



**Complejos Metálicos como Potenciales Agentes Quimioterapéuticos Contra Diferentes Enfermedades**

Maribel Navarro  
Laboratorio de Química Bioinorgánica  
Centro de Química  
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (I.V.I.C.)  
Caracas (Venezuela)  
(email: mnavarro@ivic.ve)

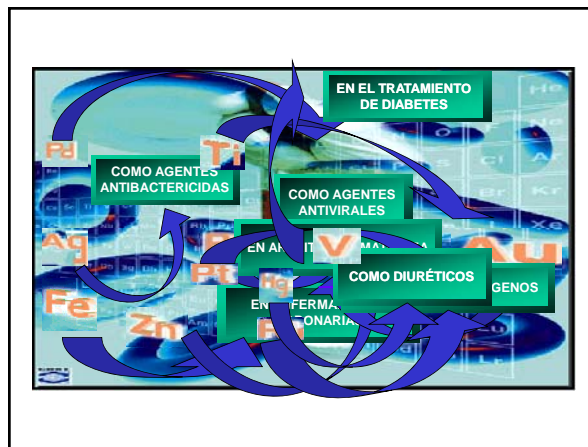
**CYTED**  
Uruguay  
29 /07/2009




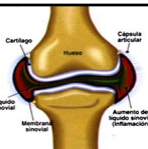
**Paul Ehrlich**  
Premio Nobel 1908

**As** → Sífilis

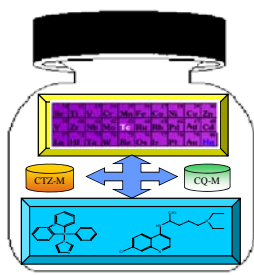
**QUIMIOTERÁPIA:** *tratamiento basado en el uso de drogas capaces de destruir un organismo invasor sin afectar al individuo hospedero*




**Malaria**

**Enfermedades Inflamatorias**



**Cáncer**



Trypanosoma cruzi  
Trypanostigote

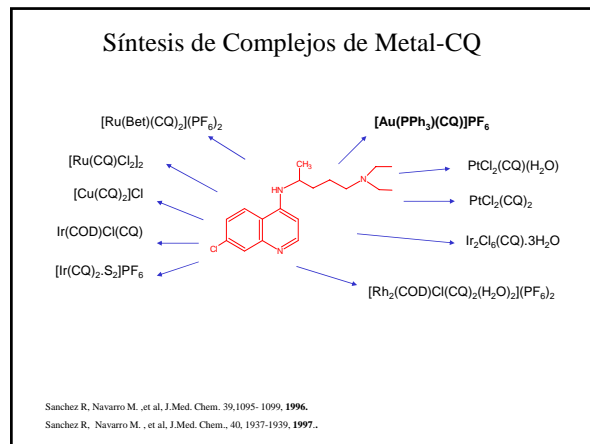
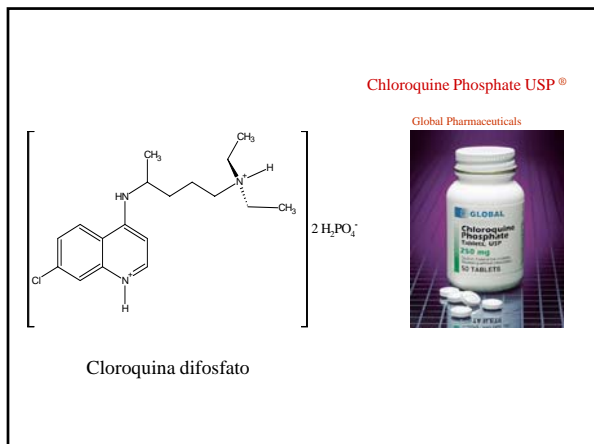
**Enfermedad de Chagas**

**Malaria : Responsable de dos millones de muertes por año, lo que la convierte en el mayor asesino del mundo**





**QUIMIOTERAPIA**  
**Vacuna**



### Efecto de la cloroquina difosfato y los complejos sintetizados en el crecimiento de *P.berghei* in vitro

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)	Relación IC <sub>50</sub>
CQDF	72	
Rh(COD)(CQ)Cl	73	1.1
[Rh(COD)(CQ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)] <sup>2+</sup> ·2PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	263	0.3
[RuCl <sub>2</sub> (CQ) <sub>2</sub> ]	18.3	4.0
[AuPPh <sub>3</sub> (CQ)] <sup>+</sup> PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	3.3	21.8
Ir <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> (CQ)·3H <sub>2</sub> O	59	1.2
Ir(COD)(CQ)Cl	72	1.0
[Ir(CQ) <sub>2</sub> (S <sub>2</sub> ) <sup>+</sup> PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	126	0.6
[Cu(CQ) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	33	2.2
Pt(CQ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (trans)	1175	0.006
Pt(CQ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (cis)	617	0.12

Navarro M.-Sanchez Roberto A.-Delgado, Revista de la Sociedad Venezolana de Química, Volumen 20 N°1 Enero-Marzo 1997

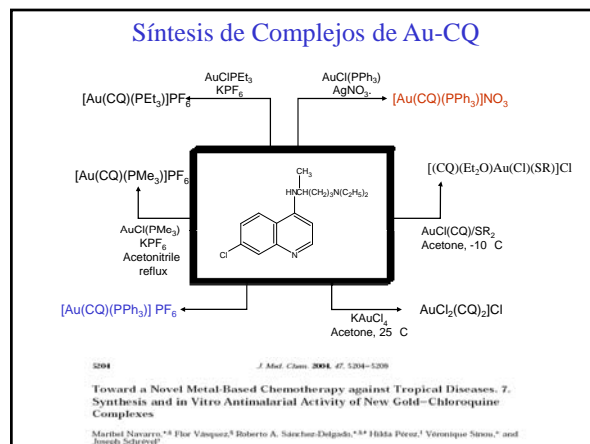
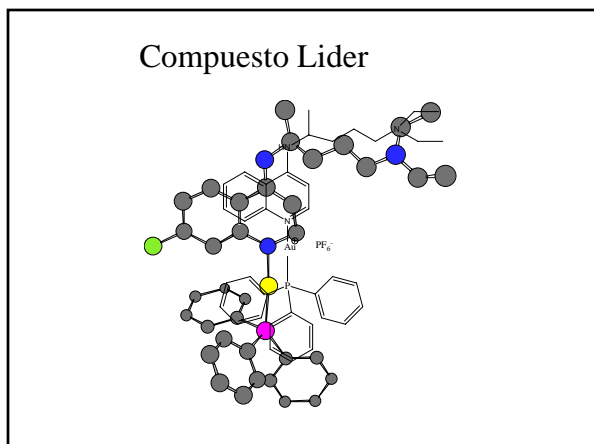
### Actividad contra *Plasmodium falciparum*

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nMM)	
	FCB1	FCB2
DFCQ	47	104
[RuCl <sub>2</sub> (CQ) <sub>2</sub> ]	10.5	46
[Au(CQ)(PPh <sub>3</sub> )]PF <sub>6</sub>	5.1	23

J. Med. Chem. 1996, 39, 1095-1099. 1995. 193

Toward a Novel Metal-Based Chemotherapy against Tropical Diseases. 2. Synthesis and Antimalarial Activity *in Vitro* and *in Vivo* of New Ruthenium- and Rhodium-Chloroquine Complexes. 3. Antimalarial Activity of the New Ruthenium-Chloroquine Complexes.

Roberto A. Sánchez-Delgado,\* Maribel Navarro,<sup>1</sup> Hilda Pérez,<sup>1</sup> and Julio A. Urbina<sup>1</sup>  
 Maribel Navarro,<sup>1</sup> Hilda Pérez,<sup>1</sup> and Roberto A. Sánchez-Delgado<sup>1\*</sup>

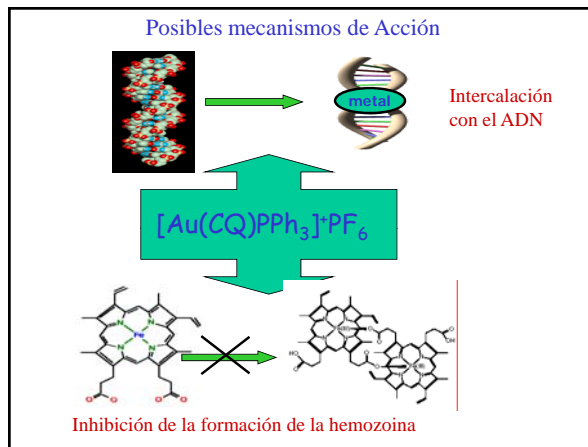
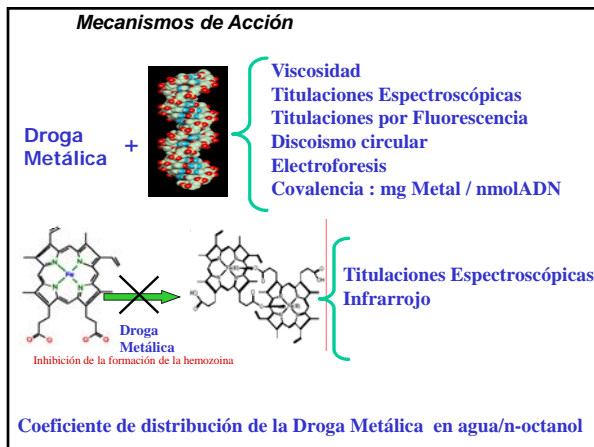


*Actividad contra Plasmodium falciparum*

Compuesto	F32 IC <sub>50</sub> (nM)	K1 IC <sub>50</sub> (nM)
CQDF	10.01	91.31
[Au(CQ)PPh <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> PF <sub>6</sub> <sup>-</sup> (1)	18.10	98.53
[Au(CQ)(PPh <sub>3</sub> )NO <sub>3</sub> ] (2)	10.11	57.75
[Au(CQ)(PMe <sub>3</sub> )PF <sub>6</sub> ] (3)	16.55	92.79
[Au(CQ)(PEt <sub>3</sub> )PF <sub>6</sub> ] (4)	13.16	98.86
[Au(CQ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]Cl (5)	12.80	52.07
[(CQ)(S)Au(Cl)(SR)]Cl(6)	17.90	54.09

*Parasitemia encontrada después de incubar los glóbulos rojos con CQ y M-CQ. Infectar con los parásitos in vitro*

Compuesto	Parasitemia
Control	5.60%
CQ	5.67%
[Au(CQ)PPh <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	0%
[Au(Cl)(CQ) <sub>2</sub> ]PF <sub>6</sub>	5.77%
Au(CQ)Cl <sub>3</sub>	5.96%
Au(CQ)(Cl) <sub>2</sub> SR	3.75%



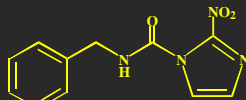
**Trypanosomiasis Americana**



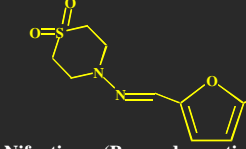


**El mal de Chagas afecta a 16-18 millones de personas en Latinoamérica.**

**Tratamiento**



**Benznidazole (Roche)**



**Nifurtimox (Bayer, descontinuado)**

**Efecto de CTZ, KTZ y los complejos Metal-CTZy Metal-KTZ sobre la proliferación de epimastigotes de T. cruzi**

Compuesto Inhibición	% de
CTZ	0
KTZ	39
RuCl <sub>2</sub> (CTZ) <sub>2</sub>	82
RuCl <sub>3</sub> (CTZ) <sub>3</sub>	66
RuCl <sub>2</sub> (KTZ) <sub>2</sub>	73
RuCl <sub>3</sub> (KTZ) <sub>3</sub>	70
Cu (CTZ) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	66
Cu (CTZ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	66
Cu (KTZ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	73
Cu (KTZ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	69
[Au(CTZ)PPh <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	66
[Au(KTZ)PPh <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	71

*Sánchez, et al. Polyhedron 19-23, 2000*  
*Navarro M., et al. Inorg. Chem.40, 6879-6884, 2001*

**LEISHMANIASIS** Existen alrededor de 12 millones de personas infectadas a nivel mundial en 88 países diferentes.

**Presentaciones comerciales del tratamiento**

**Glucantime®**  
Laboratoire Spécia

(N-metilglucamine antimoniate)

**Elmiron®**  
Pentosan Polysulfate Sodium  
Baker Norton

(Sodium stilboglucanate)

**ESTRATEGIA**

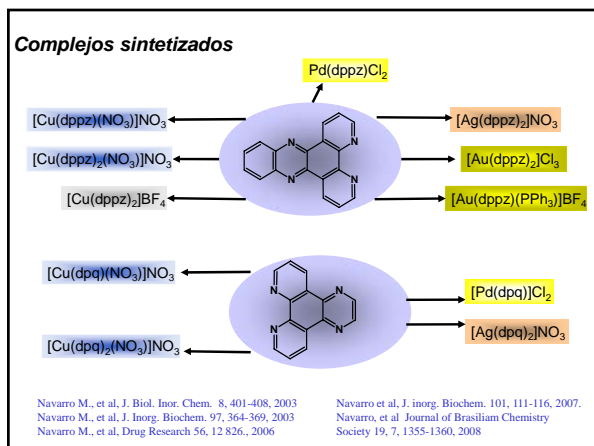
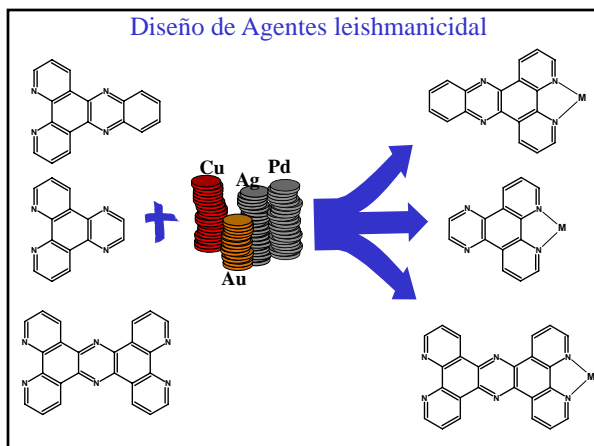
Células tumorales

Parásitos kinetoplastidos

Cl-P(NH3)2-Cl →

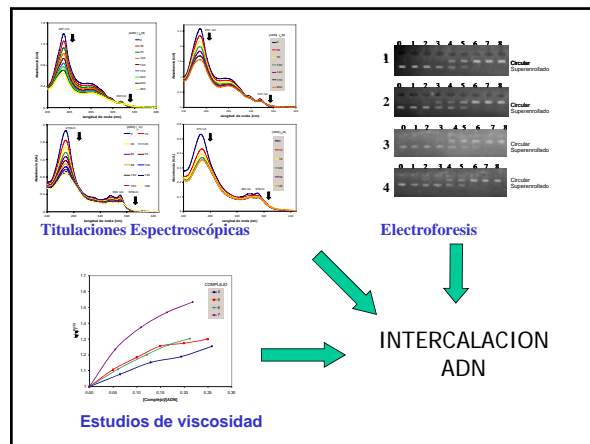
*El metabolismo de las células tumorales y los parásitos kinetoplastidos son similares*  
*Todo compuesto capaz de interaccionar con el ADN tendrá actividad antiparasitaria*

*J. Williamson, Pharmacol. Ther., 7, 445 (1979).*



**Estudios de interacción covalente**

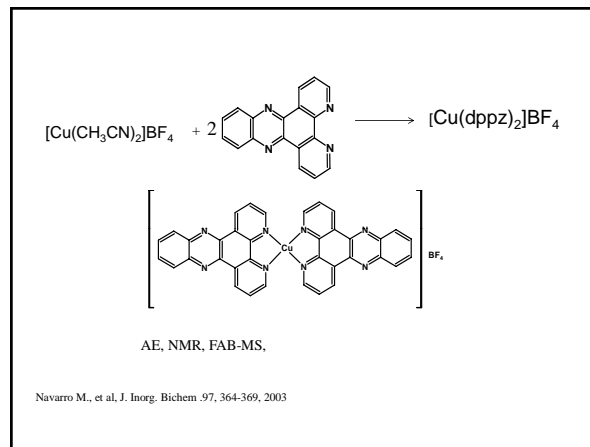
COMPLEJO	nmoles M/mg ADN	Pares de base por átomo de M
[Cu(dppz)(NO <sub>3</sub> )]NO <sub>3</sub>	17 ± 2	91
[Cu(dppz) <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub>	22 ± 3	71
[Cu(dpq)(NO <sub>3</sub> )]NO <sub>3</sub>	8 ± 1	209
[Cu(dpq) <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> )]NO <sub>3</sub>	8 ± 2	209
[Cu(dppz) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub>	10 ± 3	261
[Ag(dppz) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub>	19 ± 5	82
[Ag(dpq) <sub>2</sub> ]NO <sub>3</sub>	41 ± 6	38
[Au(dppz) <sub>2</sub> ]Cl <sub>3</sub>	120 ± 5	12



**Actividad biológica a 10 μM**

COMPLEJO	% Parásitos muertos	Tiempo (h)	K x 10 <sup>3</sup> (M <sup>-1</sup> )
[Cu(dpq)(NO <sub>3</sub> )]NO <sub>3</sub> (1)	29	64	(1,7 ± 0,2)
[Cu(dpq) <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> )]NO <sub>3</sub> (2)	100	64	(1,6 ± 0,1)
[Cu(dppz)(NO <sub>3</sub> )]NO <sub>3</sub> (3)	100	54	(10 ± 3)
[Cu(dppz) <sub>2</sub> (NO <sub>3</sub> )]NO <sub>3</sub> (4)	100	1,5	(80 ± 2)

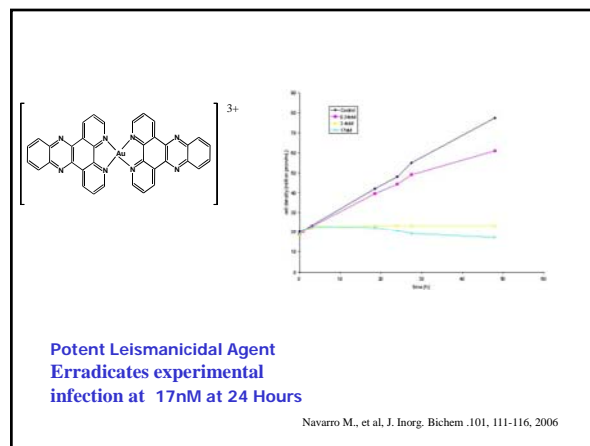
4>3>2>1      4>3>2≈1

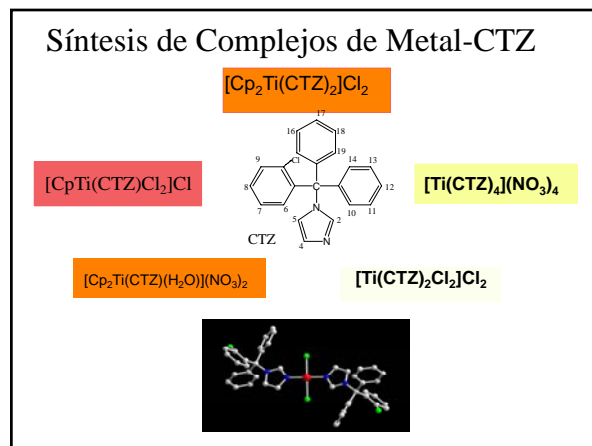
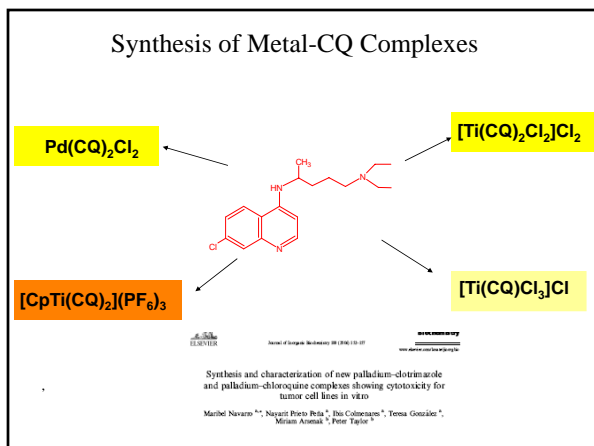
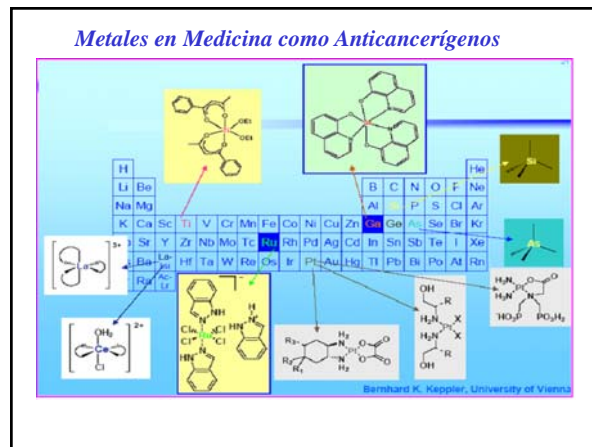
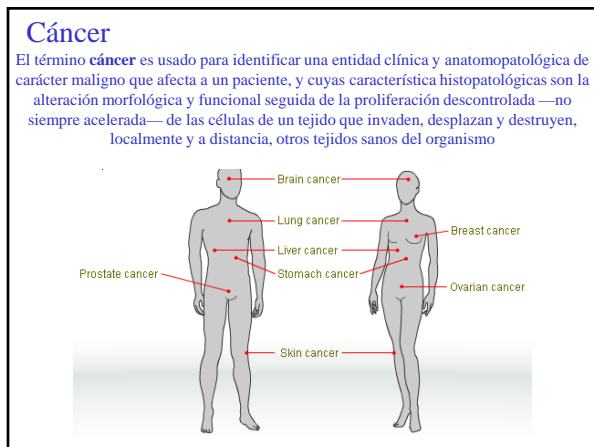
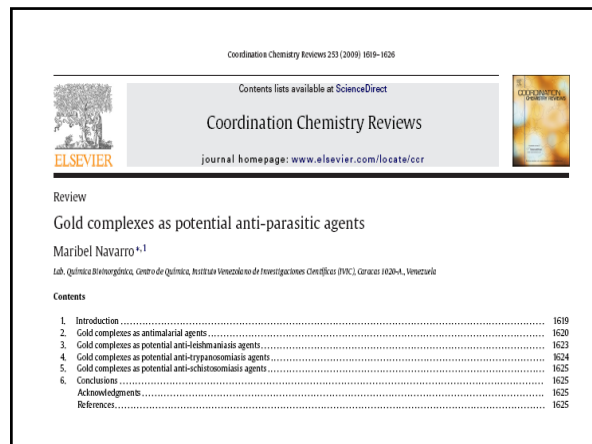
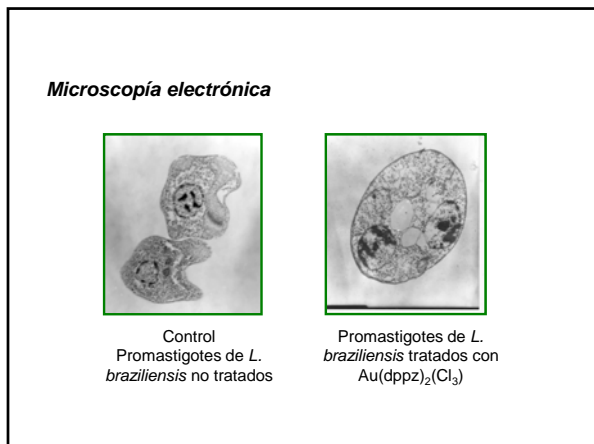


**Potente Agente Leismanicidal**  
Erradica experimental la infección a 41nM at 24 Hours

Control

Parasitos tratados con 4.1 nM del complejo.



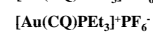
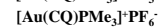
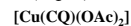
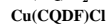
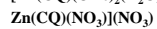
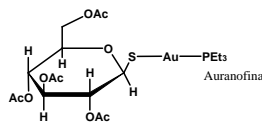


**Efecto citotóxico *in vitro*.**

Complejos	Conc. ( $\mu$ M)	% Cito. PANC-1	% Cito. SKBR-3	% Cito. MDA-MB231	% Cito. HT-29
DMSO	-	-12	29	-18	-8
$Cp_2TiCl_2$	405	-7	63	13	-1
$Pd(C_6H_5CN)_2Cl_2$	261	-12	61	17	-3
CTZ	289	100	100	100	100
CQ	313	100	10	100	30
$[Ti(CTZ)_2Cl_2]Cl_2$	114	99	100	100	100
$[CpTi(CTZ)Cl_2]Cl$	177	99	100	100	100
$[Ti(CTZ)](NO_3)_4$	51	100	100	-	-
$[Cp_2Ti(CTZ)](NO_3)_2$	113	62	100	99	45
$[Ti(CTZ)_2Cl_2]Cl$	109	99	-20	100	-5
$[Pd(CTZ)_2Cl_2]$	115	100	51	100	100
$[Pd(CQ)_2Cl_2]$	122	16	20	80	21
$[Ti(CQ)Cl_2]Cl$	137	5	67	-	-
$[CpTi(CQ)](PF_6)_3$	76	-17	61	-	-
$[Ti(CQ)_2Cl_2]Cl$	95	12	36	-	-

**La artritis reumatoide**

Es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por provocar inflamación crónica de las articulaciones, que produce destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional



Son efectivos anti-inflamatorios

Navarro et al Drug Research. 52, 6, 468-474, 2002.  
 Navarro et al Drug Research. 54, 11, 746, 2004.  
 Navarro et al J. Inorg. Biochem 99, 1630-1636, 2005.  
 Navarro et al Drug Research. 56, 12, 826, 2006.  
 Maribel Navarro. Transition Metal Chemistry 33:893-898, 2008.

**Agradecimientos**

**Colaboradores**  
 Dr. Roberto Sánchez Delgado  
 Dr. Gonzalo Visbal  
 Dr. Julio Urbina  
 Dr. Edgar Marchan  
 Dr. Anibal Sierraalta  
 Dr. Pedro Silva  
 Dra. Hilda Pérez  
 Dra. Clara Hernández

**Estudiantes**  
 Eifren Cisneros  
 Flor Vázquez  
 Ibtis Colmenares  
 José Hernández  
 Lilianna Suárez  
 Nayarit Prieto  
 Alexis Maldonado  
 Oscar Corona  
 William Castro  
 Helen Grotia  
 Adelmo Betancourt  
 Ángel Higuera

Financiamiento: FONACIT e IVIC