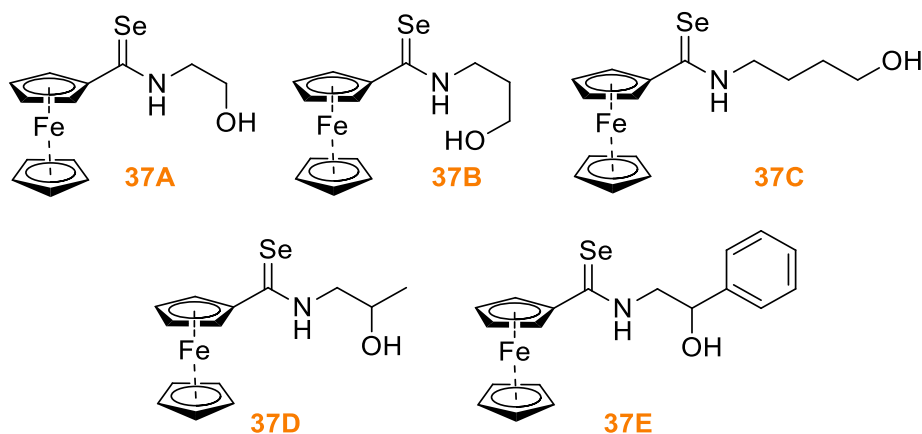


Imagen 37: Derivados selenoamidas: El **compuesto 37A** es el *N*-(2-hidroxietil)ferrocenselenoamida, el **compuesto 37B** es el *N*-(3-hidroxipropil)ferrocen selenoamida, el **compuesto 37C** es el *N*-(4-hidrobutil)ferrocenselenoamida, el **compuesto 37D** es el *N*-(2-hidroxipropil)ferrocenselenoamida y el **compuesto 37E** es el *N*-(2-fenil-2-hidroxietil) ferrocenselenoamida (Gutiérrez-Hernández et al., 2012).

Otro micronutriente con capacidad antitumoral es el **flúor**, que posee propiedades de estabilizar estructuras moleculares y se encuentra en los agentes quimioterápicos comerciales como el 5-fluorouracilo. En un estudio realizado con tres triazoles de *ferroceno trifluorometilado* (**Imagen 38A**, **38B** y **38C**) se probó su citotoxicidad frente a las líneas celulares MCF-7 (cáncer de mama), HT-29 (cáncer de colon) y PT-45 (cáncer de páncreas). Todas las líneas celulares eran moderadamente sensibles a los triazoles de ferroceno con los valores de inhibición IC₅₀ (μM) recogidos en la siguiente tabla (**Tabla 14**) (Maschke et al., 2012).

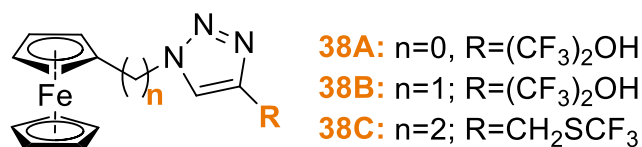


Imagen 38: Derivados triazoles del ferroceno trifluorometilado. El **compuesto 38A** es el 2-(1-ferrocenilo-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol, el **compuesto 38B** es el 2-(1-ferrocenilometil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol y el **compuesto 38C** es el 1-ferrocenilo-4-[(trifluorometiltio)metil]-1H-1,2,3-triazol (Maschke et al., 2012).

Compuestos	MCF-7 IC ₅₀ (μM)	HT-29 IC ₅₀ (μM)	PT-45 IC ₅₀ (μM)
38A	38,0 ± 0,5	67,0 ± 0,1	No testeado
38B	49,0 ± 14,0	55,0 ± 5,0	No testeado
38C	33,0 ± 5,0	41,0 ± 15,0	55,0 ± 25,0

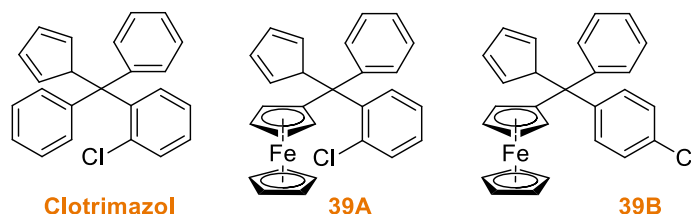
Tabla 14: Valores de inhibición IC₅₀ (μM) de las moléculas triazoles de ferroceno trifluorometilado sobre las líneas celulares MCF-7, HT-29 y PT-45 (Maschke et al., 2012).

El flúor tiene importancia a nivel antitumoral porque es específico para las células malignas, ya que reduce la densidad electrónica del ferroceno y produce una mayor resistencia a la oxidación (Maschke et al., 2012).

5.8.- FERROCENILOS DERIVADOS DEL CLOTRIMAZOL:

Tras el descubrimiento de la actividad antitumoral de los complejos de platino (II), los compuestos metálicos tienen interés como candidatos a fármacos anticancerígenos por sus propiedades fisicoquímicas. El **clotrimazol** es un antifúngico que muestra efectos antiproliferativos sobre algunas células cancerosas, debido a su relación con la inhibición de la glucólisis. Análogos del ferrocenilo de clotrimazol (**Imagen 39A** y **39B**) se analizaron para analizar la inhibición sobre las líneas celulares HT-29 (adenocarcinoma de colon humano) y MCF-7 obteniéndose los resultados recogidos en la siguiente tabla (**Tabla 15**). Se observa que los dos análogos fueron activos en ambas líneas celulares. Los valores de inhibición son muy inferiores al clotrimazol en referencia a la línea celular HT29 y con valores similares en la línea celular MCF-7 (Pedotti et al., 2017).

Imagen 39 (derecha): Molécula de clotrimazol, además de los dos análogos de ferrocenilo como son



el **compuesto 39A** como 1-[(2-clorofenil)-1-fenil-1-ferrocenilmetil]-1H-imidazol y el **compuesto 39B** como 1-[(4-clorofenil)-1-fenil-1-ferrocenilmetil]-1H-imidazol (Pedotti et al., 2017).

Compuestos	HT-29 IC ₅₀ (μM)	MCF-7 IC ₅₀ (μM)
Clotrimazol	64,19	21,44
39A	27,51	23,84
39B	28,13	20,44

Tabla 15: Valores de inhibición IC₅₀ (μM) del clotrimazol y de los dos análogos ferrocenilos sobre las líneas celulares HT-29 y MCF-7 (Pedotti et al., 2017).

5.9.- CONJUGADOS ESTEROIDEOS:

La síntesis de varios ferrocenos conjugados con esteroides (testosterona, metiltestosterona, androsterona, 17-hidroxi pregnenolona y estrona) y el estudio de su actividad antiproliferativa sobre la línea celular HeLa (cáncer cuello uterino) ha sido descrito en la bibliografía (Manosroi et al., 2010), mostrando que la *2-ferrocenilidina testosterona* proporciona una actividad potente similar a la doxorrubicina (fármaco tradicional). A partir de ahí, en 2017 se describió un estudio para determinar la actividad antitumoral de varios compuestos conjugados con esteroides frente a varias líneas celulares del cáncer de colon y mama (MCF-7 y HT-29). Los resultados de los valores de inhibición de los distintos compuestos (**Imagen 40A, 40B, 40C y 40D**) se recogen en la siguiente tabla (**Tabla 16**) (Narváez-Pita et al., 2017).

Compuesto	MCF-7 IC ₅₀ (μM)	HT-29 IC ₅₀ (μM)	Compuesto	MCF-7 IC ₅₀ (μM)	HT-29 IC ₅₀ (μM)
40A	14 ± 3	1,2 ± 0,4	61D	27 ± 2	33,1 ± 0,4
40B	20 ± 1	18,0 ± 0,3	Androsterona	121 ± 22	90 ± 6
40C	124 ± 22	126 ± 7	Pregnenolona	323 ± 53	171 ± 15

Tabla 16: Valores de inhibición IC₅₀ (μM) de los derivados ferrocenilos esteroideos y de la androsterona y de la pregnenolona sobre las líneas celulares MCF-7 y HT-29 (Narváez-Pita et al., 2017).

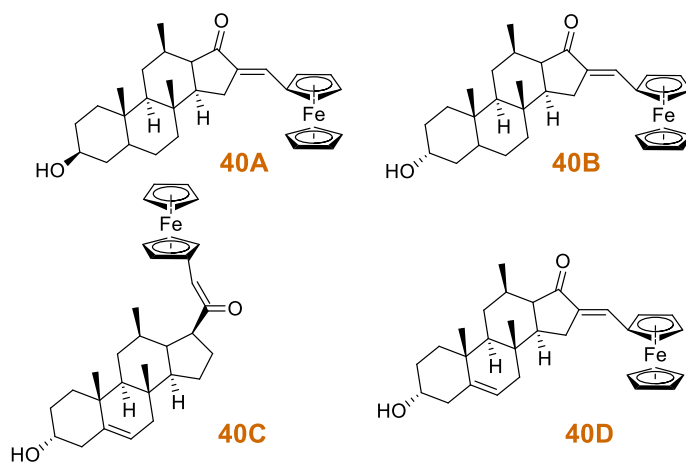


Imagen 40: La **molécula 40A** es la *16-ferrocenilideno-3α-hidroxi androstan-17-ona*, la **molécula 40B** es la *16-ferrocenilideno-3β-hidroxy androstan-17-ona*, la **molécula 40C** es la *21-*

ferrocenilideno-3 β -hidroxi pregn-5-en-20-ona y la **molécula 40D** es la 16-ferrocenilideno-3- β -hidroxidehidro androstan-17-ona (Narváez-Pita et al., 2017). El ferroceno conjugado con androsterona tiene un valor de inhibición IC₅₀ baja en HT-29, por lo que el ferroceno en la estructura de los esteroides mejora la actividad antiproliferativa en ambas líneas celulares.

5.10.- DERIVADOS DEL FERROCENO INHIBIDORES DE LA MNK:

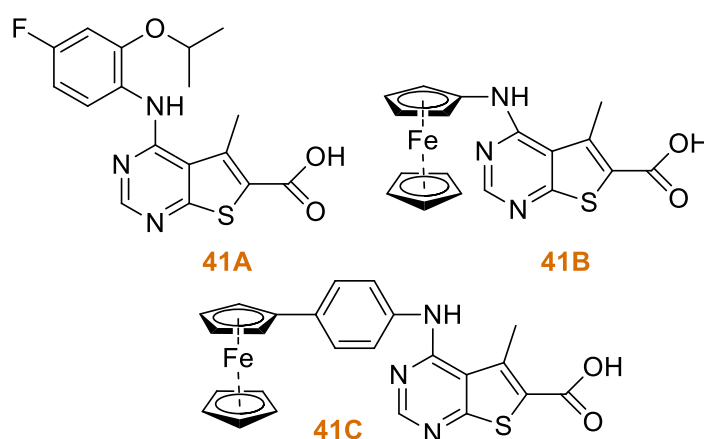
En el 2018 se comprobó la existencia de dos nuevos derivados ferrocenilos (**Imagen 41B y 41C**) que poseen la habilidad de inhibir a la quinasa MNK1 y MNK2. Ambos compuestos presentan potentes efectos anticancerígenos para las líneas celulares MDA-MB-231 y para la AML (leucemia mieloide aguda), en comparación con la molécula inhibidora del MNK1 y MNK2 (Sansook et al., 2018).

Hasta la fecha no existen medicamentos admitidos por la FDA (Food and Drugs Administration) que actúen sobre la MNK1 y MNK2. La molécula **eFT508** o “**tomovosertib**” (**Imagen 41A**) se dirige hacia la MNK1 y MNK2 en los tumores sólidos y linfomas. En estudios recientes se probaron estas moléculas frente a las líneas celulares TNBC (BT-549 y MDA-MB-231), las líneas celulares del cáncer de mama (HER2+ y SK-BR-3), las líneas celulares de leucemia mieloide aguda (AML) (MV-4 y MOLM-13) con los resultados que se recogen en la **Tabla 17** (Sansook et al., 2018).

Compuestos	BT-549 IC ₅₀ (μM)	MDA-MB-231 IC ₅₀ (μM)	SK-BR-3 IC ₅₀ (μM)	MOLM-13 IC ₅₀ (μM)	MV-4-11 IC ₅₀ (μM)
41A	-	-	-	5,39	9,72
41B	6,67	2,83	114,30	-	8,37
41C	1,73	0,55	10,63	1,82	1,98

Tabla 17: Valores de inhibición IC₅₀ (μM) de los derivados ferrocenilos inhibidores de la quinasa MNK1 y MNK2 y del tomovosertib (Sansook et al., 2018).

Imagen 41 (derecha): La **molécula 41A** es el “Tomovosertib”, la **molécula 41B** es el ácido 5-metil-4-(ferrocenilamino)tieno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilico y la **molécula 41C** es el ácido 4-(ferrocenil-fenil-4-ilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimida-6-carboxilico (Sansook et al., 2018).



5.11.- DERIVADOS DE LA QUINOLINA Y QUINOLINONA.

Los derivados de las estructuras de la **quinolina** (estructura formada por la fusión de un anillo de benceno y otro de piridina) y la **quinolona** (antibacteriano quimioterápico que inhibe la ADN girasa, necesaria para la replicación de los microorganismos) han demostrado actividad frente al cáncer por diferentes mecanismos de acción: inhiben el crecimiento, detienen el ciclo celular, producen la apoptosis, inhiben la migración celular y la angiogénesis... debido a los anillos aromáticos de sus derivados que proporcionan actividades anticancerígenas. De las moléculas actuales derivadas de la quinolina con alto poder anticancerígeno destacamos las siguientes moléculas (**Imagen 42A-D**), cuyos resultados sobre las líneas celulares CaCo-2 (colon adenocarcinoma), HeLa, K562 (leucemia mielógena crónica), Raji (linfoblasto) y MDCK1 se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 18**) (Maračić et al., 2019).

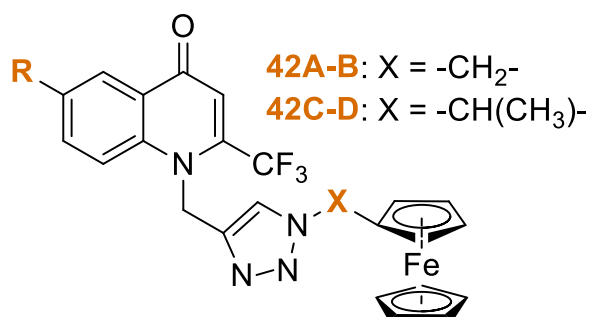


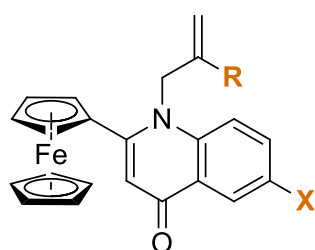
Imagen 42: El derivado **42A** corresponde a la molécula 1-[(1-ferrocenimetil-1,2,3,-triazol-4-il)metil]-2-(trifluorometil)quinolin-4(1H)-ona (**R=H**), el derivado **42B** corresponde a la molécula 6-metil-1-[(1-ferrocenimetil-1,2,3,-triazol-4-il)metil]-2-(trifluorometil)quinolin-4(1H)-ona (**R=CH₃**), el derivado **42C** corresponde a la molécula 1-[(1-ferrocenil-1-metilmetil-1,2,3,-triazol-4-il)metil]-2-(trifluorometil)quinolin-4(1H)-ona (**R=H**) y el derivado **42D** corresponde a la molécula 6-metil-1-[(1-ferrocenil-1-metilmetil-1,2,3,-triazol-4-il)metil]-2-(trifluorometil)quinolin-4(1H)-ona (**R=CH₃**).

Compuesto	CaCo-2 IC ₅₀ (μM)	HeLa IC ₅₀ (μM)	K562 IC ₅₀ (μM)	Raji IC ₅₀ (μM)	MDCK1 IC ₅₀ (μM)
42A	18,5 ± 4,1	49,8 ± 11,2	7,73 ± 2,4	8,4 ± 0,4	16,3 ± 6,9
42B	67,1 ± 1,9	65,7 ± 2,1	28,5 ± 7,4	40,3 ± 5,2	82,8 ± 19,9
42C	73,8 ± 5,8	51,1 ± 11,2	16,9 ± 7,4	37,6 ± 0,9	58,3 ± 3,8
42D	57,2 ± 1,5	72,7 ± 8,6	46,2 ± 2,7	33,4 ± 7,6	77,1 ± 2,1

Tabla 18: Valores de inhibición IC₅₀ (μM) de los derivados ferrocenilos de la quinolina sobre las líneas celulares CaCo-2, HeLa, K562, Raji y MDCK1 (Maračić et al., 2019).

Los compuestos **42A-B** y **C** muestran actividad antiproliferativa sobre las células K562 con muy buenos resultados, todos ellos inferiores a 29 μM . El compuesto **42A**, en comparación con con **42B**, posee unos valores de inhibición inferiores debido a que no tiene la sustitución del metilo ($\text{R}=\text{H}$) en la quinolina, cosa que si tiene el compuesto **43B** ($\text{R}=\text{CH}_3$). El compuesto **42A** muestra una evidente inhibición sobre las células Raji y sobre las MDCK1 con respecto al resto de moléculas. Hay que destacar que el compuesto **42C** posee uno de los valores de inhibición más bajos sobre la línea celular K562.

De los derivados de la quinolina, la **ferrocenquinolinona**, 12 moléculas presentaron capacidad antitumoral, de las cuales destacan las derivadas del *1-alil-2-ferrocenilquinolin-4(1H)-ona* (**Imagen 43**). Estas se usaron frente a las líneas celulares HeLa, K652 y HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cells, se aíslan a partir del cordón umbilical) obteniéndose los resultados recogidos en la siguiente tabla (**Tabla 19**) (Pejović et al., 2018).



Donde,

43A: $\text{R}=\text{H}$, $\text{X}=\text{H}$

43B: $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{H}$

43C: $\text{R}=\text{H}$, $\text{X}=\text{Cl}$

43D: $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{Cl}$

43E: $\text{R}=\text{H}$, $\text{X}=\text{Br}$

43F: $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{X}=\text{BR}$

Imagen 43: Se muestran los siguientes derivados del *1-alil-2-ferrocenilquinolin-4(1H)-ona*. El **compuesto 43A** es el *1-alil-2-ferrocenilquinolin-4(1H)-ona*, el **compuesto 43B** es el *2-ferrocenil-1-(2-metilalil)quinolin-4(1H)-ona*, el **compuesto 43C** es el *1-alil-6-cloro-2-ferrocenilquinolin-4(1H)-ona*, el **compuesto 43D** es el *6-cloro-2-ferrocenil-1-(2-metilalil) quinolin-4(1H)-ona*, el **compuesto 43E** es el *1-alil-6-bromo-2-ferrocenilquinolin-4(1H)ona* y el **compuesto 43F** es el *6-bromo-2-ferrocenil-1-(2-metilalil) quinolin-4(1H)-ona* (Pejović et al., 2018).

	43A	43B	43C	43D	43E	43F	Ferroceno
HeLa IC₅₀ (μM)	88 \pm 7,4	70 \pm 7,4	28 \pm 3,3	45 \pm 5,84	135 \pm 8,4	75 \pm 2,9	>100
K562 IC₅₀ (μM)	32 \pm 3,2	25 \pm 0,9	56 \pm 4,8	25 \pm 4,1	42 \pm 3,4	19 \pm 0,5	>100
HUVEC IC₅₀ (μM)	>100	>100	>100	>100	>100	72 \pm 8,3	>100

Tabla 19: Valores de inhibición IC_{50} (μM) de los derivados del *1-alil-2-ferrocenilquinolin-4(1H)-ona* sobre las líneas celulares HeLa, K562 y HUVEC (Pejović et al., 2018).

Como se observa, la línea celular K562 fue más sensible que la línea celular HeLa, a la citotoxicidad de estos compuestos. Mientras que las células endoteliales normales son las menos sensibles con todos los compuestos, excepto el compuesto **43F**. El compuesto **43C** es más citotóxico con la línea celular HeLa (28 μ M) mientras que el compuesto **43F** fue el más toxico sobre K562 (19 μ M).

6.- CONCLUSIONES:

A la vista de los distintos resultados recopilados a lo largo de toda esta Memoria se puede concluir que los derivados del ferroceno se pueden catalogar como “agentes antitumorales”. La mayoría de estas nuevas moléculas obtuvieron resultados de valores de inhibición IC₅₀ inferiores al tratamiento tradicional en la mayoría de los casos.

Las moléculas de hidroxiferrocifeno fue un buen punto de partida contra el cáncer de mama, abriendo las puertas a tratamientos alternativos con mejores resultados a menor dosis y con mayor selectividad en la zona del tumor.

El *(E)-3-(3-ferrocenil-1-fenilpirazol-4-il)-1-(3-piridil)-2-propen-1-ona* y el derivado *tio-hidantoína* del ferroceno, obtuvieron mejores resultados que el cisplatino como tratamiento tradicional sobre las líneas celulares del HEK-293, MCF-7, A549, Va-13 y K562. Además, se puede destacar que otros derivados dieron resultados mejores que la molécula original de ferroceno, tales como los derivados oligosacáridos y las ferrocenquinolinona en las líneas celulares A549, Neuro2a, HeLa, MDA-MB-231, MCF-7, K652 y HUVEC.

En la actualidad surgen numerosos estudios en la búsqueda de un nuevo derivado organometálico, como el ferroceno, que actúe sobre las líneas celulares. Como bien podemos observar en el apartado de “Metodología” (página 9), el número de artículos publicados en la última década ha crecido de manera exponencial apuntando sobre todo en las nuevas aplicaciones que se pueden dar a estas nuevas moléculas en el mundo médico. Recientemente se está experimentando nuevas formas de transporte de fármacos, en forma de micelas y ciclodextrinas, que incorporan derivados del ferroceno y llegan al lugar del tumor de forma más precisa gracias a que aumenta la solubilidad del compuesto y usando menor dosis obteniéndose resultados incluso mejores.

Estos resultados indican que las investigaciones en este campo se centran en la búsqueda de nuevas moléculas organometálicas por su interés a nivel médico, químico y farmacológico.

7.- BIBLIOGRAFÍA:

Acevedo-Morantes CY, Meléndez E, Singh SP, Ramírez-Vick JE. Cytotoxicity and Reactive Oxygen Species Generated by Ferrocenium and Ferrocene on MCF7 and MCF10A Cell Lines. *J Cancer Sci Ther* 2012;4:271–5.

Álvarez Castro E, Orallo Cambeiro F. Actividad biológica de los flavonoides (I). Acción frente al cáncer. *Offarm* 2003;22:130–40.

Arezki A, Chabot GG, Quentin L, Scherman D, Jaouen G, Brulé E. Synthesis and biological evaluation of novel ferrocenyl curcuminoid derivatives. *Medchemcomm* 2011;2:190–5.

Beyer H, Water W. Manual de química orgánica. 1º ed. Barcelona: REVERTÉ; 1987.

Braga SS, Silva AMS. A New Age for Iron: Antitumoral Ferrocenes. *Organometallics* 2013;32:5626–39.

Fischer EO, Pfab W. Cyclopentadien-Metallkomplexe ein neuer Typ metallorganischer Verbindungen. *Zeitschrift Fur Naturforsch - Sect B J Chem Sci* 1952;7:377–9.

Görmen M, Pigeon P, Top S, Vessières A, Plamont MA, Hillard EA, et al. Facile synthesis and strong antiproliferative activity of disubstituted diphenylmethylidene-[3]ferrocenophanes on breast and prostate cancer cell lines. *Medchemcomm* 2010;1:149–51.

Gormen M, Plazuk D, Pigeon P, Hillard EA, Plamont MA, Top S, et al. Comparative toxicity of [3]ferrocenophane and ferrocene moieties on breast cancer cells. *Tetrahedron Lett* 2010;51:118–20.

Guk DA, Krasnovskaya OO, Dashkova NS, Skvortsov DA, Rubtsova MP, Dyadchenko VP, et al. New ferrocene-based 2-thio-imidazol-4-ones and their copper complexes. Synthesis and cytotoxicity. *Dalt Trans* 2018;47:17357–66.

Gutiérrez-Hernández AI, López-Cortés JG, Ortega-Alfaro MC, Ramírez-Apan MT, Cázares-Marinero J de J, Toscano RA. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 4652–4663.pdf. *J Med Chem* 2012:4652–63.

Heilmann JB, Hillard EA, Plamont MA, Pigeon P, Bolte M, Jaouen G, et al. Ferrocenyl compounds possessing protected phenol and thiophenol groups: Synthesis, X-ray structure, and in vitro biological effects against breast cancer. *J Organomet Chem* 2008;693:1716–22.

Hillard E, Vessières A, Thouin L, Jaouen G, Amatore C. Ferrocene-mediated proton-coupled electron transfer in a series of ferrocifen-type breast-cancer drug candidates. *Angew Chemie -*

Int Ed 2006;45:285–90.

Kealy TJ, Paulson PL. A new type of organo-iron compound. *Nature* 1951;168:1039–40.

Knauer S, Biersack B, Zoldakova M, Effenberger K, Milius W, Schobert R. Melanoma-specific ferrocene esters of the fungal cytotoxin illudin M. *Anticancer Drugs* 2009;20:676–81.

Kok SHL, Lam WS, Chan ASC, Wong WY, Gambari R, Wong RSM, et al. Enantioselective preparation of ferrocenyl amino phosphines and their cytotoxic activities. *Medchemcomm* 2011;2:881–5.

Köpf-Maier P, Köpf H, Neuse E. Ferricenium Complexes: A New Type of Water-Soluble Antitumor Agent. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984;108:336–40.

Maity B, Chakravarthi BVSK, Roy M, Karande AA, Chakravarty AR. DNA photocleavage and cytotoxic properties of ferrocene conjugates. *Eur J Inorg Chem* 2011:1379–86.

Manosroi J, Rueanto K, Boonpisuttinant K, Manosroi W, Biot C, Akazawa H, et al. Novel Ferrocenic Steroidal Drug Derivatives and Their Bioactivities. *J Med Chem* 2010;53:3937–43.

Maračić S, Lapić J, Djaković S, Opačak-Bernardi T, Glavaš-Obrovac L, Vrček V, et al. Quinoline and ferrocene conjugates: Synthesis, computational study and biological evaluations. *Appl Organomet Chem* 2019;33:1–17.

Maschke M, Lieb M, Metzler-Nolte N. Biologically active trifluoromethyl-substituted metallocene triazoles: Characterization, electrochemistry, lipophilicity, and cytotoxicity. *Eur J Inorg Chem* 2012:5953–9.

Mata Matínez J. Estudio de las Propiedades Electrónicas y Ópticas de Ferrocenos Funcionalizados con Sistemas Conjugados. Universitat Jaume I, 2002.

Miller A, Tebboth JA, Tremaine F. Dicyclopentadienyliron. *Chem Soc* 1952;114:632–5.

Monserat JP, Chabot GG, Hamon L, Quentin L, Scherman D, Jaouen G, et al. Synthesis of cytotoxic ferrocenyl flavones via a ferricenium-mediated 1,6-oxidative cyclization. *Chem Commun* 2010;46:5145–7.

Nakayama T. Enzymology of aurone biosynthesis. *J Biosci Bioeng* 2002;94:487–91.

Narváez-Pita X, Rheingold AL, Meléndez E. Ferrocene-steroid conjugates: Synthesis, structure and biological activity. *J Organomet Chem* 2017;846:113–20.

Nguyen A, Top S, Pigeon P, Vessières A, Hillard EA, Plamont MA, et al. Synthesis and structure-

activity relationships of ferrocenyl tamoxifen derivatives with modified side chains. *Chem - A Eur J* 2009;15:684–96.

Nguyen A, Top S, Vessières A, Pigeon P, Huché M, Hillard EA, et al. Organometallic analogues of tamoxifen: Effect of the amino side-chain replacement by a carbonyl ferrocenyl moiety in hydroxytamoxifen. *J Organomet Chem* 2007;692:1219–25.

Osella D, Ferrali M, Zanella P, Laschi F, Fontani M, Nervi C, et al. On the mechanism of the antitumor activity of ferrocenium derivatives. *Inorganica Chim Acta* 2000;306:42–8.

Payen O, Top S, Vessières A, Brulé E, Plamont M, Mcglinchey MJ, et al. Synthesis and Structure – Activity Relationships of the First Ferrocenyl-Aryl-Hydantoin Derivatives of the Nonsteroidal Antiandrogen Nilutamide. *J Med Chem* 2008;51:1791–9.

Payen O, Top S, Vessires A, Brulé E, Lauzier A, Plamont MA, et al. Synthesis and biological activity of ferrocenyl derivatives of the non-steroidal antiandrogens flutamide and bicalutamide. *J Organomet Chem* 2011;696:1049–56.

Pedotti S, Ussia M, Patti A, Musso N, Barresi V, Condorelli DF. Synthesis of the ferrocenyl analogue of clotrimazole drug. *J Organomet Chem* 2017;830:56–61.

Pejović A, Drabowicz J, Cieslak M, Kazmierczak-Baranska J, Królewska-Golińska K. Synthesis, characterization and anticancer activity of novel ferrocene containing quinolinones: 1-Allyl-2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones and 1-allyl-2-ferrocenylquinolin-4(1H)-ones. *J Organomet Chem* 2018;873:78–85.

Perjési P, Takács-Novák K, Rozmer Z, Sohár P, Bozak RE, Allen TM. Comparison of structure, logP and P388 cytotoxicity of some phenyl and ferrocenyl cyclic chalcone analogues. Application of RP-TLC for logP determination of the ferrocenyl analogues. *Cent Eur J Chem* 2012;10:1500–5.

Pigeon P, Top S, Zekri O, Hillard EA, Vessières A, Plamont MA, et al. The replacement of a phenol group by an aniline or acetanilide group enhances the cytotoxicity of 2-ferrocenyl-1,1-diphenyl-but-1-ene compounds against breast cancer cells. *J Organomet Chem* 2009;694:895–901.

Plazuk D, Vessières A, Hillard EA, Buriez O, Labbé E, Pigeon P, et al. A [3]ferrocenophane polyphenol showing a remarkable antiproliferative activity on breast and prostate cancer cell lines. *J Med Chem* 2009;52:4964–7.

Ratković Z, Juranić ZD, Stanojković T, Manojlović D, Vukićević RD, Radulović N, et al. Synthesis, characterization, electrochemical studies and antitumor activity of some new chalcone analogues containing ferrocenyl pyrazole moiety. *Bioorg Chem* 2010;38:26–32.

Sansook S, Lineham E, Hassell-Hart S, Tizzard GJ, Coles SJ, Spencer J, et al. Probing the Anticancer Action of Novel Ferrocene Analogues of MNK Inhibitors. *Molecules* 2018;23:2126.

Shen SL, Zhu J, Li M, Zhao BX, Miao JY. Synthesis of ferrocenyl pyrazole-containing chiral aminoethanol derivatives and their inhibition against A549 and H322 lung cancer cells. *Eur J Med Chem* 2012;54:287–94.

Tan YLK, Pigeon P, Hillard EA, Top S, Plamont MA, Vessières A, et al. Synthesis, oxidation chemistry and cytotoxicity studies on ferrocene derivatives of diethylstilbestrol. *Dalt Trans* 2009:10660–9.

Tiwari KN, Monserrat J-P, Hequet A, Ganem-Elbaz C, Cresteil T, Jaouen G, et al. In vitro inhibitory properties of ferrocene-substituted chalcones and aurones on bacterias and human cell cultures. *Dalt Trans* 2012;41:6451–7.

Togni A, Hayashi T. *Ferrocenes : homogeneous catalysis, organic synthesis and materials science*. 1^o ed. Weinheim: Wiley-VCH; 1995.

Top S, Dauer B, Vaissermann J, Jaouen G. Facile route to ferrocifen, 1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)]-1-(phenyl-2-ferrocenyl-but-1-ene), first organometallic analogue of tamoxifen, by the McMurry reaction. *J Organomet Chem* 1997;541:355–61.

Top S, Vessières A, Leclercq G, Quivy J, Tang J, Vaissermann J, et al. Synthesis, Biochemical Properties and Molecular Modelling Studies of Organometallic Specific Estrogen Receptor Modulators (SERMs), the Ferrocifens and Hydroxyferrocifens: Evidence for an Antiproliferative Effect of Hydroxyferrocifens on both Hormone-Depen. *Chem Eur J* 2003;9:5223–36.

Trivedi R, Deepthi SB, Giribabu L, Sridhar B, Sujitha P, Kumar CG, et al. Synthesis, crystal structure, electronic spectroscopy, electrochemistry and biological studies of ferrocene-carbohydrate conjugates. *Eur J Inorg Chem* 2012:2267–77.

Westman L, Rinehart KL. An Optically Active Ferrocene Carboxylic Acid. *Acta Chem Scand* 1962;16:1199–205.

Wilkinson G, Rosenblum M, Whiting MC, Woodward RB. The structure of iron bis-cyclopentadienyl. *J Am Chem Soc* 1952;74:2125–6.

Woodward R, Rosenblum M, Withing M. A new aromatic system. *J Am Chem Soc* 1952;74:3458–9.

Wu C, Ye H, Bai W, Li Q, Guo D, Lv G, et al. New Potential Anticancer Agent of Carborane

Derivatives: Selective Cellular Interaction and Activity of Ferrocene-Substituted Dithio-o-carborane Conjugates. *Bioconjug Chem* 2011;22:16–25.