

Una nueva generación de fármacos a base de compuestos organometálicos

Ricardo Rafael Contreras^{1*}, José N. Aranguren², Fernando Bellandi¹
y Ángel Gutierrez¹

¹Laboratorio de Organometálicos, Departamento de Química, Facultad de Ciencias.

²Departamento de Análisis y Control, Facultad de Farmacia y Bioanálisis.

Universidad de Los Andes. Mérida 5101A, Venezuela.

Recibido: 30-03-2012 Aceptado: 23-09-2012

Resumen

La búsqueda de nuevos medicamentos para afrontar las enfermedades que atacan nuestra población es una tarea que entrelaza diversas áreas de la investigación y que se presenta como un reto que conjuga la química, la medicina y la farmacia con un solo fin. En este sentido se presenta la química organometálica como herramienta para el diseño y síntesis de nuevas moléculas que son útiles como futuros medicamentos en patologías como el cáncer, algunas parasitosis u otras alternativas de terapia. Esta revisión se presenta como una exposición de los avances y aplicaciones más relevantes de compuestos organometálicos mostrando su importancia desde el punto de vista médico.

Palabras clave: química bioorganometálica, complejo organometálico, fármacos.

A new generation of drugs based in organo metallic compounds

Abstract

The search for new drugs to tackle diseases that attack our population is a task that intertwines several areas of research and it is a challenge that combines chemistry, medicine and pharmacy with a single purpose. In this article we present organometallic chemistry as a method for the design and synthesis of new molecules that are useful as future drugs in diseases such as cancer, some parasitic infections or other alternative therapy. This review presents a summary of the most important advances and applications of organometallic compounds showing its importance from a medical standpoint.

Keywords: bioorganometallic chemistry, organometallic complex, drugs.

Introducción

La dinámica actual de la sociedad, el aumento de la población y el deterioro del medioambiente, han promovido el desarrollo de

nuevos fármacos con los cuales se pueda atender los problemas de salud de una manera más eficiente y más eficaz. Actualmente, se están desarrollando novedosas técnicas con las cuales diseñar fármacos utilizando herra-

* Autor para la correspondencia: ricardo@ula.ve

mientas como el *molecular docking* o acoplamiento molecular (1) y, en general, la química computacional (2). En este orden de ideas, la química organometálica ofrece una interesante oportunidad, pues muchos compuestos de este tipo, que han sido utilizados exitosamente en procesos químicos tradicionales (catálisis, síntesis, electroquímica, química industrial, otras), poseen propiedades que pueden ser aprovechadas en el campo de la farmacología.

Como área auxiliar de la Química Inorgánica, la química organometálica se centra en el estudio de compuestos en los cuales, por definición, encontramos en su estructura por lo menos un enlace carbono-metal (3). Ahora bien, no se encuentran muchos compuestos organometálicos que tengan asociadas importantes funciones biológicas, las excepciones son la vitamina B₁₂ (4), algunas formas de la hemoglobina (5), las ferritinas (6), la calmodulina (7), monóxido de carbono dehidrogenasa (8); sin embargo, a lo largo del último medio siglo se han venido sintetizando una gran cantidad de compuestos organometálicos, muchos de los cuales tienen actividad farmacológica (9, 10). En tal sentido, tenemos que se ha desarrollado una nueva área conocida como química bioorganometálica, la cual se ocupa de estudiar aspectos tales como la toxicología (11), la metalonomía (12), los biosensores (13), los radiofármacos (14) y, en general, los fármacos a base de compuestos organometálicos (15).

Compuestos organometálicos en medicina

Históricamente, el *salvarsán* (16) (un medicamento para el tratamiento de la sífilis a base de arsénico) fue uno de los medicamentos organometálicos más conocidos; no obstante, durante el siglo XX se exploró muy poco el uso de compuestos organometálicos en el campo farmacológico. Uno de los pocos ejemplos que encontramos son los compuestos a base de ferroceno, que fueron administrados inicialmente para el

tratamiento de la anemia (17). Sin embargo, el siglo XXI ha abierto las puertas para la investigación de las aplicaciones en medicina de los compuestos organometálicos en áreas tan importantes como cáncer, la malaria, el VIH, entre otras, lo cual constituyen una innovación debido a la gran diversidad de estructuras y modos de conexión que son exclusivos de los compuestos organometálicos (18, 19). A pesar de ello, la investigación sigue siendo incipiente, pues se sigue pensando que la química organometálica y la biología son incompatibles, basados en el hecho de que muchos compuestos organometálicos son sensibles al agua, al oxígeno o son poco hidrosolubles, lo cual limita su biodisponibilidad. Ahora bien, la investigación en la última década ha demostrado que estos problemas pueden ser superados, y se está desarrollando toda una nueva generación de fármacos a base de compuestos organometálicos (20). Un importante ejemplo son los derivados cloroquinolónicos de ferroceno, los cuales se encuentran en la 'fase II' de ensayos clínicos para el tratamiento anti-malaria (21).

A continuación se muestran algunas aplicaciones medicinales de compuestos organometálicos reportadas en la literatura original.

Compuestos organometálicos contra el cáncer

La búsqueda de medicamentos alternativos para el cisplatino y sus derivados (que aún se usa en más de un 50% de los tratamientos para los pacientes que sufren de cáncer) es, sin lugar a dudas, altamente necesaria tomando en cuenta el alto costo y el aumento de la incidencia de esta enfermedad. Por otro lado, si bien es cierto los medicamentos a base de platino se utilizan ampliamente, estos compuestos presentan dos grandes desventajas: a) son ineficientes contra varios tipos de tumores y, b) tienen severos efectos secundarios como una alta nefrotoxicidad. Esto último es consecuencia de que los medica-

mentos a base de platino no tienen especificidad e interaccionan con el ADN sin distinguir las células sanas de las enfermas. Además, como consecuencia de sus características químicas (estructura/reactividad), los compuestos plano-cuadrados de platino(II) como el cisplatino, no ofrecen muchas posibilidades para racionalizar y diseñar nuevos fármacos. En este contexto, los compuestos organometálicos, brindan una interesante posibilidad para el desarrollo de nuevos agentes contra el cáncer.

Los compuestos organometálicos ofrecen una variedad de estructuras (desde lineal hasta octaédrica, pasando por la plano-cuadrada y tetraédrica) y una estereoquímica muy variada, especialmente en el caso octaédrico, donde las seis posiciones de coordinación ofrecen la posibilidad de acomodar seis diferentes ligandos. Por ejemplo, en teoría, en el complejo hexacoordinado (con los seis ligando diferentes) tipo $[M(n)abcdef]$ se pueden formar treinta estereoisómeros: quince isómeros geométricos, cada uno dando lugar a pares de enantiómeros. Por otro lado, se pueden aplicar diversas estrategias en el diseño de los ligandos ('diseño inteligente'), racionalizando efectos estéricos, electrónicos, que permitan controlar su hidrosolubilidad y la cinética de intercambio de los ligandos, todo lo cual es crucial para mejorar la especificidad sobre las células dianas (*target cells*) y aspectos que tienen que ver con los efectos secundarios. Lo interesante es que se ha encontrado que las grandes familias de compuestos organometálicos clásicos: metalocenos, arenos, carbenos y carbonilos metálicos, que tradicionalmente vienen siendo utilizados en catálisis homogénea, tienen

aplicaciones en química medicinal (22) (figura 1).

La discusión sobre las posibilidades de la aplicación de compuestos organometálicos contra el cáncer debe comenzar por el compuesto organometálico por excelencia: el ferroceno y los metalocenos en general. Con la denominación de metalocenos encontramos una familia de compuestos con dos ligandos donadores- π ciclopentadienilo (Cp) enlazados al centro metálico. La historia de este tipo de compuestos comenzó en 1952 con el descubrimiento del ferroceno (bis-ciclopentadienilo hierro(II), Cp_2Fe) y su elucidación estructural, que determinó la presencia de dos anillos ciclopentadienilo equivalentes y que le valdría el premio Nobel en 1973 a Geoffrey Wilkinson y Ernst Otto Fischer.

El propio ferroceno de la figura 2a, y sus análogos de rutenio y cobalto, presentan propiedades medicinales muy interesantes, y existen estudios de su actividad *in vitro* e *in vivo* contra el cáncer (23, 24). En la figura 2b encontramos algunos metalocenos de comprobada actividad farmacológica con metales de la primera y segunda serie de transición y ligandos *cis*-haluro, especialmente cloruro. En el año 2004 (25) realizó una investigación, comparando las actividades antitumorales del titanoceno y del molibdenoceno. Este estudio demostró que el cloruro de molibdenoceno es estable a la hidrólisis en condiciones fisiológicas, característica que lo hace atractivo para la investigación bioorganometálica. Aunque está demostrada la actividad antitumoral de este compuesto y sus metalocenos análogos, existen ciertos temas que no están

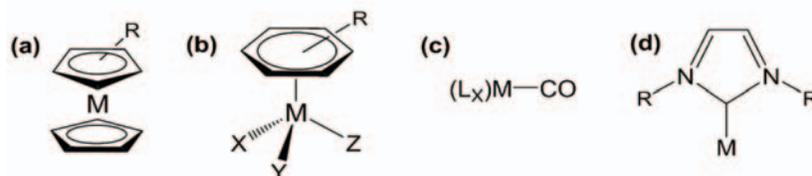


Figura 1. Familia de compuestos organometálicos de interés por sus posibles aplicaciones medicinales: (a) metalocenos, (b) arenos, (c) carbonilos metálicos y (d) carbenos.

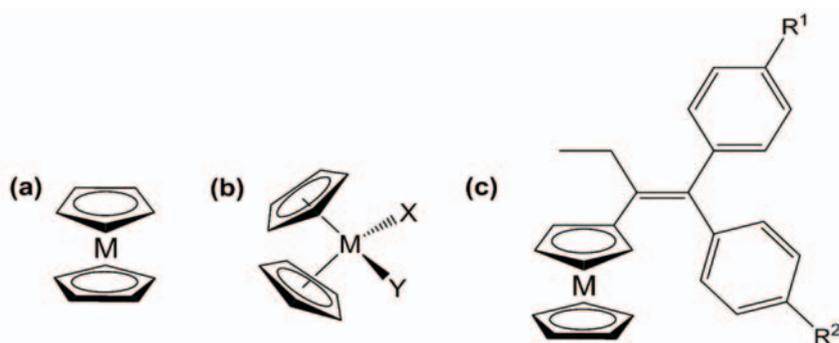


Figura 2. (a) ferroceno con $M = \text{Fe}$; rutenoceno con $M = \text{Ru}$ y cobaltoceno con $M = \text{Co(I)}$. (b) titanoceno con $M = \text{Ti}$; circonoceno con $M = \text{Zr}$; vanadoceno con $M = \text{V}$; niobioceno con $M = \text{Nb}$ y molibdoceno con $M = \text{Mo}$; generalmente los ligandos X e Y son halogenuros, especialmente cloruro. (c) Ferrocifenos de ferrocifenos de *Jaouen*, donde $R^1 = -\text{H}$, $-\text{OH}$ y $R^2 = -\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_3$ y $n = 2, 3, 4, 5, 8$.

claros acerca de su mecanismo de acción y sus efectos colaterales, pues no hay datos biológicos suficientes que permitan complementar los estudios químicos y avanzar hacia las pruebas correspondientes.

Lo apasionante del ferroceno es la posibilidad de generar una gran familia de derivados, obtenidos mediante reacciones de sustitución sobre el anillo de ciclopentenilo; de esta manera se ha planteado una estrategia interesante, incorporar como sustituyentes moléculas que posean intrínsecamente propiedades medicinales. Un ejemplo de este tipo sucede con el tamoxifeno, medicamento utilizado en la hormonoterapia del cáncer de mama; este grupo de agentes antitumorales han sido denominados ferrocifenos de *Jaouen* (figura 2c) (26, 27).

Muchos compuestos de coordinación de rutenio han sido evaluados en aplicaciones clínicas y se ha observado una cinética de intercambio de ligandos entre Ru(II) y Ru(III) , similar a la observada para el Pt(II) , un factor determinante en la actividad biológica (28). Se ha determinado que los complejos presentan baja toxicidad, y se estima que la posibilidad de enlace de este metal a la transferrina sérica o a la albumina, similar al hierro, puede ser la causa de este efecto. Este tipo de unión es crucial para el mecanismo antitumoral de los complejos de rutenio, pues las

células cancerosas requieren más abundancia de hierro para reproducirse, por lo cual, al sustituir el hierro por el rutenio, la velocidad de crecimiento celular debería disminuir (29). A pesar de presentar menos citotoxicidad que los complejos de platino, son mejor tolerados *in vivo*. Incluso los compuestos de Ru(III) pueden utilizarse como profármacos, y reducirse hasta Ru(II) en el tejido canceroso, donde el bajo nivel de oxígeno permite su activación por reducción. Aunque su modo de acción antitumoral se debe a su afinidad por el ADN (30), los mecanismos adicionales también influyen sobre la eficacia y especificidad de estos complejos, lamentablemente la mayoría de estos compuestos presentan problemas de solubilidad que han dificultado su uso clínico. Sin embargo, la química bioorganometálica del rutenio se perfila como uno de los campos de investigación más prometedores en cuanto a la diversidad de aplicaciones farmacológicas. Recientemente, se han sintetizado e investigado los metaloarenos de rutenio, encontrando que los complejos monoarenos de rutenio(II) (figura 3) poseen buena solubilidad en medio acuoso y moderados efectos citotóxicos *in vitro* e *in vivo* (31). Desde un punto de vista estrictamente bioorganometálico, se está explorando su posible aplicación como antitumorales isoestructurales a los organocomplejos encontrados con Pt(II) .

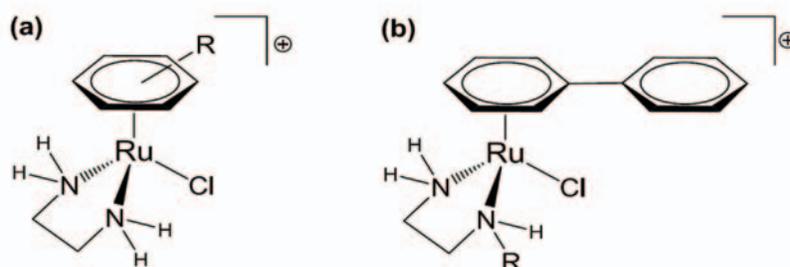


Figura 3. Complejos monoarenos de rutenio: a) alquibencil-(1,2-diaminoetano)-cloro-rutenio(II) con R= *p*-cimeno, dihidroantraceno y tetrahidroantraceno; b) bifenilo -(*N*-alquiletano-1,2-diaminoetano)-cloro-rutenio(II). El grupo -R sobre el nitrógeno puede ser una cadena alquílica u otra molécula del mismo complejo, que finalmente genera un dímero.

Los complejos de Au(III), $[(C_6H_5)_4As][(CH_3)_2AuCl_2]$ y $[(CH_3)_2Au(SCN)]_2$, han demostrado inhibir el crecimiento de las células P388 en la leucemia; tales complejos son análogos al cisplatino, pero el potencial de oxidación del Au(III) es tan grande que reacciona con biomoléculas como la metionina y la glicina, provocando su reducción y afectando su estabilidad en condiciones fisiológicas. Esta estabilidad puede ser mejorada al introducir ligandos quelatos más suaves, como el complejo $AuCl_2(damp)$ (*damp*: 2-dimetilaminometilfenil), que muestra una citotoxicidad, similar al cisplatino, frente a una serie de líneas tumorales como las células ZR-75-1, productoras del cáncer de mama en hamsters. La investigación indica que su actividad citotóxica es dependiente de la dosis. El complejo $Au(OAc)_2(damp)$ ha mostrado mejor actividad *in vitro*; probablemente este efecto tiene que ver con la solubilidad del complejo en agua (32).

Varios complejos de Au(III) con ligandos tiolatos también han sido investigados por su actividad antitumoral. Las pruebas han indicado un potencial prometedor; sin embargo, presentan otras actividades biológicas importantes desde el punto de vista médico. Igualmente los complejos $[AuTol(OH)](PF_6)$ y $[AuPy(OAc)_2]$ (Tol: 6-(1,1-dimetilbencil)-2,2'-bipiridin-H; Py: 2-(1,1-dimetilbencil)-piridina)) han mostrado su potencial, mantenién-

dose estables bajo condiciones de hidrólisis, lo que se traduce en un aumento de la estabilidad. Además estos ejemplos han referido ciertos efectos anti-apoptóticos sobre las células empleadas (33, 34).

Compuestos organometálicos bactericidas

La demanda de fármacos producida como consecuencia de la II Guerra Mundial, llevó al descubrimiento de la sulfadiazina de plata, complejo inorgánico que combina la liberación prolongada de la plata como antibacteriano, con el uso de un antibiótico activo. En la actualidad se estudian las propiedades bactericidas de las nanopartículas de plata, que están siendo incorporadas en diversos materiales, textiles entre otros (35), para eliminar las bacterias que producen malos olores. Igualmente las propiedades antimicrobianas del ferroceno han sido estudiadas exhaustivamente (36), llegando a sintetizar una serie de complejos ferrocenílicos con penicilina y cefalotina.

Compuestos organometálicos contra la malaria

En 1820 se logró aislar a partir de la corteza del árbol conocido como *Cinchona* (*Cinchona pubescens*) el primer compuesto con actividad antimalárica: la *quinina*. Este primer compuesto presentaba diversos efec-

tos secundarios, por lo cual se hizo un esfuerzo por sintetizar compuestos con menos efectos colaterales, llegando finalmente a la cloroquina, el antimalárico por excelencia, sirve de base para la investigación de nuevos agentes útiles en esta enfermedad (37). El rápido desarrollo de la enfermedad y la generación de resistencia a los agentes antimaláricos ha permitido incursionar en el campo de la química organometálica, donde se ha logrado combinar la cloroquina con el ferroceno, generando un híbrido llamado ferroquina (figura 4a) (38), compuesto que ha resultado más efectivo para el control del *Plasmodium falciparum*, causante de la enfermedad. Este descubrimiento impulsó la síntesis de una serie de análogos de la ferroquina con diferentes sustituyentes sobre el grupo ferrocenil, encontrando variabilidad en la actividad antibacteriana de los complejos, algunos ejemplos notables incluyen sustituyentes alquilos (39), hidroxilos (40), benzimidazoles y halógenos (41).

Tomando en consideración que la química del ferroceno es similar a la química del rutenoceno, se ha investigado la posibilidad de sintetizar sus análogos de cloroquina; sin embargo, la actividad antimalárica de la ferroquina y su análogo rutenoceno son muy diferentes, debido a la estabilidad del ferroceno. En contraste, la síntesis de complejos de cloroquina con ligandos que poseen Ru(II) coordinado ha originado una serie de complejos que muestran una notable actividad antimicrobiana *in vitro* (42, 43).

Igualmente la síntesis de complejos de cloroquina y ferroquina, coordinados con compuestos que poseen Rh(II) y Au(I), han mostrado un aumento de la actividad antimalárica *in vitro* frente a cepas sensibles y resistentes a la cloroquina (44), lo que sugiere un efecto sinérgico o aditivo de las propiedades antimicrobianas de los metales, efecto aún por esclarecer, pero que vislumbra un futuro prometedor sobre sus aplicaciones *in vivo*.

Compuestos organometálicos contra chagas

La Organización Mundial de la Salud considera la Tripanosomiasis como una enfermedad endémica de las regiones tropicales que afecta a más de 18.000.000 de pacientes, y que coloca a más de 100.000.000 de personas en situación de riesgo (45). El tratamiento de esta afección ha sido probado con diferentes elementos inorgánicos que incluyen sales de arsénico, antimonio e incluso mercurio, encontrándose históricamente resultados efectivos con algunos arsenicales y complejos de oro, cobre y estaño; lamentablemente los efectos adversos y el desarrollo de resistencias asociadas al tratamiento, limita la terapia metálica de esta enfermedad, impulsado el diseño de drogas más efectivas y menos tóxicas para el huésped.

Las investigaciones actuales en el área de las parasitosis ha permitido irrumpir en el

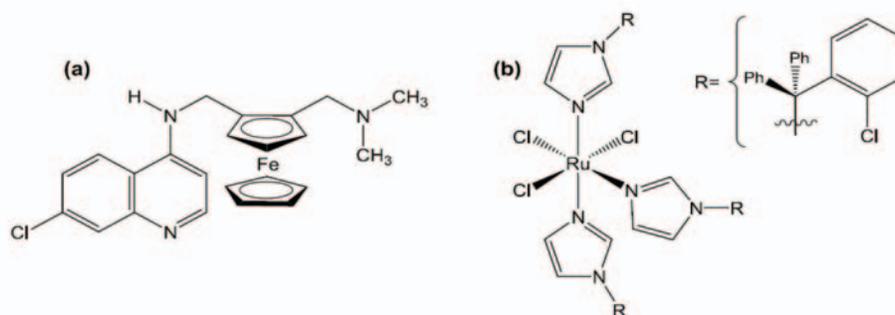


Figura 4. (a) estructura de la ferroquina. (b) estructura del complejo $mer\text{-RuCl}_3(\text{CTZ})_3$, donde CTZ = 1-[(2-clorofenil)difenilmetil]-1H-imidazol (clotrimazol).

campo organometálico. Recientemente se ha descrito la síntesis de complejos de rutenio, rodio, platino, oro y cobre con compuestos antichagásicos como el clotrimazol (figura 4b), el ketoconazol y algunas tiosemicarbazonas, encontrándose mayor efectividad sobre los complejos de Ru(II) y Ru(III) (46).

Su actividad antiparasitaria *in vitro* sugiere un sinergismo significativo debido a la presencia del metal sobre la molécula activa y los resultados prometen el desarrollo de compuestos organometálicos de rutenio como potenciales fármacos contra el *Tripanosoma cruzi*.

Compuestos organometálicos como analgésicos

Los avances en la medicina y en la terapia antitumoral han provocado el desarrollo de drogas que además de provocar los efectos contra el cáncer, ayuden al paciente a tolerar los síntomas de la enfermedad, entre estos el dolor en los sitios afectados.

Algunos compuestos utilizados son derivados opiáceos tipo morfina o etorfina. La investigación en el campo de la química organometálica, aprovechando las propiedades antitumorales demostradas del ferroceno, ha logrado sintetizar complejos conjugados de la etorfina con ferroceno (47), observando un aumento del efecto analgésico. El complejo ferroceno-etorfina (figura 5a) crea grandes expectativas en su actividad antitu-

moral; sin embargo, no hay ensayos al respecto.

En contraste, la síntesis de complejos con analgésicos no esteroideos como: tolmetidina, fenbufeno, flurbiprofeno y fenclofenaco, y ferroceno ha generado análogos del ferrocenil carentes de actividad biológica o menos efectivos que la molécula original (48).

Debido a que la mayoría de las drogas analgésicas son de carácter orgánico, se ha venido proponiendo su uso como ligandos en la formación de nuevos complejos, los cuales se postulan como bases interesantes para la generación de complejos organometálicos con aplicaciones analgésicas. Un ejemplo interesante se presenta con la Aspirina (ácido *o*-acetilsalicílico) usado como antiinflamatorio, analgésico, y antiagregante plaquetario. La síntesis de su complejo con octacarbonilo de dicobalto ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$) ha generado grandes expectativas sobre sus posibles usos médicos, sobre todo por su potencial antitumoral (figura 5b) (49).

Compuestos organometálicos como suplementos dietéticos

En la década de 1970, el consumo de los suplementos dietéticos a base de germanio se popularizó debido a un supuesto valor terapéutico (estimulación del consumo de hierro y producción de hemoglobina) y, para 1994 la compañía farmacéutica *Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.* lanzó al mercado

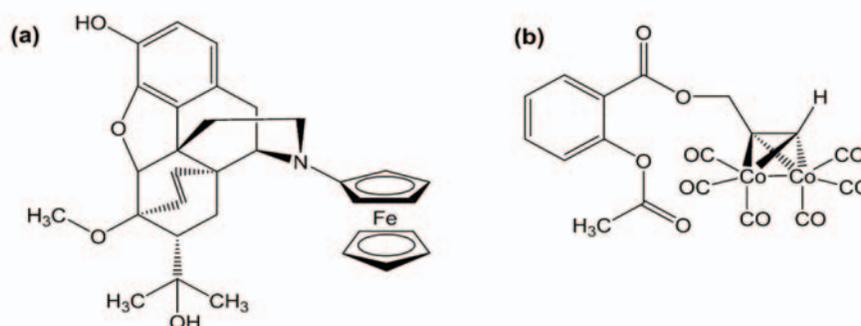


Figura 5. (a) estructura de la ferrocenil-etorfina. (b) estructura del complejo de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ de aspirina (ácido *o*-acetilsalicílico).

japones el primer medicamento organometálico de germanio: el propagermanio (*Sercion*[®]), con actividad antiviral, inmunoestimulación y hepatoprotección [50]. Este compuesto estimuló la investigación sobre las actividades medicinales de los organogermánicos y hoy día numerosos compuestos que poseen actividades antitumorales, inmunomoduladoras, inductores de interferón, radioprotectores, hipotensores y con propiedades neurotrópicas, han sido sintetizados y suficientemente caracterizados.

Conclusiones

El diseño y desarrollo de fármacos organometálicos ocupa el interés académico, científico e industrial de los investigadores, pues la visión interdisciplinaria que se plantea constituye una perspectiva fascinante hacia el aprovechamiento de las propiedades de los metales biológicamente activos. En las próximas décadas se espera la llegada de nuevos compuestos organometálicos a la etapa de ensayos clínicos (fase II), lo que tendrá un importante impacto en la industria farmacéutica y se traducirá en el desarrollo de una nueva generación de fármacos que actúen de manera más eficiente y eficaz en la lucha contra las enfermedades que aquejan a la sociedad.

Referencias bibliográficas

1. IRWIN J., LORBER D., MCGOVERN S., SHOICHET B. *Computational Nanoscience and Nanotechnology* 2: 50-51. 2002.
2. GAGO B.F. *Real Academia Nacional de Farmacia* 253-327. 2009.
3. CRABTREE R.H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals* Wiley Interscience. 4 ed. USA. 2005.
4. BARAN E.J. *Química Bioinorgánica* McGraw-Hill. Madrid (España). 1994.
5. ROAT-MALONE R.M. *Bioinorganic Chemistry Wiley-Interscience*. 2 ed. New Jersey (USA). 2007.
6. CANNON J.B. *J Pharm Sci* 82(5): 435-46. 1993.
7. ARELLANO CM. BORREGO A, SOTO CE., RIVAS C.R. *Rev Mexicana de Medicina de la Reproducción* 4(2): 86-91. 2011.
8. DARNAULT C., VOLBEDA A., KIM E.J., LEGRAND P., VERNEDE X., LINDAHL P. *Nat Struct Biol* 10(4): 271-279. 2003.
9. EI-ICHIRO O. *Química Bioinorgánica* Editorial Reverté. Barcelona (España). 2003.
10. VALLET-REGÍ M., GARCÍA J.F. *Introducción a la Química Bioinorgánica*. Editorial Síntesis. 1 ed. Madrid (España). 2003.
11. CARRAHER C.H., PITTMAN C.H. *Macromolecules containing metal and metal-like elements* Vol. 3. Biomedical Applications, Wiley. Hoboken, N.J (USA). Chpt. 1, 1-18. 2004.
12. QIN Z., CARUSO J., LAI B., MATUSCH A., BECKER S. *Metallomics* 3: 28-37. 2011.
13. DUJARDIN E., MANN S. *Advanced Materials* 14(11): 775-788. 2002.
14. SHUANG L. *Dalton Trans* 12: 1183-1193. 2007.
15. JAOUEN G., METZLER-NOLTE N. *Platinum Metals Rev* 55(4): 229-232. 2011.
16. LLOYD N., MORGAN H., NICHOLSON B., RONIMUS R., RIETHMILLER S. *Chem in New Zealand* 69(1): 24-27. 2005.
17. NESMEYANOV A.N., BOGOMOLOVA L.G., VILTCHEVSKAYA V., PALITSYNE N., ANDRIANOVA I., BELOZEROVA O. *Ferrocene* US Patent. 119356. 1971.
18. DAVID SS., MEGGERS E. *Curr Opin Chem Biol* 12: 194-196. 2008.
19. YAW K.Y., MELCHART M., HABTEMARIAM A., SADLER P.J. *Chem Comm* 38: 4764-4776, 2005.

20. BRUIJNINCX P., SADLER P. **Curr Opin Chem Biol** 12(2): 197-206, 2008.
21. BLACKIE M., CHIBALE K. **Met Based Drugs**. 2008: 495123, 2008.
22. GASSER G., OTT I., METZLER-NOLTE N. **J Med Chem** 54: 3-25. 2011.
23. CORRY A.J., MOONEY A., O'SULLIVAN D., KENNY P. **Inorg Chim Acta**. 362: 2957-2961. 2009.
24. KELLY P.N., PRETRE A., DEVOY S., O'REILLY I. **J Organomet Chem**. 692 (6): 1327-1331. 2007.
25. WAERN J.B., HARDING M.M. **J Organomet Chem**. 689: 4655-4668. 2004.
26. GERARD J. **Bioorganometallics. Biomolecules, Labeling, Medicine**. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Berlin (Germany). 2006.
27. PERT S. **Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules** John Wiley & Sons Inc. London (England). 2008.
28. KELLY P.N., PRETRE A., DEVOY S., O'REILLY I. **J Organomet Chem** 692 (6): 1327-1331. 2007.
29. CHANTSON J.T., VERGA F.M., CROVELLA S., METZLER-NOLTE N. **J Organomet Chem** 690: 4564-4572. 2005.
30. FENTON D.E. **Biocoordination Chemistry**. Oxford University Press. New York (USA). 2004.
31. ALAMA A., TASSO B., NOVELLI F., SPARATORE F. **Drug Discov Today**. 14(9-10): 500-508. 2009.
32. FREDERIK HERMANUS K. Gold and silver complexes of bis(phosphino)hydrazine ligands as potential anti-tumour agents. [Ph. D. Thesis]. **Faculty of Science**. University Witwatersrand Johannesburg (South African). 252 pp. 2008.
33. OTT I. **Coord Chem Rev** 253: 1670-1681. 2009.
34. GABBIANI Ch., CASINI A., MESSORI L. **Gold Bull** 40(1): 73-81. 2007.
35. MESSAOUDA M., CHADEAUB E., BRUNONC C., BALLE T., RAPPENNEA L., ROUSSELD F., LEONARDC D., OULAHALB N., LANGLET M. **J Photochem Photobiol: A Chem** 215: 147-156. 2010.
36. EDWARDS E., EPTON R., MARR G. **J Organomet Chem** 85 (2): C23-C25. 1975.
37. KOUZNETSOV V., AMADO-TORRES D. **Universitas Scientiarum** 13(3): 306-320. 2008.
38. DUBAR F., KHALIFE J., BROCARD J., DIVE D., BIOT Ch. **Molecules** 13: 2900-2907. 2008.
39. DOMARLE O., BLAMPAING., AGNANIET H., NZADIYABIT., LEBIBI J., BROCARD J., MACIEJEWSKI L., BIOT C., GEORGES A., MILLET P. **Antimicroh Agents Chemothe** 42(3): 540-544.1998.
40. BIOT CH., DAHER W., CHAVAIN N., FANDEUR T., KHALIFE J., DIVE D., DE CLERCQ E. **J Med Chem** 49: 2845. 2006.
41. HOWARTH J., HANLON K. **Tetrahedron Letters** 42: 751-754. 2001.
42. RAJAPAKSE Ch., MARTÍNEZ A., NAOULOU B., JARZECKI A., SUÁREZ L., DEREGNAUCOURT Ch., SINO V., SCHRÉVEL J., MUSI E., AMBROSINI G., SCHWARTZ G., SÁNCHEZ-DELGADO R. **Inorg Chem** 48(3): 1122-1131. 2009.
43. MARTÍNEZ A., SUÁREZ J., SHAND T., MAGLIOZZO R., SÁNCHEZ-DELGADO R. **J Inorg Biochem** 105(1): 39-45. 2011.
44. BLACKIE M., BEAGLEY P., CHIBALE K., CLARKSON C., MOSS J., SMITH P. **J Organometal Chem** 688: 144-152. 2003.
45. COURA J., DE CASTRO S. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 97(1): 3-24. 2002.
46. NAVARRO M., LEHMANN T., CISNEROS-FAJARDO E., FUENTES A., SÁNCHEZ-DELGADO R., SILVA P., URBINA J. **Polyhedron** 19: 2319-2325. 2000.
47. LAUS G., SCHÜTZ J., SCHOTTENBERGER H., ANDRE M., WURST K., SPETEA M., ONGANIA K., MÜLLER A., SCHMIDHAMMER

- H. *Helv Chim Acta* 86(10): 3274-3280. 2003.
48. MARYANOFF B., KEELEY S., PERSICO F. *J Med Chem* 26: 226-229. 1983.
49. OTT I., KIRCHER B., BAGOWSKI CH., VLECKEN D., OTT E., WILL J., BENS DORF K., SHELD RICK W., GUST R. *Angew Chem* 48(6): 1160-1163. 2009.
50. GIELEN M., TIEKINK E. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. John Wiley and Sons. England. 279-295. 2005.