Edusfarm 8 *(2016), 1-20*
ISSN: 1886-6271

Rebut: 17 de juny de 2016
Acceptat: 15 de juliol de 2016

APLICACIÓ TERAPÈUTICA DELS COMPOSTOS ORGANOMETÀL·LICS

López Noguera, Queralt;[1] Dinarès Milà, Immaculada
Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica
Unitat de Química Orgànica
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona
Av. Joan XXIII, 27-31. 08028 Barcelona

Abstract
In recent years, organometallic chemistry has acquired an important role in clinical practice, although there is a wide variety of organic structures linked to metals in nature, and involved in biological processes. The most commonly used metals in therapy are Fe, Ag and Au, even though studies with other metals, such as Ru and Rh, are increasing. Organometallic compounds have been evaluated as chemotherapeutic, antibacterial, radio imaging and fluorescence agents, among other applications. Ferrocene derivatives or *N*-heterocyclic carbenes (NHC) are structures with greater potential in these areas. This work is a review of the applications of the different families of organometallic compounds, highlighting the features of those that have stood out in their field of application.

Keywords: organometallic, ferrocene, NHC, chemotherapy, antibacterial agents

Resumen
En los últimos años, la química organometálica ha adquirido un papel relevante en clínica, si bien encontramos una gran diversidad de estructuras orgánicas unidas a metales presentes en la naturaleza que participan en procesos biológicos.Los metales más utilizados en terapéutica son el Fe, el Ag y el Au, a pesar de que cada vez existen más estudios con otros metales como el Ru y el Rh. Los compuestos organometálicos derivados han sido evaluados como quimioterápicos, antibacterianos, agentes en fluorescencia y radioimagen, entre otras aplicaciones. Los derivados de ferroceno o de carbenos N-heterocíclicos (NHC) son las estructuras con mayor potencial en estos campos.Este trabajo es una revisión de las aplicaciones de las distintas familias de compuestos organometálicos. En él se remarcan las características de aquellos que han destacado en su campo de aplicación.

Palabras clave: organometálicos, ferrocenos, NHC, quimioterápicos, antibacterianos.

Resum
En els últims anys, la química organometàl·lica ha adquirit un paper rellevant en clínica, si bé trobem una gran diversitat d'estructures orgàniques unides a metalls presents a la natura i participant en processos biològics. Els metalls més utilitzats en terapèutica són Fe, Ag i Au, tot i que cada vegada es troben més estudis amb altres metalls com ara el Ru i el Rh. Els compostos organometàl·lics derivats han estat avaluats com a quimioteràpics, antibacterians, agents en fluorescència i radioimatge, entre d'altres aplicacions. Els derivats de ferrocè o de carbens N-heterocícilics (NHC) són les estructures amb més potencial en aquests camps. Aquest treball és una revisió de les aplicacions de les diferents famílies de compostos organometàl·lics i es remarquen les característiques d'aquells que han destacat en el seu camp d'aplicació.

Paraules clau: Organometàl·lics, ferrocens, NHC, quimioteràpics, antibacterians

[1] Graduada en farmàcia (queraltln@gmail.com).

©Universitat de Barcelona

1. Introducció

1.1. Què són els compostos organometàl·lics?

Un compost organometàl·lic (OM),tal com indica el seu nom, és una molècula orgànica que presenta un o més enllaços carboni–metall (C-M). Aquest tipus d'enllaç posseeix una polaritat en què el C té una densitat electrònica negativa i l'M, una de positiva ($C^{\delta-}$ i $M^{\delta+}$) que en marcarà l'estabilitat i la reactivitat.

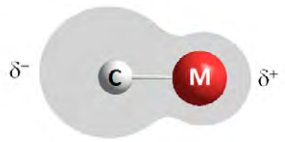


Figura 1. Representació de la polaritat d'un enllaç carboni-metall.

Els metalls de transició són els elements que tenen l'última capa *p* de València buida i per tal de formar part d'una molècula estable han de completar-la amb electrons cedits o compartits amb altres elements. D'aquesta manera s'aproximaran a la configuració de gas noble o l'aconseguiran (Astruc, 2003).

Els ions dels metalls de transició es poden unir a diferents lligands i donar lloc a compostos de coordinació. La química organometàl·lica es considera un subcamp dins la química de coordinació en què els complexos tenen enllaços de tipus C-M o M-H (Crabtree *et al.*, 1997). Les espècies organometàl·liques tendeixen a ser més covalents i el metall acostuma a trobar-se en un estat d'oxidació més baix que els compostos de coordinació.

1.2. Aplicació terapèutica al llarg de la història

L'aplicació d'OM en biologia no és un concepte nou, ja que la natura ha utilitzat aquests compostos per a sostenir la vida al llarg dels anys. A la natura, se'n trobem fàcilment exemples, com és el cas del grup 'hem' de l'hemoglobina, la vitamina B_{12} i alguns cofactors o enzims. Malgrat tot, el seu descobriment i la seva estructura no es va dur a terme fins fa relativament poc, i no és fins als últims vint anys que han agafat una gran importància en terapèutica.

1500 Els compostos amb Hg s'han utilitzat per al tractament de la sífilis des de Paracels (Thayer, 1984). Actualment, de tots els mercurials coneguts únicament s'utilitza com a antisèptic local el **mercurocrom** (mercromina®), ja que el **mertiolat** (tiomersal®) es va revocar el 2014 (AEMPS, s.d.).

1760 Louis Cadetva observar els efectes tòxics d'una solució de metilarsènic. El 1837, Bunsen va investigar la solució d'arsènic de Cadeti i aconseguí aïllar-ne el principi actiu, que anomenà **cacodil**. És un líquid oliós d'olor molt desagradable, sense interès farmacèutic. Atesa la seva toxicitat es considerà utilitzar-lo com a gas tòxic, però mai s'ha arribat a fer-ho. A partir de l'aïllament d'aquest compost es considera l'inici de la química organometàl·lica (Thayer, 1984).

1845 Michel Peyrone sintetitza per primera vegada el **cisplatí**, un potent agent antitumoral. Cinquanta anys més tard, Alfred Werner determina la geometria del compost i distingeix els isòmers *cis* i *trans*. Aquest descobriment fa que el 1913 li atorguin el Premi Nobel de Química (Alderden *et al.*, 2006)2.

1866 Es troba documentada la primera intoxicació amb **dimetilmercuri** (Thayer, 1984).

1908 Paul Ehrlich, mentre investiga molècules actives contra *Trypanosomabrucei*, descobreix accidentalment un compost organoarsenical que actua com a bactericida;

©Universitat de Barcelona

l'anomena **Salvarsan** (Thayer, 1984). Ehrlich fa referència al Salvarsan com a una «bala màgica», ja que és capaç d'unir-se específicament als bacteris i matar-los sense afectar les cèl·lules humanes. Ràpidament esdevé la millor opció per al tractament de les infeccions causades per espiroquetes i tripanosomes, com és el cas de la sífilis. Pel seu descobriment, Ehrlich va rebre el Premi Nobel de Medicina el 1910. A partir del Salvarsan es van sintetitzar nous compostos com el neosalvarsan, menys soluble en aigua i menys tòxic. Es van deixar d'utilitzar a partir del descobriment de la penicil·lina el 1940 (Patra *et al.*, 2012).

1914 Primera Guerra Mundial. L'exèrcit utilitza OM de baix pes molecular que contenen As com a armes químiques (Thayer, 1984). Són compostos líquids a temperatura ambient i es dispersen a l'aire en forma d'aerosols. Es poden classificar en funció de l'efecte que produeixen en gasos d'asfíxia, abrasadors i vesicants, o vomitius.

El gas més nociu de tots, que mai es va utilitzar, és un abrasador de la família de les arsines anomenat **lewisita**. És un líquid incolor que amb el temps es torna marronós i la seva olor recorda la del gerani. L'arsina s'uneix als grups sulfur de l'àcid lipoic i als grups tiol del complex deshidrogenasa. Aquesta unió impedeix la formació d'acetil Coenzim A, i no es forma piruvat a la cèl·lula i, per tant, no pot captar glucosa. Com que queda suspès en l'aire, té efecte tant a les zones externes com internes del cos, especialment a les humides. Produeix inflamació, butllofes, destrucció general dels teixits i també edema pulmonar(NIH, s.d.).

A partir d'aquí es van investigar diferents antídots, entre els quals el 2,3-dimercaptopropanol, anomenat **BAL** (British Anti-Lewisite), que és capaç de formar enllaços covalents amb l'As, Hg o altres metalls pesants (NIH, s.d.).

1930 Inici de la utilització d'**auranofina** per al tractament de l'artritis reumatoide. Complex d'Au(I) (Medici *et al.*, 2015), comercialitzat amb el nom de Ridaura® l'any 1983 i del qual, des del 2013, trobem suspesa la comercialització (AEMPS, s.d.).

1961 Es descobreix l'estructura de la **vitamina B12** i s'observa que conté un enllaç carboni–cobalt (C-Co). És el primer compost organometàl·lic conegut que es forma a partir del metabolisme biològic (Thayer, 1984).

1968 Descobriment que els derivats de **metilmercuri** ($CH_{3-}Hg^{+}$) es poden generar per l'acció dels microorganismes sobre compostos inorgànics amb Hg (Thayer, 1984).

1970 Síntesi d'anàlegs de penicil·lines i cefalosporines amb ferrocè com a agents antibacterians (Patra *et al.*, 2012).

1985 Gérard Jeuen defineix els compostos bioorganometàl·lics com els compostos orgànics que contenen enllaç C-M presents a la natura (Thayer, 1984).

1996 Desenvolupament dels ferrocifens com a potencials anticancerígens (Noffke *et al.*, 2012). Es descriuen les propietats antibacterianes dels carbens N-heterocíclics (NHC) amb Ru(II) i Ro(I) (Oehninger *et al.*, 2013).

2004 Es troba activitat antibacteriana en compostos NHC amb Ag (Oehninger *et al.*, 2013).

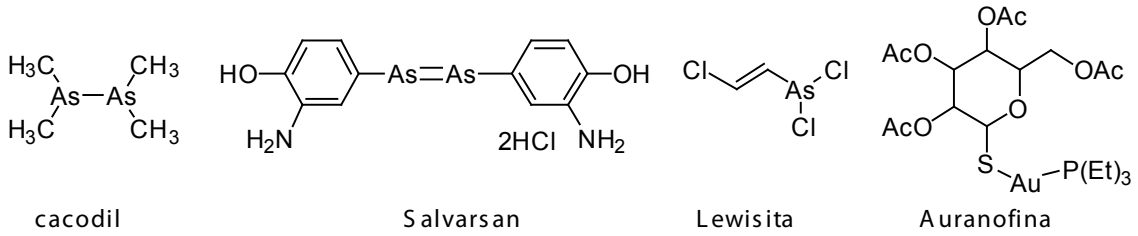


Figura 2. Estructura química de compostos organometàl·lics d'interès històric.

©Universitat de Barcelona

Així doncs, els OM s'han utilitzat tradicionalment com a reactius químics i per a millorar la síntesi química utilitzant-los com a catalitzadors. Ara bé, a mesura que han passat els anys s'han anat investigant cada cop més per a l'aplicació mèdica.

2. Objectiu, material i mètodes

El treball que es presenta té com a objectius conèixer quins són els OM d'interès en medicina, així com la seva estructura i les seves principals aplicacions, a més de seleccionar exemples representatius i conèixer la seva aplicació i la seva dinàmica dins l'organisme.

La memòria està elaborada a partir d'una recerca bibliogràfica en les bases de dades PubMedi Scopus (de caire biomèdic) i SciFinder (de caire químic), i s'han efectuat consultes en revistes especialitzades.

El disseny del treball es basa en la descripció i les característiques de les diferents famílies d'OM classificades per aplicacions terapèutiques, i es destacaran aquells compostos que han adquirit una major rellevància clínica dins de cada família. A més, es revisarà la ruta de síntesi dels compostos seleccionats. Finalment, s'inclou una breu discussió sobre la informació obtinguda i se n'extreuen les conclusions pertinents.

3. Resultats i discussió

Una de les limitacions de l'aplicació terapèutica dels OM és la manca de dades dels assajos *in vivo*, essencials per a conèixer el potencial farmacològic de les molècules. Aquesta manca de publicacions ve donada pels interessos comercials o bé perquè es determina que aquests compostos són altament tòxics en animals.

Els intents seriosos d'investigar les propietats medicinals dels OM basats en metalls de transició van començar després del descobriment del cisplatí, un dels agents antitumorals més potents.

3.1. Famílies i aplicacions terapèutiques

El material es troba organitzat a partir de les aplicacions terapèutiques, des de les més clàssiques (antitumorals i antiparasitaris) fins a les més actuals, com el diagnòstic per la imatge. A més, cal dir que s'ha aprofitat la toxicitat intrínseca dels OM per a avaluar-los sistemàticament com a fàrmacs selectius per cèl·lules canceroses (citotòxics) i per microorganismes (antibacterians i antiparasitaris). D'aquí que el resultat de la cerca bibliogràfica doni un nombre elevat d'exemples que difícilment es poden classificar i encaixar estructuralment en una família de compostos. Per això, per a aquestes aplicacions s'han seleccionat bàsicament exemples representatius de la família de ferrocè i de NHC.

3.1.1. Agents antitumorals i quimioteràpia

El càncer és una malaltia de naturalesa multifactorial difícil de tractar. Actualment, s'està incrementant dràsticament el nombre de casos i la tendència en un futur és la d'augmentar encara més (Jaouen *et al.*, 2015). Malgrat disposar d'una bona diversitat de fàr-

©Universitat de Barcelona

macs antitumorals, la resistència que ofereixen els diferents tumors a la teràpia actual fa que augmenti la necessitat de descobrir nous enfocaments terapèutics. Una d'aquestes alternatives és la utilització d'OM, els quals establiran enllaços covalents amb la molècula diana i induiran la mort cel·lular. La gran varietat d'estructures organometàl·liques posa en joc la diversitat de possibles angles d'atac.

Cisplatí i derivats

El cisplatí és un compost organometàl·lic que no conté àtoms de carboni; l'àtom central de la molècula és el **Pt(II)**, que està unit a dos àtoms de clor i a dos grups amoni en posició *cis* (Hartinger *et al.*, 2012). El cisplatí el va desenvolupar l'any 1845 Michel Peyrone i, des d'aleshores, s'ha convertit en un dels tractaments farmacològics més utilitzats per al càncer testicular, d'ovari, de coll d'úter, melanomes i limfomes, entre d'altres (Alderden *et al.*, 2006; 2Montaña *et al.*, 2009).

La seva activitat es deu a la disposició dels substituents i, per això, és molt important preparar-lo de forma selectiva, ja que l'isòmer *cis* és el que té activitat antitumoral, mentre que l'isòmer trans és inefectiu (Thayer, 1984). Alguns estudis recents han reavaluat l'activitat del transplatí i han demostrat que utilitzant grups sortint més làbils tals com carboxilats i substituint els lligands NH_3 per un hetorocicle aromàtic basat en N (piridines, triazols o quinolines), s'observa activitat citotòxica comparable amb el cisplatí i sense causar resistència creuada (Medici *et al.*, 2015).

El cisplatí s'administra als pacients per infusió intravenosa, però és un compost vulnerable a l'atac de proteïnes plasmàtiques amb grups tiols com l'albúmina o l'aminoàcid cisteïna (Alderden *et al.*, 2006)2. La unió del cisplatí amb algunes proteïnes comporta la desactivació del fàrmac i causa greus efectes secundaris, com ara nefrotoxicitat, neurotoxicitat, ototoxicitat, mielosupressió i anèmia, a més de nàusees i vòmits (Medici *et al.*, 2015; Montaña *et al.*, 2009).

El cisplatí que no ha interaccionat amb les proteïnes sanguínies penetra a les cèl·lules tumorals per difusió o transport actiu. Com que la concentració de Cl intracel·lular és relativament baixa, el lligand Cl és substituït per una molècula d'aigua i es forma un compost catiònic que es dirigirà al nucli cel·lular. Allà, la molècula d'aigua és substituïda pels N de les guanines dels àcids nucleics i es forma un adducte al DNA. Si el DNA és reparat, la cèl·lula segueix viable, però si l'alteració de l'estructura del DNA es manté, es produeix la mort cel·lular o apoptosi (Alderden *et al.*, 2006)2.

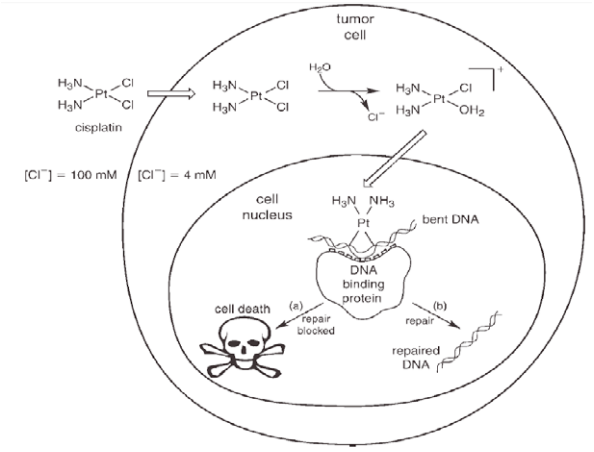


Figura 3. Esquema il·lustratiu del mecanisme d'acció del cisplatí (Alderden *et al.*, 2006).

©Universitat de Barcelona

Malgrat l'èxit antineoplàstic del cisplatí, les cèl·lules han desenvolupat mecanismes de resistència per reparar o tolerar el dany causat i, aleshores, s'han hagut de buscar noves estructures derivades del cisplatí (Alderden *et al.*, 2006;2 Medici *et al.*, 2015). Per mantenir l'activitat i obtenir els menors efectes adversos, es va veure que calia:

- Tenir 2 grups amino amb geometria *cis*, amb un H com a mínim (Alderden *et al.*, 2006)2. S'ha vist que també poden tenir activitat grups amb sofre i fòsfor (Montaña *et al.*, 2009).
- Contenir 2 grups sortint amb geometria *cis* capaços de fer adductes amb el DNA.
- Ha de ser neutre per permetre que el compost travessi les membranes biològiques i s'elimini del cos de forma ràpida (Alderden *et al.*, 2006)2.

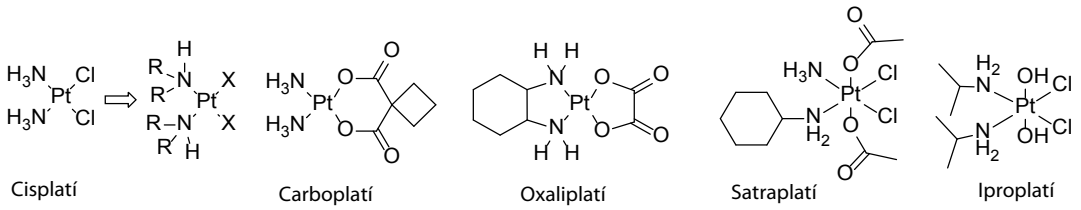


Figura 4. Estructura química dels antineoplàstics derivats del cisplatí.

A partir d'aquí, sorgeixen nous compostos com el **carbaplatí** (Ercar®, Paraplatin®) i l'**oxaliplat**í (Eloxatin®). Actualment ambdós es troben comercialitzats i són antineoplàstics orals d'ús hospitalari (AEMPS, s.d.).

En estudis recents s'ha observat que l'activitat també es pot atribuir a l'estat d'oxidació en què es troba el metall, ja que el Pt(IV) presenta una major biodisponibilitat oral, major solubilitat en aigua i menor toxicitat que el Pt(II), la qual cosa comporta un avantatge clínic. Trobem en fase clínica els compostos satraplatí (via oral) i iproplatí, entre d'altres. Es considera que el Pt(IV) és el profàrmac del Pt(II), ja que la forma reduïda té major activitat que l'oxidada. Una altra estratègia d'interès és la utilització de fàrmacs com a *carriers* dels derivats del cisplatí (Medici *et al.*, 2015).

Derivats del ferrocè o ferrocifens

El **ferrocè** és un compost organometàl·lic format per un àtom de Fe(II) amb dos ciclopentadienils com a lligands. Aquest compost com a tal no és tòxic, però sí que ho és el catió **ferrocènic** [Fe(III)], ja que té un efecte antiproliferatiu per una varietat de línies cel·lulars. No es coneix de manera clara el seu mecanisme d'acció, però se sap que aquest catió genera radicals hidroxil a l'interior de les cèl·lules canceroses que produiran danys al DNA i a la membrana cel·lular (Hartinger *et al.*, 2012).

En observar l'activitat redox del ferrocè es va pensar que es podria incorporar a altres estructures actives per millorar la selectivitat antiproliferativa. Així doncs, podríem considerar el ferrocè com a profàrmac que es distribuirà per l'organisme fins a penetrar en les cèl·lules cancerígenes, on serà fàcilment oxidat i es transformarà en el metabòlit actiu, el catió ferrocènic. Aquesta estratègia s'aplica al fàrmac tamoxifèn, que és un modulador selectiu del receptor d'estrògens que s'utilitza per al càncer de mama (Hartinger *et al.*, 2012).

©Universitat de Barcelona

Així, substituint un dels anells fenil del **tamoxifèn** per un grup ferrocenil s'han aconseguit molècules efectives per a tumors no hormonodependents ER(-) que són anomenats *ferrocifens*. Amb el **Fc-OH-Tam** s'aconsegueix una doble activitat antitumoral; enfront de tumors hormonodependents ER(+), donada per la part estructural del **tamoxifèn**, i enfront de tumors no hormonodependents ER(-), per l'activitat redox del grup ferrocenil (Jaouen *et al.*, 2015; Hartinger *et al.*, 2012).

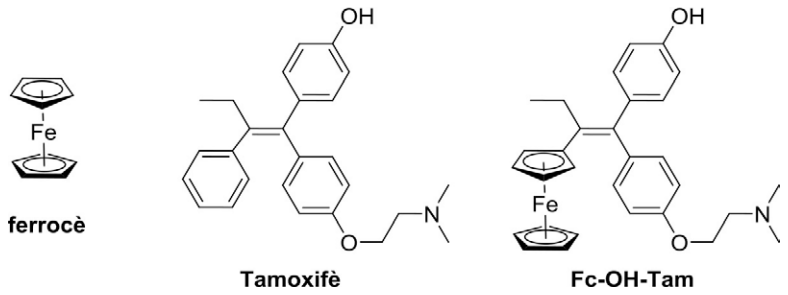


Figura 5. Estructura química del agents antitumorals **tamoxifèn** i **Fc-OH-Tam.**

També s'han fet estudis amb fàrmacs, com el raloxifè, que actua de manera similar al tamoxifèn, i d'altres d'origen natural que actuen per diferents mecanismes d'acció. És el cas dels antiandrogens paclitaxel i docetaxel (**1**), que han obtingut bons resultats contra el càncer de còlon (Jaouen *et al.*, 2015).

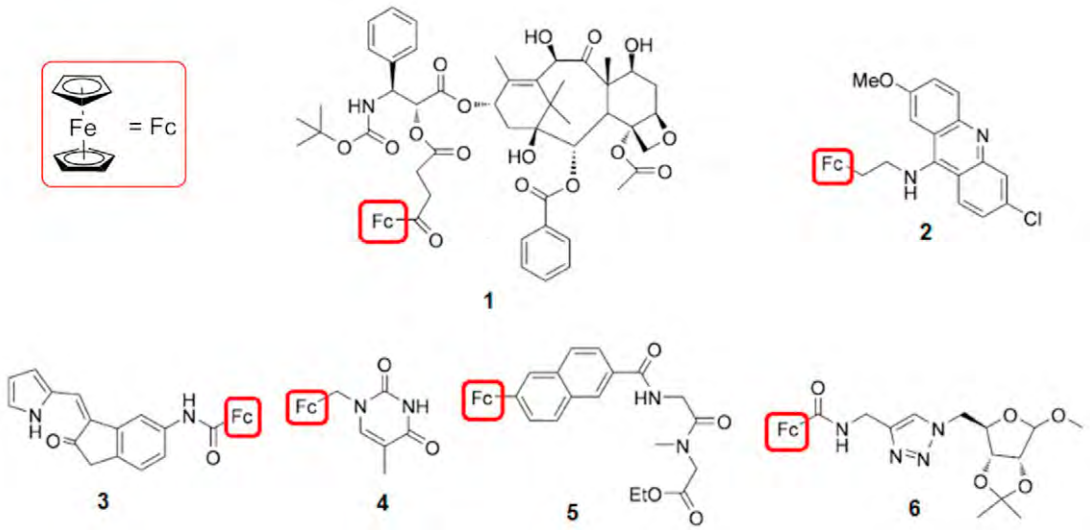


Figura 6. Exemples de compostos ferrocènics amb activitat antineoplàstica (Jaouen *et al.*, 2015).

En altres exemples, s'han incorporat ferrocenils a compostos que s'intercalen amb el DNA (**2**) i en inhibidors quinases tumorals (**3**) que han permès disminuir la toxicitat en fibroblast i augmentar la seva selectivitat cap a cèl·lules canceroses. També s'han introduït a molècules endògenes com nucleòsids (**4**), pèptids (**5**) o sucres (**6**) i s'han aconseguit derivats amb una major selectivitat cap als tumors (Jaouen *et al.*, 2015).

Altrament s'ha provat la substitució del Fe per altres metalls com **Ti**, **Ru**, **Os**, **Rh** i **Ir**, però no s'han observat avantatges significatius respecte a la terapèutica existent (Noffke *et al.*, 2012; Hartinger *et al.*, 2012).

©Universitat de Barcelona

Derivats de carbens N-heterocíclics

Els OM amb carbens N-heterocíclics (NHC) com a lligand han estat estudiats preferentment com a antibacterians i anticancerígens (Hartinger *et al.*, 2012). Un carbè és un compost de coordinació format per un carboni amb dos electrons desaparellats estabilitzats amb dos nitrògens veïns, que formen complexos estables amb metalls de transició.

Els complexos d'**Au(I)** són els d'elecció com a anticancerígens en dosis µM o inferiors (Oehninger *et al.*, 2013). Aquests compostos són lipòfils, cosa que els permet penetrar a l'interior de la cèl·lula. Condueixen a la mort cel·lular, ja que inhibeixen l'enzim tioredoxina reductasa (TrxR) del mitocondri i, aleshores, la cèl·lula entra en apoptosi (Hartinger *et al*,. 2012). Els compostos diarilimidazol-2-ilidè (figura 7), a més d'inhibir la TrxR, inhibeixen receptors d'estrògens i la ciclooxigenasa (Oehninger *et al.*, 2013).

Un altre mecanisme d'acció dels **NHC-Au** és que aturen la proliferació cel·lular a la fase S, ja que inhibeixen la topoisomerasa I i, conseqüentment, s'indueix l'apoptosi (Hartinger *et al.*, 2012). Els compostos **Au(III)** també han mostrat activitat, però amb un mecanisme d'acció diferent de l'Au(I) (Medici *et al.*, 2015).

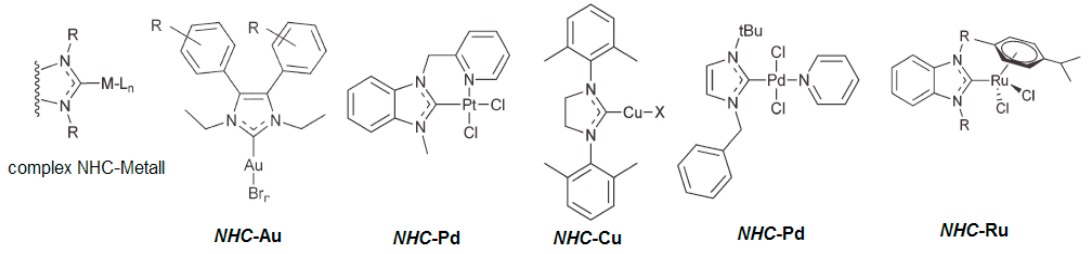


Figura 7. Exemples de NHC amb activitat antineoplàsica (Oehninger *et al.*, 2013).

A partir d'aquí, s'estan estudiant noves estructures amb pèptids per tal de dirigir els NHC selectivament als mitocondris. Quan s'addicionen alquils i fosfines com a colligands s'ha demostrat selectivitat cap als lisosomes (Hartinger *et al.*, 2012). La introducció de grups fenol ha estat la millor opció per donar estabilitat als compostos en solucions aquoses (Medici *et al.*, 2015).

També s'han sintetitzat derivats **NHC-Pt** que s'ha pogut veure que tenen activitat similar al cisplatí.

D'altra banda, els compostos d'**Ag(I)** han mostrat tenir un efecte antitumoral en assajos *in vivo* en models de càncer d'ovari (Hartinger *et al.*, 2012). Estudis comparatius amb compostos d'Au i Pt han demostrat tenir una IC_{50} similar. Actuen despolaritzant la membrana mitocondrial i induint l'apoptosi de la cèl·lula, i també poden inhibir la TrxR.

L'activitat antiproliferativa dels NHC-**Cu(II)** ve donada per la reducció de Cu(II) a Cu(I), reducció que indueix la formació d'espècies ROS que provoca la mort cel·lular (Oehninger *et al.*, 2013).

Igualment, els complexos amb **Pd(II)** han demostrat tenir un efecte antiproliferatiu a dosis µM per la similitud al Pt(II) (Medici *et al.*, 2015). Els **NHC-Pd** derivats de l'imidazole inhibeixen les fases G2 i M del cicle cel·lular i provoquen l'apoptosi (Oehninger *et al.*, 2013). La modulació estructural ha permès disminuir la nefrotoxicitat induïda pels NHC de Pt i Pd, però, tot i així, cap d'aquests compostos no està encara en fase clínica (Medici *et al.*, 2015).

Quant als complexos NHC de **Ru(II)**, se'ls ha atribuït una lleugera activitat antiproliferativa (Hartinger *et al.*, 2012). Especialment s'estan estudiant els derivats del benzimi-

©Universitat de Barcelona

dazole, ja que són els que mostren una major activitat inhibidora de la TrxR (Oehninger *et al.*, 2013). Els compostos amb **Ru(III)** es consideren profàrmacs perquè per a ser actius s'han de reduir a Ru(II) (Medici *et al.*, 2015).

3.1.2. Antibacterians i antiparasitaris

Avui en dia, hi ha un gran nombre de microorganismes que han adquirit resistència als antibiòtics clàssics. A més del desenvolupament d'antibiòtics amb nous mecanismes d'acció, s'estan dissenyant fàrmacs amb múltiples mecanismes, pensant que serà més difícil per als microorganismes desenvolupar resistència. D'aquí que es plantegi combinar l'activitat d'un antibiòtic amb la toxicitat dels metalls de transició (Patra *et al.*, 2012).

Derivats del ferrocè

El 1970 es descriu la síntesi d'anàlegs organometàl·lics de penicil·lines i cefalosporines com a agents antibacterians. Amb la incorporació d'un ferrocè es pot inhibir la biosíntesi de la paret cel·lular, si bé no s'ha aconseguit una potència similar a la dels anàlegs naturals (Patra *et al.*, 2012).

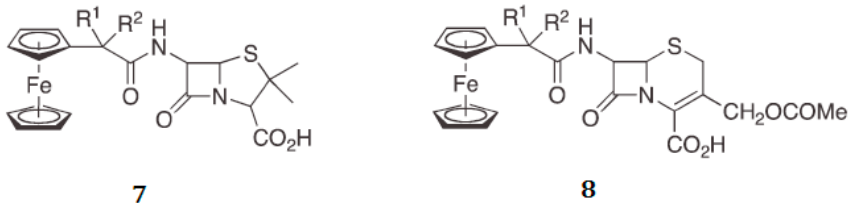


Figura 8. Derivats ferrocènics basats en penicil·lina (**7**) i cefalosporina (**8**) (Patra *et al.*, 2012).

Un esment especial mereixen els derivats del ferrocè dissenyats per a combatre la malària. La malària o paludisme és una malaltia infecciosa causada pels paràsits de la família *Plasmodium* spp. La terapèutica actual es basa en la combinació de dos o tres fàrmacs amb mecanismes d'acció diferent per obtenir un efecte sinèrgic (Navarro *et al.*, 2012). Actualment es disposa d'una gran varietat de famílies d'antimalàrics: derivats de la quinolina (quinina, cloroquina, mefloquina), l'artemisina, la pirimetamina (proguanil), molècules sulfurades (dapsone, sulfadoxina), aril aminoalcohols (atovaquona, lumefantrina), alguns antibiòtics (doxiciclina, tetraciclina, clindamicina, fosfomicina) i algunes molècules clorades (Salas *et al.*, 2013; Biot *et al.*, 2012).

Tot i disposar d'una àmplia gamma de fàrmacs, algunes espècies de *Plasmodium* han adquirit resistència, per la qual cosa es manté la necessitat de dissenyar-ne de nous. S'han sintetitzat i avaluat diferents derivats organometàl·lics, però els millors resultats corresponen a la incorporació d'un agrupament ferrocènic. Diversos estudis han introduït un grup ferrocenil a les molècules efectives contra la malària i han obtingut més de 150 compostos.

Malauradament, la majoria van mostrar tenir menor activitat contra el paràsit que el fàrmac original. Tanmateix, un dels enfocaments amb més èxit correspon a la modificació de l'estructura de la cloroquina. La presència de l'aminoquinolina permet el trans-

©Universitat de Barcelona

port del compost a l'interior del paràsit i el grup organometàl·lic hi contribueix potenciant l'efecte antiparasitari (Navarro *et al.*, 2012; Biot *et al.*, 2012).

Així, es va introduir el ferrocè en diverses posicions de la **cloroquina**, i en resultà el derivat més actiu aquell que se situa en la cadena lateral entre els dos grups amino i dóna lloc a la **ferroquina**. Aquest compost mostra una gran activitat antipalúdica incloent-hi les soques cloroquina resistents (Navarro *et al.*, 2012).

Actua inhibint la formació de la β-hematina del paràsit de forma més potent que la cloroquina i el grup ferrocè contribueix a la formació de ROS en el paràsit (Salas *et al.*, 2013).

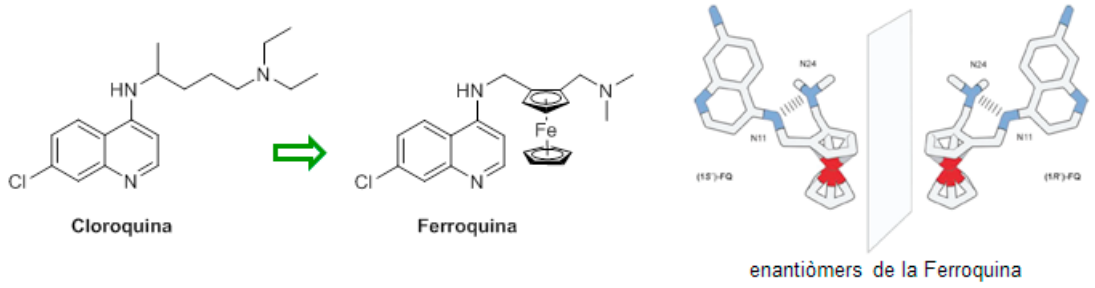


Figura 9. Estructura de la **ferroquina** i representació dels seus enantiòmers (Navarro *et al.*, 2012).

La ferroquina és un compost amb quiralitat, motiu pel qual es va estudiar l'activitat dels dos enantiòmers; es va comprovar que la mescla racèmica té major activitat que els isòmers per separat, ja que hi ha un efecte sinèrgic i additiu d'ambdós compostos (Navarro *et al.*, 2012; Salas *et al.*, 2013; Biot *et al.*, 2012).

En els estudis *in vivo*, en ratolins infectats amb diferents famílies de *Plasmodium*, s'ha observat que la taxa de supervivència és més alta en els tractats amb ferroquina que amb cloroquina, i que l'activitat perdura a llarg termini tant en administració oral com subcutània. També s'ha demostrat que no produeix resistència creuada amb els seus derivats (Salas *et al.*, 2013).

El juliol de 2015, la ferroquina es trobava a la fase IIb de l'assaig clínic dirigit per l'empresa Sanofi-Aventis (Salas *et al.*, 2013; Sanofi-Aventis, 2015). A més, s'estaven investigant diferents modificacions en l'estructura de la ferroquina per millorar-ne les propietats Salas *et al.*, 2013; Biot *et al.*, 2012).

Carbens N-heterocíclics

Els compostos de **Ag(I)** s'han utilitzat al llarg de la història com a antibacterians, ja que actuen inhibint la síntesi de la paret cel·lular, alguns enzims, el DNA i el RNA. Amb el descobriment de la penicil·lina van quedar en desús, però, vistes les resistències d'alguns microorganismes, s'ha reprès la seva investigació (Patra *et al.*, 2012).

S'han preparat i avaluat diversos compostos que contenen NHC en la seva estructura que permeten l'alliberació lenta del metall. Així, els NHC de **Ag(I)** amb lligands acetat (**NHC-Ag-Ac**) o halogen (**NHC-Ag-Cl**) han mostrat ser efectius enfront de patògens oportunistes altament resistents, tant gram(+) com gram(-), i alguns, a més, mostraven una certa activitat fungicida. Per exemple, s'ha observat l'activitat dels **NHC-Ag-Cl** en soques d'*E. coli*, *S. aureus* i *P. aeruginosa* resistents al ciprofloxací i a l'eritromicina. Podem dir que en augmentar el pes molecular baixa l'efectivitat i que en augmentar la lio-

©Universitat de Barcelona

fília creix la capacitat de penetració a l'interior dels bacteris, alhora que disminueix la solubilitat, sent el Cl el més efectiu dels halògens (Oehninger *et al.*, 2013).

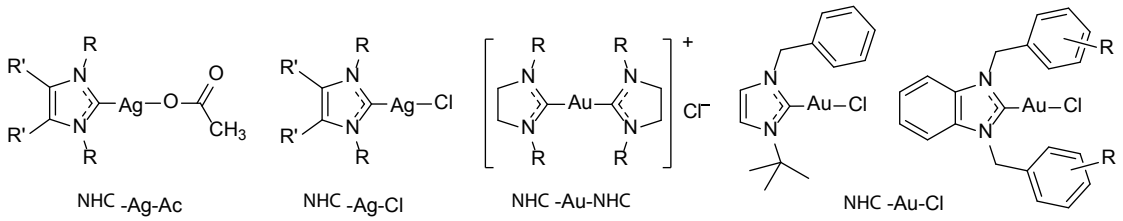


Figura 10. Estructura de complexos NHC-metall d'activitat antibacteriana (Oehninger *et al.*, 2013).

Igualment, s'han estudiat complexos NHC-**Au(I)** que han mostrat tenir activitat tant *in vitro* com *in vivo*. De vegades s'ha atribuït l'activitat al lligand i no al metall; és el cas dels **NHC-Au-NHC** d'imidazolidini. D'altra banda, s'ha vist que els **NHC-Au-Cl** derivats de benzimidazoli són actius sobre gram(+), mentre que no ho són sobre gram(-) ni sobre fongs.

També s'han avaluat complexos NHC-**Ru(II)**o **Rh(I)** combinats amb compostos antibacterians naturals i s'ha observat que els derivats de Rh tenen més potència antibacteriana (Oehninger *et al.*, 2013). Els NHC amb Rh(I) actuen inhibint l'enzim TrxR i s'uneixen eficientment al DNA (Medici *et al.*, 2015).

Finalment, cal dir que alguns complexos NHC-**Pd(II)** tenen propietats antibacterianes. Concretament, si estan associats amb isonicotinamida tenen major activitat contra *Mycobacterium tuberculosis*, mentre que si ho estan amb una tiosemicarbazona són més selectius per a *E. coli, S. typhimurium, S. aureus i S. pyogenes* (Medici *et al.*, 2015).

3.1.3. Agents de diagnòstic per imatge basats en la fluorescència

La fluorescència d'imatge és un eina important en el diagnòstic i la recerca biomèdica (Thorp-Greenwood *et al.*, 2012). Es basa en l'excitació d'una mostra de cèl·lules i la detecció de la llum emesa per microscòpia confocal. La llum irradiada és monocromàtica, la qual cosa ens permet diferenciar l'emissió produïda pel fluoròfor i altres components que tenen la capacitat d'emetre fluorescència en longituds d'ona diferents.

És important que els compostos utilitzats en aquest camp no donin toxicitat ni alterin la fisiologia de la cèl·lula (Thorp-Greenwood, 2012). A més, han de ser estables i solubles en els medis filològics, lipòfils i si és possible amb caràcter catiònic per tal de travessar la membrana cel·lular i ser selectius per a certs orgànuls. Han d'absorbir o emetre en longituds d'ona que penetrin els teixits i poder diferenciar-se de l'autoflorescència (Coogan *et al.*, 2014).

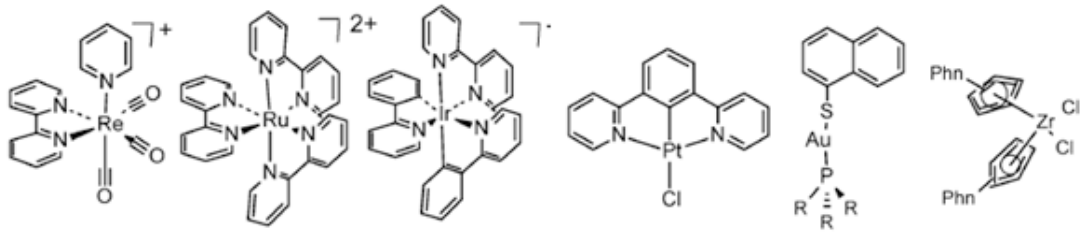


Figura 11. Estructura de compostos utilitzats com a agents d'imatge (Coogan *et al.*, 2014).

©Universitat de Barcelona

El mecanisme clàssic per a l'emissió d'un metall de transició implica la transferència de càrrega entre el metall i el lligand, en què el metall que es troba en baix estat d'oxidació i és ric en electrons cedeix els seus electrons al lligand heterocíclic aromàtic que és acceptor d'electrons. Així doncs, han de ser OM cinèticament estables i per això s'utilitzen lligands aromàtics combinats amb **Re(I)**, **Ru(II)**, **Ir(III)**, **Pt(II)**, **Au(I)** i **Zr(IV)** (Coogan *et al.*, 2014).

Taula 1. Elements metàl·lics més utilitzats com a agents de diagnòstic per imatge.

	LLIGAND	ZONA EMISSIÓ	APLICACIÓ	MECANISME D'ACCIÓ
As[(a)]	Colorant (tiol)	IR llunyà	Luminescència	
Al(I)[(a)]	Ftalocianines	IR llunyà	Teràpies fotodinàmiques	Generació de ROS
Pt(II)[(b)]	Ciclometàl·lics	IR proper	Luminescència Detecció de proteïnes	Excitació de 2 fotons i penetració en teixits
Ir (III)[(a)]	Ciclometàl·lics polipiridínics	UV/visible	Luminescència blau/vermell	Acumulació en orgànuls perinuclears
Ru (II)[(b)] **Rh(III)**[(a)]	Bipiridina	UV/visible	Fluorescència	Poca permeabilitat cel·lular
Os(II)[(b)]	Bipiridina	UV/visible	Fluorescència	Utilització limitada
Re (I)[(a)]	Tribarbonilics	UV/visible	Fluorescència groc/vermell	Identificació d'orgànuls cel·lulars
Au(I)[(b)]	NHC-Au-Au	UV/visible	Luminescència vermell	
Zr(IV)[(b)] **Hf(IV)**[(b)]	Metal·locè	UV/visible	Fluorescència groc	Emissió a baixes temperatures

(a). Thorp-Greenwood, 2012. (b) Cooganet *al.*, 2014.

Els complexos amb **Ir(III)** són els més utilitzats i per això són el grup més nombrós. Estan formats per lligands cíclics i/o polipiridínics, amb caràcter hidrofòbic i baixa càrrega catiònica (Thorp-Greenwood, 2012). L'emissió és a UV visible (450-600 nm), la seva durada pot variar de ns a ms i s'aprecien de color blau o vermell (Coogan *et al.*, 2014).

Aquests complexos s'acumulen a l'interior de les cèl·lules i solen fer-ho als orgànuls perinuclears com l'aparell de Golgi, el reticle endoplasmàtic, els endosomes, etc. (Thorp-Greenwood, 2012). Algun complex d'Ir penetra el nucli i s'intercala al DNA, d'utilitat per a identificar el nucli de les cèl·lules. Així queda demostrat en la figura 12 un cop tractades les cèl·lules amb el compost d'Ir; s'observa fluorescència (vermell) en algunes zones (405 nm), que coincideixen amb les de tinció estàndard del nucli (633 nm), com es pot comprovar en superposar ambdues imatges (Thorp-Greenwood *et al.*, 2012).

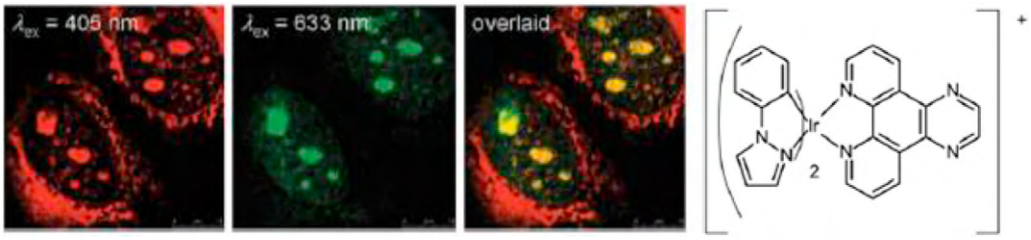


Figura 12. Imatges de cèl·lules tractades amb complex d'Ir (esquerra), amb tinció nuclear (centre) i superposició d'ambdues imatges (dreta) (Thorp-Greenwood *et al.*, 2012).

©Universitat de Barcelona

Edusfarm 8 *(2016), 1-20*
ISSN: 1886-6271

3.1.4. Compostos organometàl·lics en radiofarmàcia

La radiofarmàcia és una aplicació dels OM amb molt potencial. La gran majoria de metalls utilitzats són complexos de lantànids, de Ga, d'In i Co, encara que són els derivats de **Tc** i **Re** els que estan assolint una major importància (Morais *et al.*, 2012).

Un radiofàrmac és un compost que conté un radionucli capaç d'emetre una radiació que s'utilitza en medicina nuclear per al diagnòstic i la teràpia. Les radiacions penetrants i poc ionitzants com són les radiacions γ i les de positrons s'utilitzen per al diagnòstic, concretament per a SPECT o PET; mentre que les radiacions α i les β, pel seu caràcter ionitzant i poc penetrant, s'usen en teràpia. Tots ells són d'administració intravenosa.

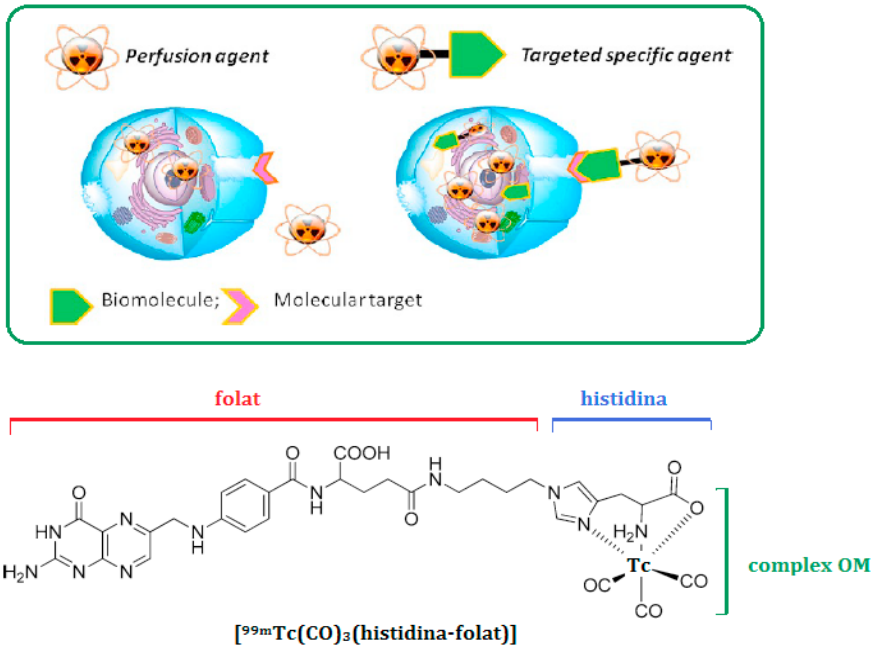


Figura 13. Representació esquemàtica de la perfusió i del mecanisme d'agents específics de radiofàrmacs (Morais *et al.*, 2012) i un exemple.

El disseny de radiofàrmacs amb un metall com a base requereix l'ús de quelants bifuncionals que, d'una banda, estabilitzin el nucli del metall i, de l'altra, permetin l'acoblament a la molècula bioactiva i/o la unió a llocs específics. En diferents estudis s'ha pogut demostrar que els complexos estabilitzants amb quelants bidentats són més propensos a ser retinguts al fetge i als ronyons respecte als tridentats, mentre que alguns tridentats són capaços de travessar la barrera hematoencefàlica (Morais *et al.*, 2012).

Com a exemple podem citar el complex **[^{99m}Tc(CO)$_3$ (histidina-folat)]**, que es considera un dels més prometedors per al diagnòstic de tumors renals i de tub proximal amb la tècnica de SPECT. Els complexos de Re s'utilitzen com a substituts del **^{99m}Tc(I)**. Es poden subministrar partícules ionitzants de **^{186}Re** i **^{188}Re** per al tractament de tumors o bé obtenir imatges per al diagnòstic a partir de **^{99m}Tc** (Morais *et al.*, 2012). Actualment, a Espanya, trobem una gran varietat de radiofàrmacs autoritzats, però no comercialitzats (AEMPS, s.d.).

©Universitat de Barcelona

Taula 2. Derivats del Tc i Re comercialitzats a Espanya.

PRINCIPI ACTIU	NOM COMERCIAL	APLICACIÓ
Pertecnetat (^{99m}**Tc)** sòdic (injectable)	Drytec®, Elumatic®, Poltechnet®, Tekcis®, ultra-technekow®	Diagnòstic de tiroides
Carboni-^{99m}**Tc** (aerosol)	Pulmotec®	Diagnòstic embolisme pulmonar
Sulfur de ^{186}**Re**	Nanocis®	Tractament antiinflamatori per a malalties reumatoides

En estudis clínics, l'isòtrop radioactiu ^{188}**Re** s'ha utilitzat com a tractament del càncer i de la metàstasi òssia, i s'ha observat que hi ha una millora de la supervivència i la qualitat de vida quan el radiofàrmac es dóna combinat amb quimioteràpia (Medici *et al.*, 2015).

3.1.5. Altres aplicacions

3.1.5.1. Teràpia fotodinàmica

La teràpia fotodinàmica s'aplica en el tractament pel càncer. Es basa en la utilització d'un colorant que en irradiar-lo amb llum d'una longitud d'ona específica s'activa i passa a un estat d'alta energia (fotosensibilitzadors), i és capaç de reaccionar amb l'O_2 i formar ROS i altres radicals tòxics per a la cèl·lula que causaran l'apoptosi cel·lular. Els més utilitzats són porfirines, clorines i ftalocianines, que poden causar fotosensibilitat cutània. La formació de complexos de Ru(II) permet millorar-ne les propietats (Smith *et al.* 2011).

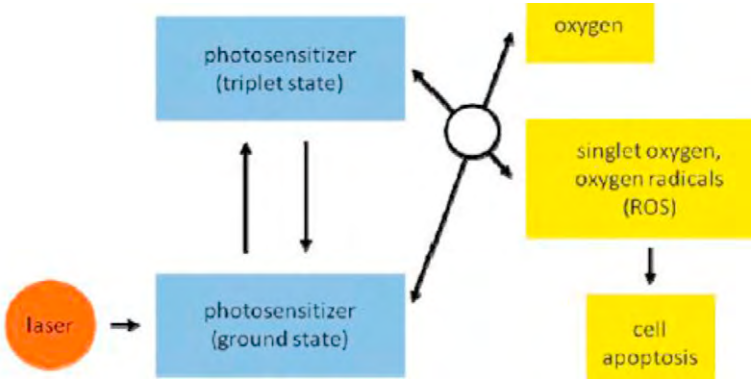


Figura 14. Representació del mecanisme d'acció dels fotosensibilitzadors (Smith *et al.*, 2011).

3.1.5.2. Alliberació de Co

El monòxid de carboni és un metabòlit tòxic que produeix múltiples efectes en mamífers, ja que és antiinflamatori, antiapoptòsic i antiproliferatiu, protegeix els teixits contra la hipòxia i causa vasodilatació. Totes aquestes accions fan que el CO sigui objecte d'estudi en terapèutica, malgrat que és el causant de la formació carboxihemoglobina. Per això, en cas d'administrar-lo serà necessari monitorar-ne els nivells (Mann 2012).

©Universitat de Barcelona

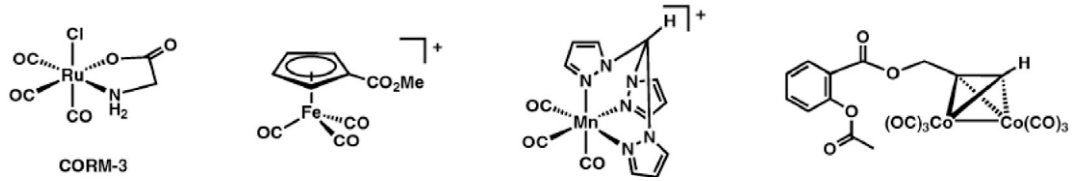


Figura 15. Exemples de compostos estudiats com a alliberadors de CO (Noffke *et al.*, 2012).

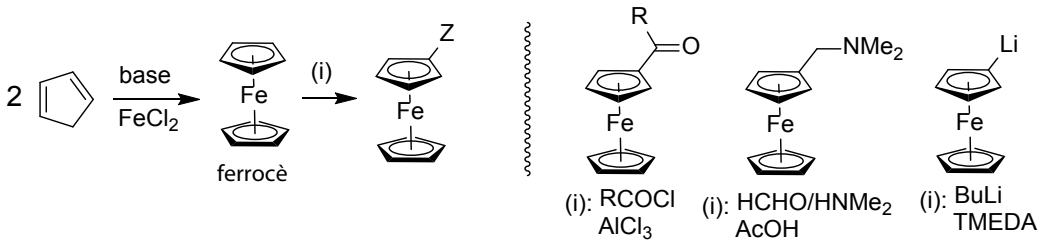
El disseny de compostos M-CO, coneguts com a CO-RMs, permet aportar CO als teixits de forma específica (Noffke *et al.* 2012). Presenten estructures molt variades, però els que han mostrat tenir major activitat són els compostos amb **Ru(II)** i **Fe(II)** (Mann 2012). Un dels requisits essencials que han de complir és que han de formar complexos suficientment estables en sang per a ser transportats fins a l'òrgan diana, i allà, alliberar el CO per desplaçament amb aigua (Noffke *et al.* 2012). El mecanisme d'acció i la farmacocinètica dels CO-RMs no es coneixen amb certesa; per això encara es troben en fase experimental, si bé es preveu que en un futur molt proper entraran en assajos de fase clínica (Mann 2012).

3.2. Síntesi d'exemples representatius

3.2.1. Síntesi dels ferrocifens anàlegs del tamoxifèn

El ferrocè ha anat adquirint importància al llarg del temps, ja que ha demostrat tenir un gran paper en terapèutica i per això s'ha introduït en múltiples molècules actives per a augmentar-ne l'activitat i la potència.

El ferrocè és un sòlid ataronjat estable i soluble en hidrocarburs que s'oxida fàcilment a ferrocenil i aleshores es torna de color blau (Astruc, 2003). La seva síntesi es pot realitzar per diferents vies, però majoritàriament es basa en el tractament del ciclopentadiè amb una base (per desprotonar) i $FeCl_2$ que aporta el metall i forma el complex organometàl·lic de tipus sandvitx (Organic Syntheses, 1956).

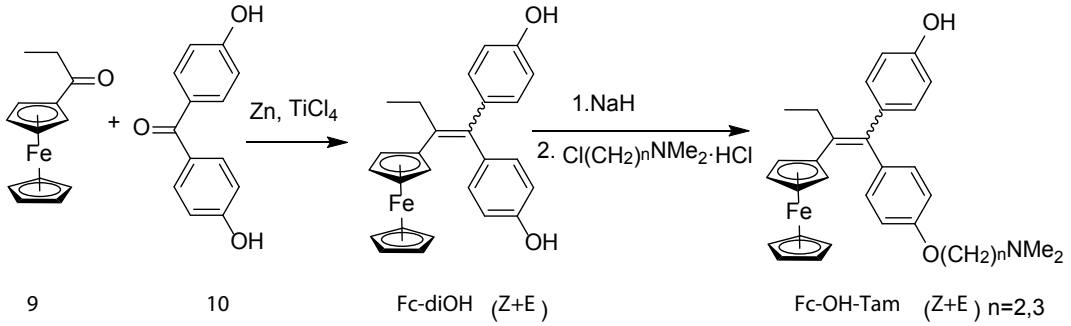


Esquema 1. Síntesi de ferrocens funcionalitzats.

Atesa la gran riquesa electrònica, el ferrocè dóna reaccions de substitució electròfila més fàcilment i més ràpidament que el benzè, i a més es pot controlar que hi hagi una única substitució. Això permetrà preparar derivats de ferrocè que s'utilitzaran per a la síntesi d'estructures més complexes (Astruc, 2003). A l'esquema 1 es troben representats alguns exemples de funcionalització.

©Universitat de Barcelona

L'agrupament ferrocè s'ha incorporat a estructures actives amb la finalitat de millorar-ne les propietats. Aquest és el cas del ferrocifèn **Fc-OH-Tam**, anàleg al tamoxifèn, que es prepara segons s'indica a l'esquema 2. Així es fa reaccionar la ferrocenpropilcetona **9** amb la cetona **10** en presència de titani (reacció de McMurry) i es produeix la reacció d'acoblament creuat que proporciona l'alquè **Fc-diOH** en forma de mescla d'isòmers Z i E. Seguidament, es duu a terme la formació de l'èter a partir d'un dels grups OH que amb un equivalent de base donarà la substitució nucleòfila a l'haloalcà corresponent i portarà al **Fc-OH-Tam** (Jaouen *et al.*, 2015).



Esquema 2. Síntesi del ferrocifèn anàleg del tamoxifèn **Fc-OH-Tam**.

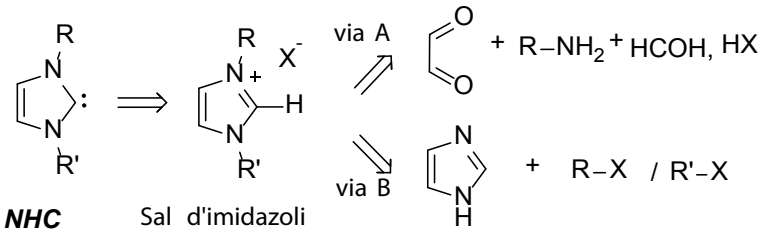
Cal indicar que, si bé s'ha aconseguit aïllar amb dificultat un dels isòmers, s'ha comprovat que en dissolució en un solvent pròtic com l'aigua (condicions fisiològiques), ràpidament torna a isomeritzar cap a una mescla 50/50 d'ambdós isòmers; per això totes les proves biològiques s'han fet amb la mescla. En termes d'activitat, l'isòmer Z és més potent, però alhora s'uneix menys al receptor ER(+) (Cázares-Marinero *et al.*, 2014) Tal com s'ha mencionat, els ferrocifens són uns compostos amb molt potencial per al càncer d'hormona no dependent ER(-). Tot i mostrar activitat *in vitro*, encara s'ha de conèixer millor la seva relació estructura-activitat abans de poder entrar en fase clínica.

3.2.2. Síntesi dels carbens N-heterocíclics d'Ag antibacterians

La varietat estructural dins de la família dels NHC comporta una gran diversitat de rutes sintètiques. Un exemple representatiu són els NHC provinents de sals d'imidazoli que tenen la propietat de ser estables a temperatura ambient i en presència d'aire, cosa que permet que es puguin manipular amb facilitat.

Generalitzant, les sals d'imidazoli es poden classificar en simètriques i no simètriques en funció de si els substituents sobre els àtoms de N són iguals o diferents, respectivament. Els mètodes síntesi són diversos, però els més habituals corresponen a la formació de l'anell a partir de glioxal amb una amina i formaldehid (via A) o bé per doble *N*-alquilació de l'anell d'imidazole (via B). En qualsevol cas, se seleccionarà la via de síntesi en funció del tipus de substituent i de si es vol introduir un altre substituent sobre els àtoms de C de l'anell (Frémont *et al.*, 2009).

©Universitat de Barcelona

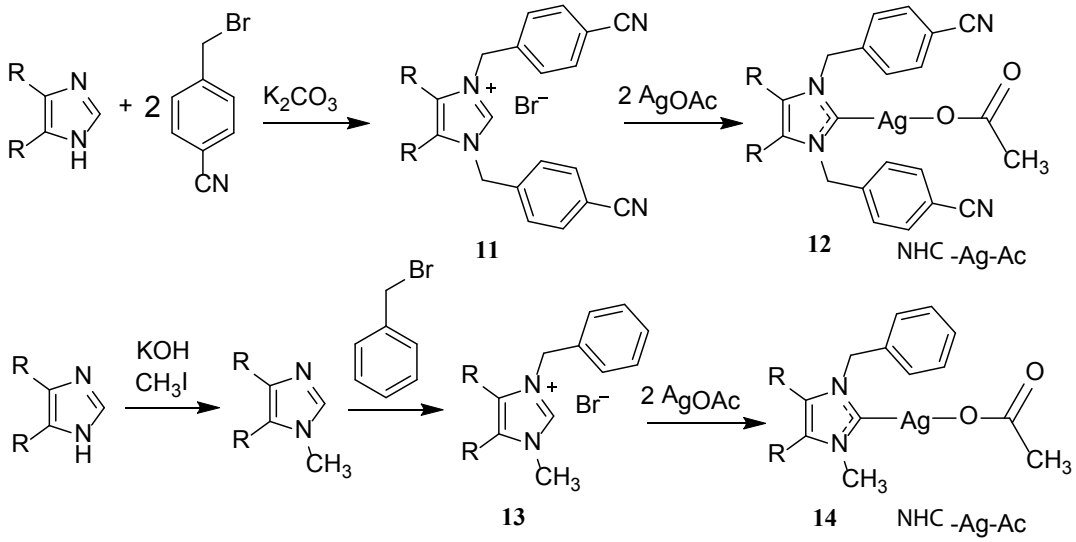


Esquema 3. Esquema retrosintètic de la preparació de l'NHC.

La preparació de l'NHC s'aconsegueix per tractament de la sal d'imidazoli corresponent amb una base forta com és el terbutòxid en dissolvents no protònics i en condicions anhidres. Si es fa en presència d'un metall, es formarà el complex organometàl·lic carbè-metall que li proporciona estabilitat. Per il·lustrar aquest procés es descriu a continuació la síntesi de dos exemples representatius de complexos *NHC*-Ag(I)-acetat que tenen propietats com a antibacterians i citotòxics (Patil *et al.*, 2010).

Per a la preparació dels NHC simètrics **12** es porta a terme una doble substitució nucleòfila sobre l'imidazoli convenientment substituït; amb dos equivalents d'haloalcà i utilitzant K_2CO_3 com a base s'obtenen les sals d'imidazoli **11**. Per a la transformació en carbè s'utilitza AgOAc, que actua alhora com a base per la desprotonació i com a metall per a formar el complex i estabilitzar el carbè per tal d'obtenir els complexos *NHC*-Ag(I)-Ac**12** (Patil *et al.*, 2010).

La síntesi dels NHC no simètrics difereix en la preparació de la sal d'imidazoli **13**, que cal fer en dues etapes. Per a l'addició del grup metil es fa una substitució nucleòfila amb CH_3I amb KOH com a base i seguidament es quaternitza l'anell amb un segon haloalcà, i es proporciona la sal d'imidazoli **13**. Finalment, utilitzant AgOAc s'aconsegueix arrencar el protó i introduir el metall i el grup acetil i s'obté el complex **14** (Patil *et al.*, 2010).



Esquema 4. Síntesi dels complexos **12** i **14** amb activitat antibacteriana i citotòxica.

©Universitat de Barcelona

3.3. Balanç de resultats

Tal com s'ha dit, un compost organometàl·lic és aquell que conté com a mínim un enllaç C-M a la seva estructura, i, per tant, la possibilitat de formar compostos amb aquesta característica és infinita. Ara bé, no totes les possibilitats són viables estructuralment, ni són prou estables per a poder estudiar la seva activitat i la seva aplicació en terapèutica.

En aquest treball s'ha pogut comprovar que actualment es troben en fase d'investigació centenars de molècules organometàl·liques amb finalitats terapèutiques, malgrat que molt poques arribaran a ser utilitzades com a fàrmacs. Tanmateix, una de les limitacions ha estat no poder aprofundir amb més detall en totes aquelles molècules que es troben en curs d'investigació, i ha calgut fer una selecció de la informació més rellevant i centrar-se en aquelles famílies que tenen un paper més important, ja sigui perquè fa més temps que es troben en curs d'investigació o bé perquè han resultat ser un avenç important. A més, alguns estudis són d'accés restringit i no s'hi ha pogut accedir.

Nombroses molècules presenten en la seva estructura una unitat de ferrocè o bé un NHC, motiu pel qual s'han seleccionat com a base del treball. Ambdós grups contenen cicles aromàtics donadors que proporcionen estabilitat a la molècula i faciliten l'enllaç C-M.

Centrant-nos en el metall, podem comprovar que les seves propietats influencien l'activitat terapèutica, ja que els metalls que presenten característiques similars possiblement s'utilitzaran per a una mateixa finalitat mèdica. A la figura 16 es representen els metalls d'OM utilitzats en terapèutica i les seves aplicacions. La investigació d'elements del mateix període o del mateix grup dóna la possibilitat que la nova molècula presenti les mateixes característiques en menor o major grau; d'aquí que majoritàriament els elements estudiats en terapèutica es concentren a la mateixa zona de la taula periòdica.

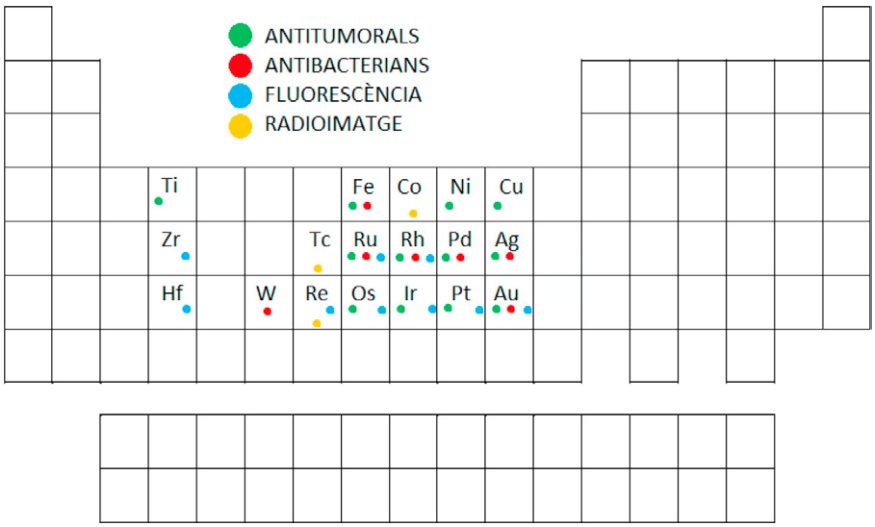


Figura 16. Representació de la situació a la taula periòdica dels elements utilitzats en terapèutica i el camp d'aplicació.

Les principals aplicacions terapèutiques dels OM són com a agents antitumorals i antibacterians, però, donat l'avenç en tecnologia i medicina en els últims anys, s'han estudiant en noves aplicacions com el diagnòstic d'imatge o la radiofarmàcia. Alguns dels OM estudiats són comercials o estan en fase clínica, si bé n'hi ha molts més per als

©Universitat de Barcelona

quals encara cal una major comprensió de la seva relació estructura–activitat per a seguir endavant.

4. Conclusions

L'interès per la química organometàl·lica en aplicació terapèutica s'ha anat incrementant al llarg del temps. La necessitat de fer front a aquelles situacions patològiques que manquen d'un abordatge terapèutic o bé l'aparició de resistències a la farmacologia actual han despertat l'obligació de buscar noves molècules actives.

L'objectiu principal en recerca de nous candidats terapèutics és l'obtenció d'un compost selectiu i específic per a una diana determinada, ja que d'aquesta manera es disminueixen els efectes adversos. Així doncs, una estratègia que s'està seguint en aquest camp és la introducció de grups funcionals a molècules actives ja comercialitzades. Aquí és on juguen un paper important els OM.

La presència d'un enllaç C-M confereix als complexos característiques especials tant estèriques com electròniques que li proporcionen estabilitat. A més, si l'estructura és aromàtica s'obté un complex molt més estable útil en terapèutica. Atesa la seva naturalesa, és freqüent que els OM siguin profàrmacs, ja que la majoria de complexos s'han de sotmetre a una substitució de lligand i/o a reaccions redox per interactuar amb la diana farmacològica.

Ferrocens i NHC d'Ag i Au són els grups organometàl·lics més estudiats. Tot i així, s'ha comprovat que altres metalls com ara el Ru, Rh, Pd, entre d'altres, tenen activitat antibacteriana i antitumoral i de mica en mica estan sent objecte d'investigació.

L'avenç tecnològic dels últims anys ha permès que la química organometàl·lica es vegi involucrada en el diagnòstic d'imatge i en la radiofarmàcia. Els compostos aromàtics d'Ir i Re són els més utilitzats en diagnòstic d'imatge pel seu caràcter hidrofòbic i catiònic que els permet penetrar a l'interior de les cèl·lules amb facilitat, mentre que els compostos de Tc i Re predominen en el camp de la radiofarmàcia en diagnòstic i teràpia, respectivament.

Finalment, cal concloure que la química organometàl·lica és un camp amb molt potencial en terapèutica en el qual cal seguir investigant. Els estudis avancen i alguns fàrmacs ja es troben en assajos clínics i fins i tot n'hi ha que ja estan comercialitzats. Es preveu que en un futur els OM assoleixin un paper important en farmacologia i terapèutica.

5. Bibliografia

Alderden, R., Hall, M.D., Hambley, T.W. (2006) «The Discovery and Development of Cisplatin». *J. Chem. Edu.*, 83(5), pp. 728-734.

AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (s.d.) Diponible: http://www.aemps.gob.es/.

Astruc, D. (2003) *Química organometálica con ejercicios corregidos*. Barcelona, Reverté.

Biot, C. *et al.* (2012) «The therapeutic potential of metal-based antimalarial agents: implications for the mechanism of action». *Dalton Trans.*, 41(21), pp. 6335-6349.

Cázares-Marinero, J.D.J. *et al.* (2014) «Synthesis and antiproliferative activity of hydroxyferrocifen hybrids against triple-negative breast cancer cells». *Dalton Trans.*, 43(2), pp. 817-830.

Coogan, M.P., Fernández-Moreira, V. (2014) «Progress with, and prospects for, metal complexes in cell imaging». *Chem.Commun.*, 50(4), pp. 384-399.

©Universitat de Barcelona

Crabtree, R.H., Peris, E. (1997) *Química organometálica de los metales de transición*. Castelló de la Plana, Publicacions de la Universitat Jaume I.

Frémont, P. de, Marion, N., Nolan, S.P. (2009) «Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry». *Coord. Chem. Rev.*, 253(7-8), pp. 862-892.

Hartinger, C.G. *et al.* (2012) «Challenges and opportunities in the development of organometallic anticancer drugs». *Organometallics*, 31(16), pp. 5677-5685.

Jaouen, G., Vessières, A., Top, S. (2015) «Ferrocifen type anti cancer drugs». *Chem. Soc. Rev.*, pp. 8802-8817.

Mann, B.E. (2012) «CO-releasing molecules: A personal view». *Organometallics*, 31(16), pp. 5728-5735.

Medici, S. *et al.* (2015) «Noble metals in medicine: Latest advances». *Coord. Chem. Rev.*, 284, pp. 329-350.

Montaña, A.M., Batalla, C. (2009) «The rational design of anticancer platinum complexes: the importance of the structure-activity relationship». *Current Med.Chem.*, 16(18), pp. 2235-2260.

Morais, G.R., Paulo, A., Santos, I. (2012) «Organometallic complexes for SPECT imaging and/or radionuclide therapy». *Organometallics*, 31(16), pp. 5693-5714.

NIH, National Institutes of Health, TOXNET (s.d.) Disponible: http://toxnet.nlm.nih.gov/.

Navarro, M., Castro, W., Biot, C. (2012) «Bioorganometallic compounds with antimalarial targets: Inhibiting hemozoin formation». *Organometallics*, 31(16), pp. 5715-5727.

Noffke, A.L. *et al*. (2012) «Designing organometallic compounds for catalysis and therapy». *Chem. Commun.*, 48(43), pp. 5219-5246.

Oehninger, L., Rubbiani, R., Ott, I. (2013) «N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry». *Dalton Trans.*, 42(10), pp. 3269-3284.

Organic Syntheses (1956) «Ferrocene». *Organic Syntheses*, 36(setembre), pp. 31–35.

Patil, S. *et al.* (2010) «Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of symmetrically and non-symmetrically benzyl- or p-cyanobenzyl-substituted N-Heterocyclic carbene - Silver complexes». *Appl. Organomet. Chem.*, 24(maig), pp. 781-793.

Patra, M., Gasser, G., Metzler-Nolte, N. (2012) «Small organometallic compounds as antibacterial agents». *Dalton Trans.*, 41(21), pp. 6350-6358.

Salas, P.F., Herrmann, C., Orvig, C. (2013) «Metalloantimalarials». *Chem. Rev.*, 113(5), pp. 3450-3492.

Sanofi-Aventis (2015) Nota de prensa. Sanofi prolonga su colaboración con Medicines for Malaria Venture para luchar contra una de las enfermedades parasitarias más letales del mundo.

Smith, G.S., Therrien, B. (2011) «Targeted and multifunctional arene ruthenium chemotherapeutics». *Dalton Trans.*, 40(41), pp. 10793-10800.

Thayer, J.S. (1984) *Organometallic compounds and living organisms*. 1a ed. Orlando, Florida.

Thorp-Greenwood, F.L. (2012) «An introduction to organometallic complexes in fluorescence cell imaging: Current applications and future prospects». *Organometallics*, 31(16), pp. 5686-5692.

Thorp-Greenwood, F.L., Balasingham, R.G., Coogan, M.P. (2012) «Organometallic complexes of transition metals in luminescent cell imaging applications». *J. Organomet. Chem.*, 714, pp. 12-21.

©Universitat de Barcelona