

GEOVANA GARCIA TERRA

Novos complexos mononucleares de Ga^{III} e In^{III} com ligantes não-simétricos: potenciais agentes quimioterápicos e radiofármacos

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Adailton João Bortoluzzi

Florianópolis
2012

GEOVANA GARCIA TERRA

Novos complexos mononucleares de Ga^{III} e In^{III} com ligantes não-simétricos: potenciais agentes quimioterápicos e radiofármacos

Esta tese foi julgada adequada para a obtenção do título de **Doutor em Química**, e aprovada em sua forma final pelo **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 28 de setembro de 2012.

Prof. Dr. Almir Spinelli
Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Adailton João
Bortoluzzi
Orientador

Prof^a. Dr^a. Elene Cristina Pereira
Maia
Relatora

Prof. Dr. Victor Marcelo Deflon
USP- São Carlos

Prof. Dr. Hernán Terenzi
UFSC

Prof. Dr. Ademir Neves
UFSC

Prof. Dra. Cristiane Luisa Jost
UFSC

**Este trabalho é dedicado ao meu
amado pai, José Plácido Castro
Terra (Galego) *in memoriam***

AGRADECIMENTOS

Há tanto a agradecer e muitos para eu lhes dizer: _Muito Obrigada!

Como sem fé é fácil perder-se e sem luz torna-se quase improvável que se encontre o caminho, primeiramente agradeço a Deus por me guiar.

E porque sem um bom Mestre para orientar e ensinar, com sabedoria, o que se levaria muito tempo para aprender, agradeço com grande carinho ao meu orientador o Prof. Dr. Adailton João Bortoluzzi.

Sozinha talvez tivesse desistido, ou talvez estivesse vivendo outros sonhos, mas o amor é que dá vida a cada dia e por isso agradeço ao meu amigo e marido Luiz Gustavo Dutra.

Quando cheguei no LABINC não tinha a verdadeira noção de que com o conviver, com o dividir e somar se aprende muitos TCCs, dissertações, teses e se partilha a vida de sonhos, de dores e alegrias. O meu muito obrigada a Rosely(Rô), Renata, Maryene, Rafael Jovito, Fernando Xavier, José Antônio, Eduardo, Vicente, Everton, Bernardo, Clóvis, Sandro, Alexandra, Sara e, em especial ao Tiago Pacheco pelas análises de espectrometria de massas. Também agradeço aos amigos que me ajudaram a iniciar a jornada: Nicolás Rey, Alexandre Cuin, Vitinho e Fernando dos Passos.

Sempre afirmo ter sorte e por sorte ganhei uma amiga chamada Juliana Souza Ribeiro Baesso a qual agradeço pela amizade, carinho e a dedicação na realização dos experimentos biológicos na UENF.

Também tive sorte quando pude contar com a ajuda da amiga Dalva Ester da Costa Ferriera, professora da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhona e Mucuri, pois sua contribuição com os cálculos teóricos do complexo FeHL1 foram fundamentais.

Na vida, caminhando encontramos alguns amigos e juntamos esses aos antigos. Agradeço, então, às amigas Ana Paula Mangoni e Franciele Drews de Souza que foram parar na mesma caixinha onde eu guardo meu amigo Guilherme Soares. Obrigada pelo carinho e compreensão.

Neste momento não há como esquecer a minha amiga e madrinha Maria Lina Mendes Borges, a quem tenho enorme gratidão pelos colos, puxões de orelha, carinho sincero e pela criticidade compartilhada.

Mais uma amiga do caminho que não posso deixar de agradecer é a Bruna Lopes pela repecção em Campos dos Goytacazes-UENF e pelo auxílio nos experimentos de CHN.

Agradeço, também, a minha mãe e meu irmão, pela paciência e compreensão da longa ausência. Em especial a minha mãe, pois herdei dela uma força de vontade imensa e a habilidade de sempre ver o lado bom das coisas, mesmo na dor.

Em cinco anos e meio muita gente participou dessa jornada, mesmo sem entender quase nada, mas sempre tentando proporcionar momentos que aliviassem a pressão e entre eles está a minha segunda família, os Dutra e Dutra Nunes, que acompanharam esta jornada. A vocês o meu muito obrigada.

Ao amigo Sandro Mireski, pela amizade, auxílios, disposição eterna para ajudar, pelos momentos de café e pelos fortes abraços.

A Marcelene, Eliane e Marta que sempre me auxiliaram e me atenderam com um sorriso no rosto.

Aos competentes servidores da Secretaria da PGQMC, Maria da Graça e Jadir.

Aos meus alunos do IFC-Campus Rio do Sul, com os quais multiplico a energia de viver e conservo a motivação de me dedicar como professora.

Aos amigos do IFC- Campus Rio do Sul (Emanuele, Bruna, Isabel, Ricardo Velho, Glíndia e Lauri), pelo incentivo e compreensão.

Ao CNPq pela bolsa de estudo e a CAPES pelo auxílio que resultou nos surpreendentes resultados biológicos, e, neste momento, meu agradecimento especial ao Prof. Dr. Ademir Neves por ter possibilitado que eu fosse a UENF por meio de um PROCAD.

E se o caminho era este, não sei!
Sei que estou bem longe de onde parti e sei bem como cheguei até aqui.
O 'estranho' é que a chegada não se parece com o que imaginei!
Será que passou de forma despercebida?
Ou será que de tanto caminhar sonhando alonguei a medida?
Mas sei que é tempo de registrar a batalha vencida.
E que de fato, depois de tanto e de tudo, sou a mesma menina que
tropeça ao caminhar apressada, olhando para o horizonte que teima em
se afastar...
Mesmo assim, prossigo no caminho. Agora novo caminho.
Vou...descobrimo que há distâncias maiores e que só existe fim para
quem para de sonhar.

Geovana GarciaTerra

RESUMO

O crescente número de indivíduos que desenvolverão algum tipo câncer exige que sejam desenvolvidos radiofármacos e quimioterápicos seletivos, pois o diagnóstico preciso e um tratamento específico são fundamentais para a possibilidade de cura e da elevação da taxa de sobrevivência. Os elementos Ga e In se destacam na utilização de seus radionuclídeos (^{67}Ga , ^{68}Ga e ^{111}In) para a obtenção de radiofármacos utilizados em técnicas de imagem PET e SPECT. Resultados promissores de estudos com complexos de Ga^{III} têm alavancado o interesse por quimioterápicos baseados nesse metal. Já o In^{III} tem seu potencial biológico descrito frente a bactérias e câncer. Motivados pela necessidade de obter radiofármacos e quimioterápicos mais eficientes e seletivos, neste trabalho descrevemos a obtenção e caracterização (por espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética de ^1H e ^{13}C) de 5 novos ligantes mononucleares hexadentados não simétricos adequados para a obtenção de complexos com os cátions Ga^{III} e In^{III} estáveis em condições fisiológicas. Com os ligantes **HL1**, **H₂L2**, **H₃L3** e **HL5** foram obtidos complexos de Ga^{III} e In^{III} e, ainda, com o L1 foi obtido um complexo de Fe^{II} . Os complexos foram caracterizados utilizando-se as técnicas de análise elementar, espectroscopia de infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H , espectrometria de massas, condutivimetria. Também se utilizou para os complexos **GaL1**, **InL1**, **GaL2** e **InL5** a difração de raios x para determinar a estrutura cristalina. Todos os complexos obtidos, exceto **FeHL1**, tiveram sua estabilidade em solução avaliada a partir de coletas de espectros de RMN ^1H nas temperaturas de 22, 36 e 55°C; sendo observado que os complexos são estáveis em solução. A citotoxicidade dos ligantes e complexos foi avaliada frente a células leucêmicas e os resultados revelaram que apenas o complexo **FeHL1** é inativo, sendo os demais ativos em concentrações a partir de 5 μM . Além disso, todos os compostos induziram a morte celular por apoptose. O fato de as concentrações necessárias para atingir a IC_{50} serem superiores às utilizadas em radiofarmácia indica que todos os complexos são potenciais radiofármacos.

Palavras-chave:gálio, índio, quimioterápicos e radiofármacos.

ABSTRACT

The growing number of individuals who will develop some type of cancer require selective radiopharmaceutical and chemotherapeutic agents for accurate diagnosis associated with a specific treatment. The combination of these factors is fundamental for the possibility of cure and raising the survival rate. In and Ga elements stand out in their use as radionuclides (^{67}Ga , ^{111}In , and ^{68}Ga) to obtain radiopharmaceutical used in imaging techniques such as PET and SPECT. Promising results from studies of complex Ga^{III} have boosted interest in this metal-based chemotherapy. In^{III} have already been described as a potential agent against bacteria and cancer. Motivated by the need to obtain more effective and selective radiopharmaceuticals and chemotherapy, in this work we describe the synthesis and characterization (by infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance ^1H and ^{13}C) of 5 novel ligands mononucleates hexadentate unsymmetrical suitable for obtaining complexes with the cations and Ga^{III} In^{III} stable under physiological conditions. Ga^{III} and In^{III} were obtained as complexes with the ligands **HL1**, **H₂L2**, **H₃L3** and **HL5**, and **HL1** was also obtained as a complex with Fe. The complexes were characterized by elemental analysis, infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance ^1H , mass spectrometry, conductivity measurement and for **GaL1**, **InL1**, **GaL2** and **InL5** complexes x-ray diffraction was also used to determine the crystalline structures. For all complexes obtained, except **FeHL1**, stability was evaluated in solution from collections of ^1H NMR spectra at temperatures of 22, 36 and 55°C; it was observed that the complexes are stable in solution. The cytotoxic activity was evaluated for all complexes and ligands in leukemic cells and the results showed that only **FeL1** complex is inactive, and the others are active at concentrations from of 5 μM . Furthermore, all compounds induced cell death by apoptosis. The fact that the concentrations needed to achieve the IC_{50} are greater than that used in radiopharmacy indicates that all complexes are potential radiopharmaceuticals.

Keywords: gallium, indium, chemiotherapic and radiopharmaceutical.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura de Octrescan [®] e do Neotec [®]	34
Figura 2. Esquema representativo de um Agente Quelante Bifuncional.....	35
Figura 3. Conectores usados para modificar as propriedades farmacocinéticas dos radiofármacos.	36
Figura 4. Estrutura do Citrato de Ga ^{III}	37
Figura 5. Ligantes bifuncionais para ^{67/68} Ga e ¹¹¹ In. O R pode ser uma biomolécula ou um conector ligado a uma biomolécula. ²³	38
Figura 6. Representação das estruturas do KP46 (à esquerda) e Maltolato de Ga ^{III} (à direita).	41
Figura 7. Representações dos complexos de In ^{III} e Ga ^{III} com derivados de tiosemicarbazonas obtidos por Arrowsmith e colaboradores. ⁷⁰	43

Erro! Indicador não definido.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alguns complexos radiofármacos pequenos para diagnóstico e terapia.	32
Tabela 2. Exemplos de radiofármacos para diagnóstico.	33

LISTA DE ABREVIATURAS

^{99m}Tc	Tecnécio 99 metaestável
EDTMP	Etilenodiamina-tetrametileno-fosfonato
HEDP	1-hidróxi-etileno-di-fosfonato
DPTA	Ácido dietilenotriamina pentacético
BOPTA	Ácido 4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-óico
EDTMP	Ácido Etilenodiamino-tetrametileno-fosfônico
DMSO	Dimetilsulfóxido
ν	estiramento (IV)
δ	deformação angular (IV)
δ_{H}	deslocamento químico do hidrogênio (RMN ^1H)
bpma	<i>N</i> -bis-(2-piridilmetil)amina
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ENH	Eletrodo normal de hidrogênio
Et_2O	Éter Etfílico
Et_3N	Trietilamina
EtOH	Etanol
$E_{1/2}$	Potencial de Meia Onda
MeOH	Metanol
Fc^+/Fc	par redox, ferrocínio/ferroceno
FDA	Administração de Alimentos e Drogas
FMS/NAD	Fenazina metassulfato/ difosfopiridino nucleotideo (NAD)
keV	quilo elétrons volt
IV	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

<i>J</i>	Constante de acoplamento magnético
MM	Massa molar
MTT	brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo tretazólico)
PET	Tomografia por Emissão de Pósitron
P. F.	Ponto de fusão
pH	Potencial hidrogeniônico
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
S _N 2	Substituição nucleofílica bimolecular
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fótons
TBAPF ₆	Tetrabutilamônio hexafluorofosfato
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
DMF	Dimetilformamida

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
1.1	MEDICINA NUCLEAR.....	27
1.2	RELEVÂNCIA DE COMPOSTOS DE Ga e In.....	37
1.3	ALGUNS ASPECTOS DO COMPORTAMENTO QUÍMICO DOS ELEMENTOS Ga E In	44

1 INTRODUÇÃO

A evolução da ciência e pela ciência tem trazido ganhos no âmbito da tecnologia e da saúde.

O aumento da expectativa de vida da população é crescente em países como o Brasil que estão em desenvolvimento.¹ E essa tendência deve-se a vários fatores dos quais se destacam o aumento significativo na oferta de fármacos e avanços nos procedimentos médicos.

Trabalhos multidisciplinares têm contribuído, significativamente, para o desenvolvimento de medicamentos mais eficientes e/ou seletivos e de terapias precoces e menos invasivas, além de auxiliar na compreensão dos processos biológicos.

Além disso, o acúmulo de conhecimentos adquiridos por pesquisas em áreas da ciência como: biologia, medicina, farmácia, química e física têm contribuído amplamente para a melhoria da qualidade de vida e, conseqüentemente, para a elevação da expectativa de vida.

Pesquisas de interesse bioinorgânico, que têm como objetivo o estudo das funções biológicas dos elementos inorgânicos e das propriedades físico-químicas das moléculas onde eles estão contidos, têm despertado o interesse por investigações que busquem não apenas o entendimento da função do metal no sistema biológico, mas também a utilização de metais não essenciais para o diagnóstico e terapia, visando estudar e tratar uma ampla variedade de doenças e desordens metabólicas.^{2,3}

O interesse de desenvolver e aplicar novos compostos inorgânicos como fármacos originou a Química Inorgânica Medicinal, a qual deriva da Bioinorgânica e está na interface entre a medicina, farmacologia e a química inorgânica, e inclui fármacos baseados em metais, sequestrantes de metais e agentes de diagnósticos contendo metais.⁴

A Química Inorgânica Medicinal teve seu rápido crescimento calcado em algumas descobertas⁵, onde se destaca a cis-diamindicloroplatina(II), ou simplesmente cisplatina. Este composto teve suas propriedades antitumorais observadas em 1964⁵ e que até os dias de hoje é mundialmente utilizado para tratar alguns tipos de tumores sólidos, tais como: de testículo, ovário, cabeça, pescoço e de pulmão, com uma taxa de sobrevida elevada.^{3,6}

O emprego de uma variedade de compostos inorgânicos no tratamento e diagnóstico de doenças tem contribuído para o interesse crescente na Química Inorgânica Medicinal. Entre os compostos de

maior aplicação terapêutica que podem ser citados estão: os compostos de bismuto que são utilizados no tratamento de distúrbios gastrointestinais, carbonato de lítio (largamente prescrito para o tratamento de transtorno bipolar), auranofin indicado para o tratamento de artrite (complexo de ouro), BaSO_4 que é utilizado como agente de contraste em radiografia gastrointestinal, e $^{153}\text{Sm}^{\text{III}}\text{-EDTMP}$ que é utilizado no tratamento de metástase de câncer de ossos. Já os compostos de emprego em diagnóstico que merecem destaque são: $\text{Gd}^{\text{III}}\text{-BOPTA}$ que é utilizado como agente de contraste em ressonância magnética nuclear, e $^{111}\text{In-DPTA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-cardiolite}$ e $^{67}\text{Ga-citrato}$ que são utilizados como agentes de contraste em cintigrafia.⁷

Dentre as doenças que mais levam a óbito no mundo está o câncer, sendo responsável por 13% de todas as mortes em 2008. Nas suas variedades de tipos e formas, o câncer tem atingido números crescentes de indivíduos em todo o mundo.⁸

Segundo projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de mortes anuais, provocadas por câncer, vai aumentar em 58% de 2008 a 2030 (de 7,6 milhões para 13,1 milhões de mortes). Sendo que, na atualidade, cerca de 70% das mortes ocorrem em países de baixo e médio índice de desenvolvimento. Os dados são influenciados, em parte, pelo aumento da população e da expectativa de vida.^{1, 8}

No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 e válidas também para o ano de 2013 (segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, INCA) apontam que ocorrerão 518.510 novos casos de câncer. Os tipos mais incidentes, para o sexo masculino são: próstata, pulmão, cólon o reto e estômago, e para o sexo feminino são: câncer de pele não melanoma, mama, colo e reto e glândula tireoide.⁹

Embora a cisplatina e alguns de seus derivados sejam utilizados para tratar alguns tipos de câncer, o sucesso clínico desses compostos é limitado pelos significativos efeitos colaterais (nefrotoxicidade, neurotoxicidade, ototoxicidade e emetogênese), além de resistência intrínseca ou adquirida, e de possuir limitada solubilidade em meio aquoso.^{3-4, 10} Com o intuito de transpor essas limitações há um crescente interesse de obter-se drogas seletivas e, para tanto, torna-se muito desejável e possível que surjam novos complexos metálicos que atendam essas necessidades.

Nesse sentido, novos complexos metálicos que não contêm platina têm recebido atenção, mas até o momento nenhum é liberado pela FDA (Administração de Alimentos e Drogas). São exemplos de metais utilizados na síntese de compostos para fins quimioterápicos o Sn, Ga, Ge, Ti, Ru, V, Fe, Re, Cu, Au, entre outros, e mais

recentemente o Pd.¹¹⁻¹² No entanto, o Ga(NO₃)₃ se destaca pela utilização do nitrato de gálio (III) para alguns tipos de câncer.¹³

A cura de uma diversidade de doenças e/ou a elevação da sobrevida do paciente não dependem apenas da possibilidade de tratamento, mas também da caracterização da região afetada e da extensão da lesão. Desta forma, o diagnóstico precoce, quando possível, e adequado permite uma prescrição de tratamento mais eficiente que pode contribuir significativamente para a possibilidade de cura e da elevação da sobrevida.¹⁰

A análise qualitativa da morfologia de um órgão ou tecido a ser observado é possível a partir de algumas técnicas de imagem baseadas em diferentes fontes de energia que podem ser: luz, elétrons, laser, raios x, radionuclídeos, ultrassom e ressonância magnética nuclear. Dessa forma, as informações a cerca do modo de ação de cada tipo de energia sobre o tecido vivo, e a partir das propriedades físicas e biológicas do tecido a ser analisado é que elegemos a técnica de imagem a ser utilizada.^{10, 14} As técnicas mais comumente utilizadas são: Radiografia, Ultrasonografia, Ressonância Magnética Nuclear, Medicina Nuclear (PET e SPECT), entre outras.

1.1 MEDICINA NUCLEAR

Medicina Nuclear permite observar o estado fisiológico dos tecidos de forma não invasiva, a partir da utilização de radiofármacos administrados, na sua maioria, via injeção intravenosa, que se biodistribuem no organismo e permeiam órgãos e estruturas de interesse. A presença desses compostos é observada a partir da emissão de pósitrons empregados na técnica de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) ou raios gama na tomografia computadorizada por emissão de fótons (SPECT), também conhecida como Cintigrafia.^{15, 16}

Os radiofármacos são drogas contendo um radionuclídeo, podendo ser pequenas moléculas orgânicas, compostos inorgânicos com baixo peso molecular e de composição definida, ou, também, macromoléculas (fragmentos de anticorpos e anticorpos monoclonais) que são marcados com o radionucleotídeo de forma não estequiométrica.¹⁷⁻¹⁸

A aplicação médica a que se destinam os radiofármacos se divide em agentes de diagnóstico¹⁹ ou de terapia,²⁰ e para ambas aplicações os radionuclídeos devem atender especificidades, são elas: as propriedades radioativas (desintegração espontânea, tipos de emissão e energia de raios gama), disponibilidade (custo de produção e

tempo de meia vida) e a capacidade de serem ligados ao composto desejado.¹⁰

Além disso, as propriedades físicas e químicas do composto também são responsáveis pela biodistribuição no organismo e pela seletividade por uma determinada parte do corpo (por ex.: reservatório sanguíneo, fígado, medula óssea e tireóide) ou que seja eliminado do organismo por uma determinada via de excreção (ex.: renal e biliar).¹⁰

Quando o objetivo é diagnóstico, a medicina nuclear utiliza-se de diferentes técnicas que são dependentes do tipo de radiação emitida pelos radionuclídeos.¹⁶ As técnicas mais empregadas para diagnósticos são Cintigrafia (SPECT) que necessita de elementos emissores de radiação γ e a PET que requer radionuclídeos com decaimento β^+ .^{10,21,22}

Na tomografia por emissão de pósitrons, o radionuclídeo deve ser um emissor β^+ , o que resulta em uma emissão simultânea de dois fótons de mesma energia (511 keV), orientados a 180° , um em relação ao outro, sendo detectados por uma câmera especial e geometricamente construída para ser sensível a este tipo de radiação. Para a técnica de Cintigrafia, os radionuclídeos devem ser emissores de radiação γ , cuja energia deve situar-se na faixa de 100 a 250 keV, que é adequada aos sistemas de detecção dos equipamentos.²¹

Em geral, radiofármacos de diagnóstico são utilizados em concentrações bastante baixas (10^{-6} - 10^{-8} mol.L⁻¹) e com interesse exclusivo de detalhar a descrição morfológica da estrutura de um órgão ou tecido e, acima de tudo, testar as funções fisiológicas através do acúmulo do radiofármaco. Para exames de diagnóstico, o tempo de meia-vida do radionuclídeo ($t_{1/2}$) deve ser o mais curto possível, mas longo o suficiente para que sejam cumpridas todas as etapas necessárias aos procedimentos, tais como: preparo do radiofármaco, introdução no meio fisiológico, biodistribuição e coleta das imagens. Radiofármacos de diagnóstico são, predominantemente, complexos metálicos com uma molécula orgânica quelante (ligante) para um radionuclídeo ou um complexo metálico conjugado a uma biomolécula (radiofármaco alvo específico).^{21, 22, 23}

Para diagnóstico utilizam-se principalmente ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹³¹I, ¹²³I, ²⁰¹Tl e ²⁴ ⁶⁷Ga para a SPECT. Os radionuclídeos ¹⁸F, ⁶⁸Ga, ⁸⁶Y, ¹²⁴I e ⁶⁴Cu são de particular emprego em imagem de PET, pois são β^+ emissores.^{22-23 24}

O radionuclídeo mais utilizado em SPECT, até a atualidade, é o ^{99m}Tc, pois suas propriedades como $t_{1/2}$ de 6,02 horas e energia de

emissão de 140 keV, suficiente para sua radiosíntese, preparo da dose e administração de quantidades adequadas sem expor o paciente a uma quantidade de radiação prejudicial.²³

Além dos radioisótopos de aplicação em PET já citados há a possibilidade de utilizar-se ^{11}C , ^{13}N ou ^{15}S para marcar substâncias orgânicas sem alterar as suas propriedades fisiológicas. No entanto, o ^{18}F é radioisótopo, β^+ emissor, mais utilizado mundialmente para marcar a desoxiglicose (F-18 FDG- Fluordesoxiglicose). Este radiofármaco é utilizado para obter informações metabólicas referentes à metabolização da glicose (alterações na distribuição regional de glicose, ácidos graxos ou aminoácidos).²⁴⁻²⁵ O ^{18}F tem $t_{1/2}$ de 1,8h e é utilizado para avaliar a viabilidade do miocárdio e o metabolismo de tumores e lesões malignas.²⁵

Particularmente, os elementos Ga e In possuem isótopos que são apropriados para a sua utilização em medicina nuclear. Seus isótopos emissores de radiação γ que podem ser utilizados nos exames de SPECT são: ^{67}Ga ($t_{1/2} \approx 78$ horas / energia da radiação = 93, 184, 296 keV), ^{111}In e $^{113\text{m}}\text{In}$ ($t_{1/2} \approx 67,5$ horas e 1,67 hora / energia de radiação de 172,5, 247 keV e 393 keV, respectivamente).^{22-23, 26} O isótopo ^{68}Ga é adequado para PET, pois é um emissor β^+ com energia de radiação de 511 keV e possui $t_{1/2}$ de 68 min.²³

Já quando o objetivo é terapia, os radiofármacos são projetados para liberarem doses terapêuticas de radiação ionizante nos tecidos lesionados.²⁰ O radiofármaco deve atingir o tumor em concentrações suficientes para liberar a radiação citotóxica (gama de baixa energia, alfa ou beta) na célula tumoral e evitar, assim, que esta se replique,²⁷ e deve ao mesmo tempo ser eliminado rapidamente da corrente sanguínea e de órgãos não cancerosos para minimizar os danos provocados pela radiação.²⁸ Historicamente, o radioisótopo mais utilizado para fins terapêuticos tem sido o ^{131}I para desordens na tireóide. Já o $^{89}\text{SrCl}_2$, $^{186}\text{Re-HEDP}$ e $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ são utilizados em metástases ósseas.¹⁵

As doses terapêuticas da radiação podem ser liberadas nos sítios doentes de três formas: irradiação de fonte externa, implantes de “sementes” (braquiterapia) ou administração sistêmica. Esta última tem sua aplicação voltada para processos de metástase.²¹ Já a braquiterapia, que está em crescente aplicação, utiliza radionuclídeos produzidos artificialmente, como: ^{137}Cs , ^{192}Ir e ^{198}Au e ^{125}I e ^{103}Pd .²⁴

Ao selecionar um radionuclídeo para terapia deve se avaliar os seguintes fatores: informações sobre o tumor e retenção tumoral, remoção sanguínea, taxa de liberação da radiação, tempo de meia vida,

atividade específica do radionuclídeo e a possibilidade de produção em grande escala e de forma econômica.²³

Entre os possíveis radionucleotídeos de interesse terapêutico, destacam-se ⁹⁰Y e isótopos de lantanídeos, pois são emissores de radiação β a qual tem alcance de penetração relativamente grande (2-12 mm) o que é importante para tumores sólidos com alta heterogeneidade. São exemplos de radionuclídeos lantanídeos: ¹⁷⁷Lu, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho e ⁹⁰Y.^{23, 29}

Ao longo de toda a história, metais e compostos metálicos têm sido empregados no tratamento de várias doenças, mas o uso de complexos como radiofármacos é uma área relativamente nova. Radionuclídeos metálicos são de interesse particular para o desenvolvimento de radiofármacos devido a propriedades nucleares variadas (tipo de radiação, radiação gama ou partículas beta, e t_{1/2}), e à rica química de coordenação. Na Tabela 1 são listados exemplos de radiofármacos comerciais baseados em pequenos complexos marcados com radionuclídeos e suas aplicações médicas.²³

Tabela 1. Alguns complexos radiofármacos pequenos para diagnóstico e terapia.

Radiofármaco	Nome comercial	Principal Utilização
In-111 oxiquinolina	Índio-111 Oxina®	Marcar plaquetas e leucócitos
Sm-153 EDTMP	Quadramet®	Tratamento paliativo para metástase óssea.
Tc-99m Pentetate	Techneplex®, Tecnescan®	Imagens de rins e suas funções.
Tc-99m Sestamibi	Cardiolite®, Miraluma®	Imagem de perfusão do miocárdio e de tumores no coração

Na década de 80, as pesquisas realizadas focaram a obtenção de radiofármacos de perfusão, os quais ao se biodistribuírem refletem o fluxo sanguíneo em órgãos maiores como coração e cérebro. São exemplo os cátions complexos ^{99m}Tc-sestamibi [^{99m}Tc(MIBI)₆]⁺ (MIBI= 2-metóxi-2-metilpropilisonitrila) e ^{99m}Tc-Tetrofosmin [^{99m}Tc(Tetrofosmin)₂]⁺ (Tetrofosmi= 1,2[bis(2-etóxi)etil]fosfino)etano) que ainda são utilizados em imagem do miocárdio. Já complexos neutros de ^{99m}Tc, tais como ^{99m}Tc-Bisicate [^{99m}TcO(ECD)] (ECD= L,L-

etilenodocisteína-dietil-éster) é empregado em medidas de fluxo sanguíneo cerebral.³⁰

Especificidade é uma das características mais almejadas para um radiofármaco, se não a maior, pois o torna mais seguro e eficaz. Entretanto, outros aspectos relevantes devem ser considerados ao se projetar um radioterápico como o tempo de meia-vida, comportamento nos sistemas biológicos, características do radionucleotídeo utilizado e estabilidade termodinâmica do complexo nucleotídeo-ligante, além de inércia cinética.

Muitas biomoléculas, incluindo anticorpos monoclonais,³¹ pequenos peptídeos,³⁰ açúcares,³⁰ ou receptores não peptídicos^{15, 19} tem sido empregados com sucesso para a liberação de radionucleotídeos seletivos. Na Tabela 2 são apresentados alguns exemplos de radiofármacos seletivos aprovados pela FDA para diagnóstico, e na Figura 1 são apresentadas as estruturas de dois desses exemplos, Octrescan[®] e Neotec[®].²¹

Tabela 2. Exemplos de radiofármacos para diagnóstico.

Radiofármaco	Nome comercial	Emprego
In-111 pentetreotide	OctreoScan [®]	Imagem de tumores neuroendócrinos.
In-111 Satumomab Penteditate	OncoScint [®]	Imagem de metástases associadas ao câncer de ovário e de colo.
Tc-99m Apcítide	AcuTect [®]	Peptídeo sintético para imagem de vias afetadas por trombose.
Tc-99m Depreotide	Neotect [®]	Imagem tumores de receptores positivos de somatostatina

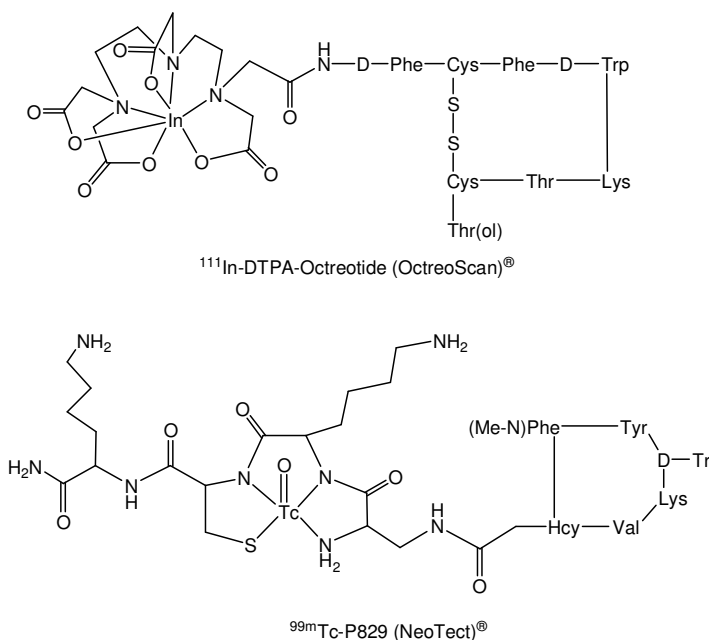


Figura 1. Estrutura de Octreoscan[®] e do Neotec[®].

O sucesso do emprego do $^{111}\text{In-DTPA-Octreotide}$ (OctreoScan[®], Figura 1) em diagnóstico de tumores receptores positivos de Somatostatina impulsionou a busca por novos radiofármacos alvo específicos baseados em pequenas biomoléculas. No entanto, peptídeos marcados com ^{111}In foram explorados para o uso em Medicina Nuclear pela primeira vez em 1981,¹⁹ o que foi estendido a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ emergindo, assim, como uma classe importante de radiofármacos de diagnóstico em medicina nuclear.¹⁸

Diante da possibilidade de utilizar pequenos peptídeos sintéticos ou anticorpos, a utilização de peptídeos oferece diversas vantagens frente aos anticorpos. O fato de os peptídeos serem elementos necessários em processos fundamentais (80% dos hormônios mensageiros dos mamíferos são peptídeos)³² alia-se à relativa facilidade de síntese, modificação, além da menor possibilidade de serem imunogênicos e da rápida excreção.¹⁸ A estratégia de utilizar D-

aminoácidos que são menos sujeitos à degradação por peptidases reflete na elevação do tempo de meia vida plasmática.³⁰

O ligante utilizado para obter o radiofármaco possui papel fundamental na atividade do complexo originado e na estabilidade. Além disso, pode ser utilizado como suporte para possíveis mudanças na esfera externa ao centro de coordenação; a partir da adição de conectores e outras derivações pode-se alterar a biodistribuição do complexo final, ou seja, alterar a farmacocinética do radiofármaco.¹⁵

O termo farmacocinética é usado para se referir ao movimento de uma droga no corpo humano. Isso inclui absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de um radionuclídeo após a administração do radiofármaco.²¹

Uma estratégia para alcançar maior seletividade do radiofármaco é a obtenção de agentes quelantes bifuncionais (QBF), os quais desempenham a dupla função de estabelecer uma associação estável com o radionuclídeo e uma ligação covalente com uma biomolécula, e a partir desta se ligar a receptores alvos.³³ Na Figura 2, pode-se observar que em um QBF há dois pólos, um responsável pela complexação do radionuclídeo, resultando em um complexo que seja estruturalmente estável em ambiente fisiológico, e o outro constituído por grupos funcionais (aminas, imina, amidas, tioéter, carboxilatos)³³ capazes de se ligarem diretamente a uma biomolécula ou através de sistemas receptores.¹⁸

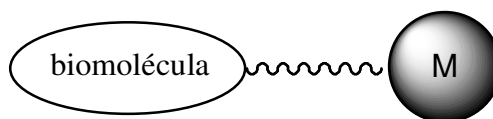


Figura 2. Esquema representativo de um Agente Quelante Bifuncional.

Com o interesse de aumentar a taxa de ação/liberação do radiofármaco, modificações farmacocinéticas têm sido realizadas a partir da adição de grupos conectores ou espessadores (catiônico, aniônico, neutros ou pedaços de metabólitos), os quais são adicionados entre os dois pólos de um QBF. Para elevar a lipofilicidade podem ser empregadas cadeias simples de hidrocarbonetos;²³ já a adição de uma seqüência peptídica é capaz de aumentar a hidrofiliabilidade e eliminação renal (ex.: ácido poliáspártico)³⁴ e para diminuir a extração por hepatócitos³⁵ pode ser utilizado etilenoglicol. Alguns exemplos de conectores modificadores farmacocinéticos são apresentados na Figura 3.

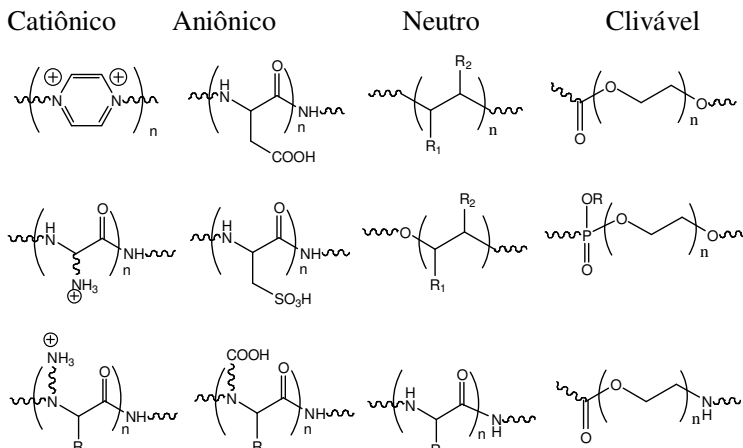


Figura 3. Conectores usados para modificar as propriedades farmacocinéticas dos radiofármacos.

Além das modificações químicas que configuram em alterações farmacocinéticas, realizadas com o intuito de garantir uma maior seletividade e/ou especificidade, há a exigência, para a maioria dos radiofármacos, que a sua integridade seja mantida em meio fisiológico a fim de que a sua ação diagnóstica e/ou terapêutica ocorra efetivamente. Logo, o complexo deve possuir alta inércia cinética, o que é atingido geralmente por intermédio do emprego de ligantes multidentados.

A escolha do QBF é determinada pela capacidade de atender às especificações do nucleotídeo escolhido como número de coordenação e seletividade por sítios doadores moles ou duros a fim de garantir a obtenção de complexos com alta estabilidade termodinâmica e inércia cinética. A obtenção de um complexo instável termodinamicamente e lábil expõe o radionuclídeo à possibilidade de ligar-se a biomoléculas, disponíveis no meio biológico, e até mesmo provocar danos por deposição em tecidos.³⁶

O planejamento de complexos metálicos como radiotraçadores requer a correlação dos aspectos de química de coordenação e o comportamento *in vivo*. Os fatores a serem considerados sobre o complexo metálico incluem: as propriedades redox do complexo, a estabilidade, a estereoquímica e a lipofilicidade. O órgão ou tecido-alvo que se deseja observar irá ditar as características desejadas dos complexos. Por exemplo: sabe-se que compostos com carga negativa possibilitam o estudo do aparelho urinário, enquanto os carregados positivamente acumulam-se no coração, e um complexo neutro pode

atravessar a barreira sangue-cérebro. Já os complexos lipofílicos tendem a se dirigirem, em geral, ao fígado ou tecidos adiposos.³⁷

Exemplos de radiofármacos como citrato de ^{67}Ga e ^{111}In -pentetretotide, que são utilizados mundialmente, refletem o potencial de aplicação dos radiofármacos nos procedimentos médicos e torna o desenvolvimento de novos princípios ativos uma área de pesquisa atraente e desafiadora.

O citrato de gálio-67, $[^{67}\text{Ga}(\text{citrato})_2]^{3-}$, representado na Figura 4 é um radiofármaco aprovado para o diagnóstico de alguns tipos de tumores, processos infecciosos e inflamatórios.^{28, 38} Este radiofármaco quando introduzido na corrente sanguínea tem o Ga^{III} imediatamente sequestrado pela transferrina, o que deve-se a sua baixa constante de estabilidade do cátion Ga^{III} com o citrato. Nesse caso, o radiofármaco efetivo é o complexo resultante da coordenação da transferrina ao $^{67}\text{Ga}^{\text{III}}$, obedecendo a distribuição natural da transferrina.

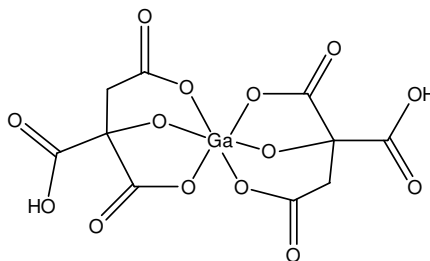


Figura 4. Estrutura do Citrato de Ga^{III} .

Os compostos $^{111}\text{In}(\text{oxiquinolina})_3$ e $[^{111}\text{In}(\text{DTPA})]^{2-}$ são radiofármacos aprovados para o diagnóstico de processos infecciosos ou inflamatórios, e para a avaliação das vias do fluido da coluna vertebral e cerebral, respectivamente.⁷ O $^{111}\text{In}(\text{oxiquinolina})_3$ é um composto de coordenação que atravessa a membrana dos glóbulos brancos, onde é retido pelos componentes do citoplasma. Os glóbulos brancos, que fazem parte do sistema imunológico, acumulam-se nos locais infectados ou inflamados e as células marcadas concentram o radionuclídeo nesses pontos permitindo que se faça o diagnóstico desses processos precocemente. O ^{111}In -DTPA é um radiofármaco carregado negativamente que apresenta uma alta constante de estabilidade,³⁹ a qual lhe confere uma estabilidade estrutural em condições fisiológicas, e auxilia na acumulação, preferencialmente, do ^{111}In -DTPA em fluidos do sistema nervoso.

Entre os ligantes (QBF) mais estudados para Ga^{III} e In^{III} , destacam-se o NODASA (ácido 1,4,7-triazaciclono-nano-N-ácido succínico-N',N-diacético) e NODAGA (ácido 1,4,7-triazaciclono-nano-N-ácido glutâmico-N',N-diacético) que são particularmente utilizados para ligar Ga^{III} devido a perfeita correlação entre o tamanho do cátion e a cavidade de coordenação composta pelos três átomos doadores de N e três O (N_3O_3).⁴⁰ O ligante DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) e seus derivados são também grandes para coordenar Ga^{III} apresentando um sítio de coordenação de N_4O_4 onde apenas 6 dos 8 átomos doadores são utilizados para formar o complexo com Ga^{III} . Isso acarreta diferença significativa no valor da constante de estabilidade termodinâmica, sendo observado no complexo $\text{Ga}(\text{DOTA}) \log k = 21,33$ e para o $\text{Ga}(\text{NOTA})$ um $\log K$ muito maior (30,98; $\text{NOTA} =$ ácido 1,4,7-triazaciclono-nano-1,4,7-triaacético).⁴¹ Alguns desses ligantes são apresentados na Figura 5.

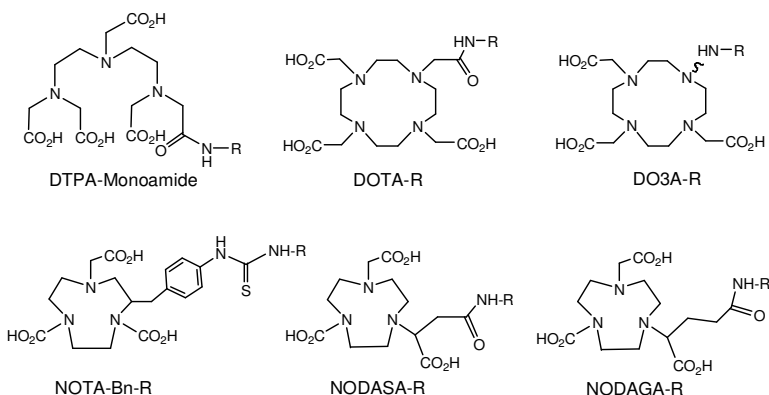


Figura 5. Ligantes bifuncionais para Ga^{III} e In^{III} . O R pode ser uma biomolécula ou um conector ligado a uma biomolécula.²³

1.2 RELEVÂNCIA DE COMPOSTOS DE Ga E In NA QUÍMICA INORGÂNICA MEDICINAL

O interesse por complexos metálicos com potencial atividade biológica e, mais especificamente, para tratar câncer (todos os tipos e formas) é impulsionado pela necessidade de obterem-se quimioterápicos

seletivos que minimizem os efeitos colaterais, auxiliando, dessa forma, na possibilidade de cura e elevação da sobrevida dos pacientes. Além disso, o número crescente de pessoas que irão atingir o óbito por decorrência de algum tipo de câncer é um motivo adicional à ampliação dos estudos.

A limitada aplicação das drogas antitumorais cisplatina, carboplatina e oxaliplatina impulsionou a obtenção de derivados baseados em Pt^{II} e, mais recentemente, complexos de Pt^{IV} . Entre os fatores que limitam a utilização dos derivados de Pt^{II} em tratamentos contra tumores se destacam efeitos colaterais como: nefrotoxicidade, emetogêneses e neurotoxicidade,⁴² e também a existência de resistência intrínseca e adquirida.^{42a, 42c}

Paralelamente a esses estudos e com o intuito de se obter drogas com maior potencial terapêutico e que possuam um maior espectro de atividade, novos complexos metálicos⁴³ e organometálicos têm sido obtidos.⁴⁴

Embora, historicamente, Ga e In sejam utilizados em diagnóstico de doenças (a partir do emprego dos radioisótopos ^{67}Ga e ^{111}In nas técnicas de PET e SPECT) o potencial terapêutico do Ga^{III} foi avaliado pela primeira vez em 1931. Nesse estudo utilizou-se o sal Tartarato de Gálio para avaliar ação do Ga^{III} contra a Sífilis.⁴⁵

No entanto, apenas na década de 70 foram realizados novos experimentos com os elementos do grupo 13 da tabela periódica (Al, In, Tl e Ga) a fim de verificar se os sais desses metais eram capazes de evitar o crescimento de células tumorais. Desses metais, apenas o Ga^{III} e o In^{III} foram eficazes contra os tumores sólidos, e somente o Ga^{III} apresentou perfil terapêutico e de toxicidade interessante para desenvolvimento clínico.⁴⁶

Os estudos subseqüentes demonstraram a capacidade do Ga^{III} em atuar contra o crescimento acelerado de ossos, tumores e doenças relacionadas a imunodeficiência,¹³ e atualmente o sal $Ga(NO_3)_3$ é aprovado pela FDA para tratamentos de hipercalcemia relacionadas a tumores malignos⁴⁷ e indicado para a supressão de osteólise e tratamento de dor associada à metástase óssea. Com isso, o Ga tornou-se o segundo elemento, após a Pt, a ser utilizado em tratamento de câncer.

A aplicação terapêutica do Ga^{III} parece estar relacionada às semelhanças químicas com o íon Fe^{III} que incluem similaridade de raio iônico (Ga^{III} 0,62 Å e Fe^{III} 0,64 Å), eletronegatividade, afinidade eletrônica, número de coordenação⁴⁸ e afinidade a bases de Lewis, o que sugere que o íon Ga^{III} segue caminhos bioquímicos semelhantes aos observados para o íon Fe^{III} . Contudo, a observação de que sais como

nitrate de gálio são ativos frente a tumores e são capazes de interferir no metabolismo do Fe⁴⁸⁻⁴⁹ é evidenciada pelo fato do estado de oxidação +3 ser o mais estável para o Ga em meio fisiológico, já que o estado de oxidação +2 é energeticamente desfavorável.^{49c, 50} A capacidade de não sofrer redução em meio biológico ausenta o Gálio de processos redox e o habilita a atuar como possível agente terapêutico.^{49c}

Estudos sobre o mecanismo de ação e absorção do cátion Ga^{III}, principalmente em testes anti-cancerígenos, indicam que o Ga^{III} afeta a aquisição celular de Fe^{III} por meio de ligação competitiva a transferrina⁵¹, o que provoca uma grande captação celular de gálio⁵², e por efeitos inibitórios sobre a acidificação de endossomas (que é essencial para a libertação intracelular de ferro a partir de transferrina).^{53,54}

No entanto, uma vez na célula, parece claro que o alvo celular do Ga^{III} é a enzima Ribonucleotídeo Redutase,⁵⁵ a qual catalisa a redução de ribonucleotídeos a desoxiribonucleotídeos, sendo esses necessário para a síntese do DNA. A inibição desta enzima tem sido considerada uma via adequada para a ação anti-cancerígena.⁵⁶ Tem sido mostrado, também, que a apoptose se dá através da ativação do fator pro-abiótico Bax e da caspase-3.⁵⁷

A limitação do emprego dos sais de gálio deve-se à toxicidade⁵⁸ e à tendência desses sais sofrerem hidrólise em meio fisiológico, o que tem como consequência a formação de hidróxidos de gálio não-solúveis os quais são um dos principais impedimentos na permeação da membrana e absorção.⁴⁸

A partir de resultados promissores com sais de gálio e com o intuito evitar-se a hidrólise do Ga^{III}, muitos estudos sobre a aplicação de complexos de Ga^{III} com ligantes N, O e S doadores, tem sido realizados e demonstrado atividade antitumoral para diversos tipos de câncer.⁵⁹ Esses ligantes estabilizam o Ga^{III} contra a hidrólise, o que acarreta o aumento das concentrações plasmáticas de gálio e, portanto, eleva a atividade anticancerígena do metal.

O interesse em obter-se compostos de Ga^{III} que explorem as propriedades anti-proliferativas deste cátion foi retomado recentemente e se destacam complexos mononucleares.⁶⁰

O grande número de complexos de gálio estudados segue a tendência de obter-se complexos metálicos com ligantes que possuem potencial farmacêutico. Isso se deve principalmente à tentativa de elevar a seletividade da droga, potencializar sua ação e alterar a biodistribuição.

Entre as moléculas orgânicas que têm sua atividade biológica descrita e têm sido utilizadas para obter complexos de Ga^{III} se destacam

as semicarbazonas^{49a, 58b} e tiosemicarbazonas (N, S-doadoras),⁶¹ as quais tem sido investigadas como agentes antitumorais por mais de 50 anos⁶² e apresentam potencial farmacêutico como antiviral, antimicobactéria, antifúngico e propriedades antimalárica.⁶³ Os estudos indicam que as tiosemicarbazonas agem preferencialmente, no meio celular, na enzima ribonucleotídeo reductase inibindo sua função.⁶⁴

O estudo realizado por Kowol e colaboradores⁶⁵ teve como foco o uso de tiozemicarbazonas como ligantes (N, S-doador) e revelou que os complexos mononucleares de Ga^{III} , em ambiente octaédrico e sob estequiometria 2:1 (ligante:metal), são mais ativos que o metal e os ligantes livres. Além disso, foi feito um comparativo entre o potencial anticancerígeno de complexos isoestruturais de Ga^{III} e de Fe^{III} ; os resultados revelaram que o Fe^{III} inibiu a atividade das tiozemicarbazonas, pois o IC_{50} , em todos os complexos de Fe^{III} , é substancialmente elevado quando comparado ao do ligante livre. Com isso, observou-se que a complexação do Ga^{III} elevou a citotoxicidade das tiosemicarbazonas, sendo esse mesmo efeito observado em estudos com outros ligantes que apresentam atividade antitumoral.^{49c}

Entretanto, dentre os complexos mononucleares estudados e descritos na literatura o tris(-8-quinolinolato) $Ga(III)$, também conhecido como KP46, e o tris(3-hidroxi-2-metil-4H-piran-4-onato) de gálio (III) são os que têm apresentado resultados mais promissores e já passaram pela fase III dos testes clínicos⁴⁸⁻⁴⁹. Os dois complexos estão apresentados na Figura 6 e são espécies neutras.^{55b, 66}

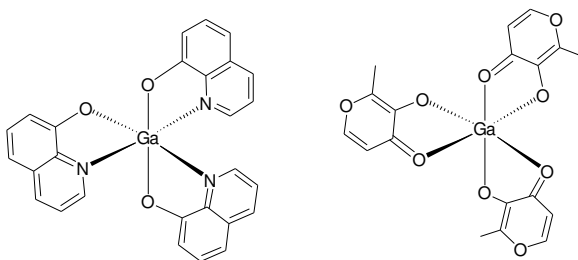


Figura 6. Representação das estruturas do KP46 (à esquerda) e Maltolato de Ga^{III} (à direita).

Embora desde 1971 já se saiba que o In^{III} é capaz de evitar o crescimento de células cancerígenas, em experimentos com tumores sólidos, ainda são raros os estudos que mostram aplicações biológicas para o In^{III} além de diagnóstico (SPECT). Alguns estudos têm

demonstrado o potencial biológico de complexos de In^{III} como anticancerígeno⁶⁷ e antimicrobiano.⁶⁸

Mohammadi^{68a} e colaboradores obtiveram complexos de In^{III} e Ga^{III} com Curcumim (cur) e Diacetilcurcumim (DAC), e avaliaram o potencial citotóxico dos complexos obtidos e dos ligantes livres frente à células L1210 de linfoma de rato. Os valores de IC_{50} observados para os complexos $\text{In}(\text{cur})_3$ e $\text{Ga}(\text{cur})_3$ (5-10 μM , para ambos) indicam que ambos são mais ativos que a Curcumim ($\text{IC}_{50}= 23\text{-}45 \mu\text{M}$), além de serem mais ativos que os complexos $\text{In}(\text{DAC})_2$ e $\text{Ga}(\text{DAC})_2$ ($\text{IC}_{50}=20\text{-}25 \mu\text{M}$ e $25\text{-}30 \mu\text{M}$, respectivamente). Já os complexos $\text{In}(\text{DAC})_2$ e $\text{Ga}(\text{DAC})_2$ foram menos ativos que a DAC livre ($\text{IC}_{50}= 10\text{-}15 \mu\text{M}$).

Os resultados desse trabalho demonstram que a complexação de um ligante biologicamente ativo com um metal, em específico, pode potencializar ou inibir a sua atividade biológica.

Os complexos $\text{In}(\text{cur})_3$ e $\text{In}(\text{DAC})_3$ também foram avaliados quanto à atividade anti-bacteriana frente a *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) e *Escherichia coli* (ATCC 25922). Os resultados obtidos, por Tajbakhsh e colaboradores,^{68a} revelaram que o complexo de $\text{In}(\text{cur})_3$ é mais ativo que a Curcumim e que o $\text{In}(\text{DAC})_3$.

Entretanto, o potencial anti-bacteriano do In^{III} já havia sido observado pela primeira vez em 1980, onde no trabalho desenvolvido por Rogers e colaboradores^{68b}, onde foram obtidos complexos de Sc^{III} e In^{III} com Enterochelin tendo com o objetivo avaliar ação anti-microbiana desses compostos frente a *Klebsiella pneumoniae*. Ambos complexos mostraram-se ativos *in vitro* e *in vivo*, sendo o complexo de Sc^{III} mais ativo.

Em 2005, no estudo realizado por David e colaboradores foram obtidos complexos de V^{IV} , As^{III} , Fe^{III} e In^{III} com o ligante ácido 1,4,8,11-tetraazacicotetradecano-1,4,8,11-tetra-acético (TETA). Esses complexos tiveram sua atividade anti-microbiana avaliada frente a *Mycobacterium tuberculosis* e o resultado mais promissor foi do complexo $[\text{In}(\text{TETA})]^-$, sendo a menor concentração inibitória de 3 μM .⁶⁹

Além das aplicações biológicas exemplificadas, há estudos com complexos de Ga^{III} e In^{III} que têm demonstrado outras duas aplicações bastante interessantes. A primeira se refere à aplicação como sondas fluorescentes, a qual foi observada em um estudo realizado por Arrowsmith e colaboradores,⁷⁰ onde os complexos de In^{III} e Ga^{III} obtidos com tiosemicarbamazonatos, na relação estequiométrica 1:1,

mostraram propriedades fluorescentes que permitiram uma completa investigação do seu comportamento citotóxico *in vitro*, Figura 7. Embora esses complexos tenham apresentado potencial citotóxico, os complexos são menos ativos que as tiosemicarbazonas utilizadas para a complexação com o Ga^{III} e com o In^{III}.⁷⁰

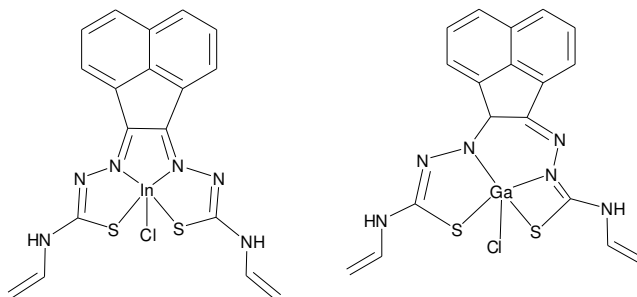


Figura 7. Representações dos complexos de In^{III} e Ga^{III} com derivados de tiosemicarbazonas obtidos por Arrowsmith e colaboradores.⁷⁰

A outra aplicação biológica é de fotosensibilizadores para Terapia Fotodinâmica. Os resultados obtidos por Durmus e colaboradores⁷¹, os quais obtiveram complexos de Ga^{III} e In^{III} com Ftalocianina, indicam que esses complexos apresentam potencial como fotosensibilizadores para Terapia Fotodinâmica.

Curiosamente, ao mesmo tempo em que o Índio e Gálio são avaliados e utilizados em aplicações médicas, ambos são estudados e empregados em outros campos da ciência, como: catálise de reações orgânicas⁷², ligas metálicas⁷³, OLED⁷⁴ e SMOLED⁷⁵, LCD⁷⁵⁻⁷⁶ e célula fotovoltaica.⁷⁷

Essas aplicações vêm apenas ressaltar o leque de aplicações médicas e tecnológicas que esses dois metais possuem, o que reafirma a relevância de estudos que objetivem complexos com esses metais.

1.2 ALGUNS ASPECTOS DO COMPORTAMENTO QUÍMICO DOS ELEMENTOS Ga e In

Os elementos gálio e índio possuem estreitas similaridades que se devem, principalmente, ao fato de pertencerem ao grupo 13 da tabela periódica, porém ocupando períodos diferentes (4^o e 5^o, respectivamente). O estado de oxidação prevalente, para ambos, em solução e no meio fisiológico é +3,⁵⁰ e a isso se deve a maior importância desses íons para a química radiofarmacêutica e terapêutica.

A complexação de Ga^{III} e In^{III} ocorre preferencialmente com ligantes duros O, N doadores, uma vez que esses dois íons, segundo a classificação de Pearson, comportam-se como ácido de Lewis duros. Embora também tenha sido demonstrado que esses cátions têm uma boa afinidade com tiolatos, sendo que há um ligeiro aumento do Ga para o In em relação a afinidade de se ligar a S (bases moles).⁷⁸ No entanto, dependendo do ligante, o número de coordenação (NC) apresentado pode ser 3, 4, 5, e 6. Em alguns casos o In^{III} (raio iônico 0,80 Å) pode expandir a esfera de coordenação e apresentar-se hepta ou octacoordenado, o que se deve ao caráter menos duro do In^{III} e ao raio iônico. As semelhanças das características do Ga^{III} com o Fe^{III} como: raio iônico (0,62 Å- Ga^{III} e 0,64 Å- Fe^{III}), a química de coordenação e a configuração eletrônica (Ga^{III} $3d^{10}$ e Fe^{III} $3d^5$) são características que fazem com que os íons Ga^{III} sejam capturados pela transferrina tão prontamente.

Em solução aquosa, Ga^{III} e In^{III} são estáveis apenas sob condições ácidas (até pH 3). Entre pH 3 e 9 forma-se $\text{Ga}(\text{OH})_3$ e $\text{In}(\text{OH})_3$, que são hidróxidos insolúveis, e acima de pH 9 são formados os íons solúveis $[\text{M}(\text{OH})_4]^-$.^{50, 79}

Ga^{III} e In^{III} se depositam no fígado e pulmões devido a capacidade de se ligarem fortemente a transferrina.⁵¹ Portanto, é fundamental que os complexos sejam cineticamente inertes, ou seja, o íon não seja capturado por biomoléculas coordenantes (ex.: proteínas), e que sejam, também, termodinamicamente estáveis no que se refere aos processos de hidrólise em pH fisiológico.

Os compostos originados de Ga^{III} e In^{III} , prováveis radiofármacos ou quimioterápicos, devem ser cineticamente inertes e termodinamicamente estáveis com respeito aos processos de hidrólise que podem ocorrer à medida que são inseridos e se distribuem no sistema vivo. Se não atendidas essas características os complexos são passíveis de desmantelamento, sendo os complexos dissociados e os íons metálicos sequestrados por biomoléculas capazes de atuarem como fortes ligantes, se destacando a transferrina que possui constantes de estabilidade relativamente altas com esses dois íons (Ga^{III} , $\log K_1 = 19,75$, $\log K_2 = 18,80$; In^{III} , $\log K_1 = 18,30$, $\log K_2 = 16,44$).⁵¹

As pesquisas que buscam drogas mais eficientes nutrem-se de sucessos já obtidos com drogas liberadas e resultados promissores. No entanto, o aprimoramento das técnicas de diagnóstico deve estar aliado ao desenvolvimento de novas drogas, pois ambos têm como fim a ampliação da possibilidade de cura e da sobrevida do paciente.

Uma estratégia para se atingir a seletividade depende de trabalhos de cunho bioquímico, no que se refere à identificação e caracterização dos receptores celulares. A partir disso se torna plausível a construção de um fármaco seletivo para tais receptores.

No entanto, as pesquisas que têm como objetivo a química de coordenação, para a variedade de radionuclídeos disponíveis e dos metais com potencial aplicações biológicas, são de grande relevância e podem auxiliar ou até mesmo possibilitar que se obtenha fármacos seletivos.

O desenvolvimento de novos complexos de Ga^{III} e In^{III} com potenciais aplicações como quimioterápicos e agentes de diagnóstico (PET e SPECT) têm sua relevância fundamental no número crescente de pessoas adoecerão e morrerão em decorrência de câncer, no número restrito tanto de quimioterápicos como de radiofármacos aprovados para o uso *in vivo*, e na necessidade de produção de fármacos com propriedades bioquímicas específicas.

Especificamente a obtenção de complexos de Ga^{III} com atividade anti-cancerígena e que venham a se tornar quimioterápicos liberados para o uso clínico têm sua relevância calcada nas propriedades bioquímicas bastante estudadas do cátion Ga^{III} , o que lhe garante o posto de segundo metal mais utilizado em quimioterapia. Já a obtenção de complexos de In^{III} têm sua relevância destacada no número limitado de estudos biológicos que envolvam esse metal.

O Brasil, por meio do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) produz isótopos de ^{67}Ga e ^{111}In e também realiza pesquisas com radiofármacos, mas o estudo com radionuclídeos exige condições específicas de trabalho; além de ser dispendioso. Portanto, a existência de isótopos de Ga e In não radioativos é uma vantagem, pois permite que se trabalhe em condições normais.

Baseado no que foi apresentado, este trabalho propõe a obtenção de complexos de Ga^{III} e In^{III} , utilizando novos ligantes hexadentados N, O-doadores não-simétricos, que possuam potencial emprego em análises de diagnósticos de doenças e, ao mesmo tempo, possam ser ativos biologicamente. Além disso, a presença do aldeído livre, em 4 dos 5 novos ligantes, possibilita a reação com grupos amino livres, presentes em peptídeos ou receptores celulares e, dessa forma permite a obtenção de complexos alvo-seletivos.

Vale ressaltar que a relevância de estudos com Ga e In têm como base o amplo espectro de aplicações (médicas e tecnológicas) desses dois metais.

7. Referências Bibliográfica

1. Organization, W. H., Good health adds life to years: Global brief for World Health Day 2012. <http://www.who.int/cancer/en/>; 2012; p 28.
2. LIPPARD, S. J., BERG, J. M., Principles of bioinorganic chemistry. *Mill Valley: University Science Books* **1994**, 1-20.
3. Thompson, K. H.; Orvig, C., Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. *Dalton Transactions* **2006**, (6), 761-764.
4. Murad, A. M., Katz, A, Oncologia : bases clinicas do tratamento. *Rio de Janeiro: Guanabara Koogan* **1996**, 41.
5. Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T., Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* **1965**, 205 (4972), 698-699.
6. Reedijk*, J., New clues for platinum antitumor chemistry: Kinetically controlled metal binding to DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2003**, 100 (7), 3611–3616.
7. Thompson, K. H.; Orvig, C., Boon and Bane of Metal Ions in Medicine. *Science* **2003**, 300 (5621), 936-939.
8. Organization, W. H., <http://www.who.int/cancer/en/>. **2012**.
9. (INCA), M. D. S. I. N. d. C. J. A. G. d. S., ESTIMATIVA 2012: Incidência de Câncer no Brasil. **2012**, 122.
10. Robb, A. R., Three-Dimensional Biomedical Imaging: Principles And Praticce. *Wiley –Liss Publication* **1998**, 40. .
11. (a) Zhang, C. X.; Lippard, S. J., New metal complexes as potential therapeutics. *Current Opinion in Chemical Biology* **2003**, 7 (4), 481-489; (b) Cowley, A. R.; Davis, J.; Dilworth, J. R.; Donnelly, P. S.; Dobson, R.; Nightingale, A.; Peach, J. M.; Shore, B.; Kerr, D.; Seymour, L., Fluorescence studies of the intracellular distribution of zinc bis(thiosemicarbazone) complexes in human cancer cells. *Chemical Communications* **2005**, (7), 845-847.
12. McKeage, M. J.; Maharaj, L.; Berners-Price, S. J., Mechanisms of cytotoxicity and antitumor activity of gold(I) phosphine complexes: the possible role of mitochondria. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, 232 (1–2), 127-135.
13. (a) Blair, H. C.; Teitelbaum, S. L.; Tan, H.-L.; Schlesinger, P. H., Reversible inhibition of osteoclastic activity by bone-bound gallium (III). *Journal of Cellular Biochemistry* **1992**, 48 (4), 401-410; (b) Orosz, C. G. W., Elaine; Bergese, Sergio D.; VanBuskirk,

Anne M.; Ferguson, Ronald M.; Mullet, Daniel ; Apseloff, Glen ; Gerber, Nicholas, PREVENTION OF MURINE CARDIAC ALLOGRAFT REJECTION WITH GALLIUM NITRATE: Comparison with Anti-CD4 Monoclonal Antibody *Transplantation* **1996**, *61*(5), 783-791.

14. (a) Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H., Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature* **1969**, *222* (5191), 385-386; (b) Rosenberg, B., Some Biological Effects of Platinum Compounds: New Agents for the Control of Tumours. *Platinum Metals Rev.* **1971**, *15* (2), 42-51.

15. Heeg, M. J.; Jurisson, S. S., The Role of Inorganic Chemistry in the Development of Radiometal Agents for Cancer Therapy. *Accounts of Chemical Research* **1999**, *32* (12), 1053-1060.

16. (a) Anderson, C. J.; Welch, M. J., Radiometal-Labeled Agents (Non-Technetium) for Diagnostic Imaging. *Chemical Reviews* **1999**, *99* (9), 2219-2234; (b) Wilding, I. R.; Coupe, A. J.; Davis, S. S., The role of γ -scintigraphy in oral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, *46* (1-3), 103-124.

17. Hom, R. K.; Katzenellenbogen, J. A., Technetium-99m-labeled receptor-specific small-molecule radiopharmaceuticals: Recent developments and encouraging results. *Nuclear Medicine and Biology* **1997**, *24* (6), 485-498.

18. Liu, S.; Edwards, D. S., 99mTc-Labeled Small Peptides as Diagnostic Radiopharmaceuticals. *Chemical Reviews* **1999**, *99* (9), 2235-2268.

19. Jurisson, S. S.; Lydon, J. D., Potential Technetium Small Molecule Radiopharmaceuticals. *Chemical Reviews* **1999**, *99* (9), 2205-2218.

20. Volkert, W. A.; Hoffman, T. J., Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chemical Reviews* **1999**, *99* (9), 2269-2292.

21. Liu, S., The role of coordination chemistry in the development of targetspecific radiopharmaceuticals. *Chemical Society Review* **2004**, *33*, 445-461.

22. York, J. W. S. N., Table of isotopes. **1978**, 7.

23. Liu, S., Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic

radionuclides. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2008**, *60* (12), 1347-1370.

24. OEA.

25. Nucleares-Ipen, I. d. P. E. e. <https://www.ipen.br/sitio/index.php?idc=316>. (accessed 01 de julho de 2012).

26. Ruth, T. J.; Pate, B. D.; Robertson, R.; Porter, J. K., Radionuclide production for the biosciences. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part B. Nuclear Medicine and Biology* **1989**, *16* (4), 323-336.

27. Fischman, A. J.; Babich, J. W.; Strauss, H. W., A Ticket to Ride: Peptide Radiopharmaceuticals. *Journal of Nuclear Medicine* **1993**, *34* (12), 2253-2263.

28. Jurisson, S.; Berning, D.; Jia, W.; Ma, D., Coordination compounds in nuclear medicine. *Chemical Reviews* **1993**, *93* (3), 1137-1156.

29. McAfee, J. G.; Neumann, R. D., Radiolabeled peptides and other ligands for receptors overexpressed in tumor cells for imaging neoplasms. *Nuclear Medicine and Biology* **1996**, *23* (6), 673-676.

30. Storr, T.; Fisher, C. L.; Mikata, Y.; Yano, S.; Adam, M. J.; Orvig, C., A glucosamine-dipicolylamine conjugate of $^{99m}\text{Tc}(\text{I})$ and $^{186}\text{Re}(\text{I})$ for use in imaging and therapy. *Dalton Transactions* **2005**, (004), 654-655.

31. Keenan, A. M.; Harbert, J. C.; Larson, S. M., Monoclonal Antibodies in Nuclear Medicine. *Journal of Nuclear Medicine* **1985**, *26* (5), 531-537.

32. Lister-James, J.; Vallabhajosula, S.; Moyer, B. R.; Pearson, D. A.; McBride, B. J.; De Rosch, M. A.; Bush, L. R.; Machac, J.; Dean, R. T., Pre-Clinical Evaluation of Technetium- ^{99m}Tc Platelet Receptor-Binding Peptide. *Journal of Nuclear Medicine* **1997**, *38* (1), 105-111.

33. Sun, Y.; Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Welch, M. J., Synthesis and stabilities of the Ga(III) and In(III) chelates of a new diaminodithiol bifunctional ligand. *Tetrahedron* **1998**, *54* (17), 4203-4210.

34. Dijkgraaf, I.; Liu, S.; Kruijtzter, J. A. W.; Soede, A. C.; Oyen, W. J. G.; Liskamp, R. M. J.; Corstens, F. H. M.; Boerman, O. C., Effects of linker variation on the in vitro and in vivo characteristics of an ^{111}In -labeled RGD peptide. *Nuclear Medicine and Biology* **2007**, *34* (1), 29-35.

35. Chen, X.; Park, R.; Shahinian, A. H.; Bading, J. R.; Conti, P. S., Pharmacokinetics and tumor retention of 125I-labeled RGD peptide are improved by PEGylation. *Nuclear Medicine and Biology* **2004**, *31* (1), 11-19.
36. Andrew M. Keenan, J. C. H., and Steven M. Larson, Monoclonal Antibodies in Nuclear Medicine. *The Journal of Nuclear Medicine* **1985**, *26* (5), 531-536.
37. Rocha, A. F. G., Medicina nuclear. *Rio de Janeiro: Guanabara Koogan* **1979**.
38. Duatti, A.; Marchi, A.; Pasqualini, R., Formation of the Tc[triple bond, length half m-dash]N multiple bond from the reaction of ammonium pertechnetate with S-methyl dithiocarbamate and its application to the preparation of technetium-99m radiopharmaceuticals. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1990**, (12), 3729-3733.
39. Delgado, R.; do Carmo Figueira, M.; Quintino, S., Redox method for the determination of stability constants of some trivalent metal complexes. *Talanta* **1997**, *45* (2), 451-462.
40. Wong, E.; Caravan, P.; Liu, S.; Rettig, S. J.; Orvig, C., Selectivity of Potentially Hexadentate Amine Phenols for Ga³⁺ and In³⁺ in Aqueous Solution†,‡. *Inorganic Chemistry* **1996**, *35* (3), 715-724.
41. Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Clarke, E. T.; Delgado, R.; Sun, Y.; Ma, R., Stability constants of metal complexes of macrocyclic ligands with pendant donor groups. *Supramolecular Chemistry* **1996**, *6* (3-4), 353-363.
42. (a) Jung, Y.; Lippard, S. J., Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage. *Chemical Reviews* **2007**, *107* (5), 1387-1407; (b) Kim, E.; Rye, P. T.; Essigmann, J. M.; Croy, R. G., A bifunctional platinum(II) antitumor agent that forms DNA adducts with affinity for the estrogen receptor. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2009**, *103* (2), 256-261; (c) Gianferrara, T.; Bratsos, I.; Alessio, E., A categorization of metal anticancer compounds based on their mode of action. *Dalton Transactions* **2009**, (37), 7588-7598.
43. (a) Zhang, J. Z., F.; Li, H.; Liu, C.; Xia, J.; Ma, L.; Chu, W.; Zhang, Z.; Chen, C.; Li, S.; Wang, S., Recent Progress and Future Potential for Metal Complexes as Anticancer Drugs Targeting G-quadruplex DNA. *Current Medicinal Chemistry* **2012**, *19* (18), 2957-2975; (b) Lainé, A.-L.; Passirani, C., Novel metal-

based anticancer drugs: a new challenge in drug delivery. *Current Opinion in Pharmacology* (0).

44. Hartinger, C. G.; Metzler-Nolte, N.; Dyson, P. J., Challenges and Opportunities in the Development of Organometallic Anticancer Drugs. *Organometallics* **2012**, xx (xx), xx.

45. C. Levaditi, J. B., A. Tchakirian and A. Vaisman, *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Series D* **1931**, Series D (192), 1142-1143

46. (a) Hart, M. M.; Adamson, R. H., Antitumor Activity and Toxicity of Salts of Inorganic Group IIIa Metals: Aluminum, Gallium, Indium, and Thallium. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1971**, 68 (7), 1623-1626; (b) Hart, M. M.; Smith, C. F.; Yancey, S. T.; Adamson, R. H., Toxicity and Antitumor Activity of Gallium Nitrate and Periodically Related Metal Salts2. *Journal of the National Cancer Institute* **1971**, 47 (5), 1121-1128.

47. (a) Warrell, R. P.; Bockman, R. S.; Coonley, C. J.; Isaacs, M.; Staszewski, H., Gallium nitrate inhibits calcium resorption from bone and is effective treatment for cancer-related hypercalcemia. *The Journal of Clinical Investigation* **1984**, 73 (5), 1487-1490; (b) Chitambar, C. R., Gallium compounds as antineoplastic agents. *Current Opinion in Oncology* **2004**, 16 (6), 547-552.

48. Bernstein, L. R., Mechanisms of Therapeutic Activity for Gallium. *Pharmacological Reviews* **1998**, 50 (4), 665-682.

49. (a) Arion, V. B.; Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Unfried, P.; Keppler, B. K., Synthesis, structure, spectroscopic and in vitro antitumour studies of a novel gallium(III) complex with 2-acetylpyridine 4N-dimethylthiosemicarbazone. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2002**, 91 (1), 298-305; (b) Keppler, M. A. J. B. K., Gallium in cancer treatment. *Current topics in medical chemistry* **2004**, 4 (15), 1575-1583; (c) Kaluđerović, M. R.; Gómez-Ruiz, S.; Gallego, B.; Hey-Hawkins, E.; Paschke, R.; Kaluđerović, G. N., Anticancer activity of dinuclear gallium(III) carboxylate complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45 (2), 519-525.

50. Atkins, D. F. S. P. W., *Química Inorgânica*. Bookman: Porto Alegre, 2003; p 561.

51. Pecoraro, W. R. H. V. L., Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. *Biochemistry* **1983**, *22*, 292–299.
52. Chitambar, C. R.; Zivkovic, Z., Uptake of Gallium-67 by Human Leukemic Cells: Demonstration of Transferrin Receptor-dependent and Transferrin-independent Mechanisms. *Cancer Research* **1987**, *47* (15), 3929-3934.
53. Chitambar, C. R.; Seligman, P. A., Effects of different transferrin forms on transferrin receptor expression, iron uptake, and cellular proliferation of human leukemic HL60 cells. Mechanisms responsible for the specific cytotoxicity of transferrin-gallium. *The Journal of Clinical Investigation* **1986**, *78* (6), 1538-1546.
54. (a) KINUYA, S.; LI, X.-F.; YOKOYAMA, K.; MORI, H.; SHIBA, K.; WATANABE, N.; SHUKE, N.; BUNKO, H.; MICHIGISHI, T.; TONAMI, N., Hypoxia as a factor for 67Ga accumulation in tumour cells. *Nuclear Medicine Communications* **2004**, *25* (1), 49-53; (b) Davies, N. P.; Rahmanto, Y. S.; Chitambar, C. R.; Richardson, D. R., Resistance to the Antineoplastic Agent Gallium Nitrate Results in Marked Alterations in Intracellular Iron and Gallium Trafficking: Identification of Novel Intermediates. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2006**, *317* (1), 153-162.
55. (a) Chitambar, C.; Matthaues, W.; Antholine, W.; Graff, K.; O'Brien, W., Inhibition of leukemic HL60 cell growth by transferrin-gallium: effects on ribonucleotide reductase and demonstration of drug synergy with hydroxyurea [see comments]. *Blood* **1988**, *72* (6), 1930-1936; (b) Jakupec, M. A.; Galanski, M.; Arion, V. B.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K., Antitumour metal compounds: more than theme and variations. *Dalton Transactions* **2008**, (2), 183-194.
56. Narasimhan, J.; Antholine, W. E.; Chitambar, C. R., Effect of gallium on the tyrosyl radical of the iron-dependent M2 subunit of ribonucleotide reductase. *Biochemical Pharmacology* **1992**, *44* (12), 2403-2408.
57. Chitambar, C. R.; Wereley, J. P.; Matsuyama, S., Gallium-induced cell death in lymphoma: role of transferrin receptor cycling, involvement of Bax and the mitochondria, and effects of proteasome inhibition. *Molecular Cancer Therapeutics* **2006**, *5* (11), 2834-2843.

58. (a) DUDLEY, H. C.; LEVINE, M. D., STUDIES OF THE TOXIC ACTION OF GALLIUM. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1949**, *95* (4), 487-493; (b) Gambino, D.; Fernández, M.; Santos, D.; Etcheverría, G. A.; Piro, O. E.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Tomaz, I.; Marques, F., Searching for gallium bioactive compounds: Gallium(III) complexes of tridentate salicylaldehyde semicarbazone derivatives. *Polyhedron* **2011**, *30* (7), 1360-1366.

59. (a) Lawrence R. Bernstein, T. T., Claire Godfrey, and Bruce Noll, Chemistry and Pharmacokinetics of Gallium Maltolate, a Compound With High Oral Gallium Bioavailability. *Metal-Based Drugs* **2000**, *7* (1), 33-47; (b) CHUA, M.-S.; BERNSTEIN, L. R.; LI, R.; SO, S. K. S., Gallium Maltolate is a Promising Chemotherapeutic Agent for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Research* **2006**, *26* (3A), 1739-1743; (c) Harpstrite, S. E.; Prior, J. L.; Rath, N. P.; Sharma, V., Metalloprobes: Synthesis, characterization, and potency of a novel gallium(III) complex in human epidermal carcinoma cells. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2007**, *101* (10), 1347-1353; (d) Rudnev, A. V.; Foteeva, L. S.; Kowol, C.; Berger, R.; Jakupec, M. A.; Arion, V. B.; Timerbaev, A. R.; Keppler, B. K., Preclinical characterization of anticancer gallium(III) complexes: Solubility, stability, lipophilicity and binding to serum proteins. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2006**, *100* (11), 1819-1826; (e) Mendes, I. C.; Soares, M. A.; dos Santos, R. G.; Pinheiro, C.; Beraldo, H., Gallium(III) complexes of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones: Cytotoxic activity against malignant glioblastoma. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44* (5), 1870-1877; (f) Asadi, M.; Mohammadikish, M.; Mohammadi, K.; Mousavi, P.; Javidnia, K.; Miri, R., Complexation of Group IIIA metals with asymmetric tridentate ligands: Synthesis, characterization, formation constants and cytotoxicity. *Inorganica Chimica Acta* **2009**, *362* (14), 4906-4912.

60. (a) Shakya, R.; Peng, F.; Liu, J.; Heeg, M. J.; Verani, C. N., Synthesis, Structure, and Anticancer Activity of Gallium(III) Complexes with Asymmetric Tridentate Ligands: Growth Inhibition and Apoptosis Induction of Cisplatin-Resistant Neuroblastoma Cells. *Inorganic Chemistry* **2006**, *45* (16), 6263-6268; (b) Silva, F.; Marques, F.; Santos, I. C.; Paulo, A.; Rodrigues, A. S.; Rueff, J.; Santos, I., Synthesis, characterization and cytotoxic activity of gallium(III) complexes anchored by

- tridentate pyrazole-based ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2010**, *104* (5), 523-532.
61. Scovill, J. P.; Klayman, D. L.; Franchino, C. F., 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 4. Complexes with transition metals as antimalarial and antileukemic agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **1982**, *25* (10), 1261-1264.
62. Brockman, R. W.; Thomson, J. R.; Bell, M. J.; Skipper, H. E., Observations on the Antileukemic Activity of Pyridine-2-carboxaldehyde Thiosemicarbazone and Thiocarbohydrazone. *Cancer Research* **1956**, *16* (2), 167-170.
63. Sonawane, D. X. W. S. B. P. P. B., Structural and physical correlations in the biological properties of transition metal heterocyclic thiosemicarbazone and S-alkyldithiocarbazate complexes. *Struct. Bond.* **1991**, *76*, 1-50.
64. (a) Sartorelli, A. C.; Moore, E. C.; Zedeck, M. S.; Agrawal, K. C., Inhibition of ribonucleoside diphosphate reductase by 1-formylisoquinoline thiosemicarbazone and related compounds. *Biochemistry* **1970**, *9* (23), 4492-4498; (b) French, F. A.; Blanz, E. J.; Shaddix, S. C.; Brockman, R. W., .alpha.-(N)-Formylheteroaromatic thiosemicarbazones. Inhibition of tumor-derived ribonucleoside diphosphate reductase and correlation with in vivo antitumor activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **1974**, *17* (2), 172-181.
65. Kowol, C. R.; Berger, R.; Eichinger, R.; Roller, A.; Jakupec, M. A.; Schmidt, P. P.; Arion, V. B.; Keppler, B. K., Gallium(III) and Iron(III) Complexes of α -N-Heterocyclic Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterization, Cytotoxicity, and Interaction with Ribonucleotide Reductase. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50* (6), 1254-1265.
66. Michael Frezza, C. N. V., Di Chen and Q. Ping Dou, The Therapeutic Potential of Gallium-Based Complexes in Anti-Tumor Drug Design. *Letters in Drug Design & Discovery* **2007**, *4*, 311-317.
67. Mohammadi, K.; Thompson, K. H.; Patrick, B. O.; Storr, T.; Martins, C.; Polishchuk, E.; Yuen, V. G.; McNeill, J. H.; Orvig, C., Synthesis and characterization of dual function vanadyl, gallium and indium curcumin complexes for medicinal applications. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2005**, *99* (11), 2217-2225.

68. (a) Saeed Tajbakhsh, K. M., Iman Deilami, Keivan Zandi, Moradali; Fouladvand, E. R. a. G. A., Antibacterial activity of indium curcumin and indium diacetylcurcumin. *African Journal of Biotechnology* **2008**, 7 (21), 3832-3835; (b) Woods, H. J. R. C. S. a. V. E., Antibacterial Effect of Scandium and Indium Complexes of Enterochelin on *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1980**, 18 (1), 63-68.
69. David, S.; Barros, V.; Cruz, C.; Delgado, R., In vitro effect of free and complexed indium(III) against Mycobacterium tuberculosis. *FEMS Microbiology Letters* **2005**, 251 (1), 119-124.
70. Arrowsmith, R. L.; Waghorn, P. A.; Jones, M. W.; Bauman, A.; Brayshaw, S. K.; Hu, Z.; Kociok-Kohn, G.; Mindt, T. L.; Tyrrell, R. M.; Botchway, S. W.; Dilworth, J. R.; Pascu, S. I., Fluorescent gallium and indium bis(thiosemicarbazones) and their radiolabelled analogues: Synthesis, structures and cellular confocal fluorescence imaging investigations. *Dalton Transactions* **2011**, 40 (23), 6238-6252.
71. Durmuş, M.; Nyokong, T., Synthesis, photophysical and photochemical properties of tetra- and octa-substituted gallium and indium phthalocyanines. *Polyhedron* **2007**, 26 (13), 3323-3335.
72. Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S., Corrigendum to "Indium- and Gallium-mediated carbon-carbon bond forming reactions in organic synthesis" [Tetrahedron 60 (2004) 1959]. *Tetrahedron* **2005**, 61 (10), 2725.
73. B.J., S., Copper Indium and Related Materials for Photovoltaic Devices. *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences* **2002**, 2773-117
74. Kushwah, N. P.; Pal, M. K.; Wadawale, A. P.; Jain, V. K., Diorgano-gallium and -indium complexes with salen ligands: Synthesis, characterization, crystal structure and C-C coupling reactions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, 694 (15), 2375-2379.
75. Kagkelari, A.; Bekiari, V.; Stathatos, E.; Papaefstathiou, G. S.; Raptopoulou, C. P.; Zafiroopoulos, T. F.; Lianos, P., Photoluminescence and electroluminescence by gallium(III) complexes of N-salicylidene-o-aminophenol and its derivatives. *Journal of Luminescence* **2009**, 129 (5), 578-583.
76. Solieman, A.; Aegerter, M. A., Modeling of optical and electrical properties of In₂O₃/Sn coatings made by various techniques. *Thin Solid Films* **2006**, 502 (1-2), 205-211.

77. Zhang, Y.; Shen, Y.; Li, Y.; Wang, Y.; Li, Y.; Tao, X.; Xu, H., Synthesis, characterization and luminescence study of dimethyl[2-(arylmethyleneimino)phenolato]gallium complexes. Crystal structure of dimethyl[3,4-dimethoxyphenylmethyleneiminophenolato]gallium. *Inorganica Chimica Acta* **2008**, *361* (8), 2279-2284.
78. Wadas, T. J.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J., Coordinating Radiometals of Copper, Gallium, Indium, Yttrium, and Zirconium for PET and SPECT Imaging of Disease. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (5), 2858-2902.
79. Keiter, J. E. H. E. A. K. R. L., *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. 4th Edition ed.; Harper Collins: New York, 1993; p 964.
80. Mosmann, T., Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods* **1983**, *65* (1-2), 55-63.
81. A.J, R. D., Looby; J.B.Griffiths Use of lactate dehydrogenase release to assess changes in culture viability. *Cytotechnology* **1990**, *3* (3), 301-307.
82. J. F. Kerr; A. H. Wyllie; Currie, A. R., Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British Journal of Cancer* **1972**, *26* (4), 239-257.
83. Breit, S. B. a. S. N., Variables in the isolation and culture of human monocytes that are of particular relevance to studies of HIV. *Journal of Leukocyte Biology* **1994**, *56*, 236-240.
84. Neves, A.; Erthal, S. M. D.; Drago, V.; Griesar, K.; Haase, W., A new N,O-donor binucleating ligand and its first iron(III) complex as a model for the purple acid phosphatases. *Inorganica Chimica Acta* **1992**, *197* (2), 121-124.
85. Matouzenko, G. S.; Bousseksou, A.; Lecocq, S.; van Koningsbruggen, P. J.; Perrin, M.; Kahn, O.; Collet, A., Spin Transition in [Fe(DPEA)(NCS)₂], a Compound with the New Tetradentate Ligand (2-Aminoethyl)bis(2-pyridylmethyl)amine (DPEA): Crystal Structure, Magnetic Properties, and Mössbauer Spectroscopy. *Inorganic Chemistry* **1997**, *36* (14), 2975-2981.
86. Yamanaka, S.; Ōkawa, H.; Motoda, K.-i.; Yonemura, M.; Fenton, D. E.; Ebadi, M.; Lever, A. B. P., Tetracopper Assembly Complexes Comprised of One Dimetallic Core and Two Monometallic Auxiliaries: Intramolecular Electron-Transfer Relevant to Multicopper Oxidases. *Inorganic Chemistry* **1999**, *38* (8), 1825-1830.

87. Klenke, B.; Gilbert, I. H., Nitrile Reduction in the Presence of Boc-Protected Amino Groups by Catalytic Hydrogenation over Palladium-Activated Raney-Nickel. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66* (7), 2480-2483.
88. A.THOER; M. DENIS, M. D. a. A. G., The Reimer-Tiemann reaction in slightly hydrated solid-liquid medium: a new method for the synthesis of formyl and diformyl phenols. *Synthetic Communications* **1988**, *18*, 2095-2101.
89. Liang, H.-C.; Karlin, K. D.; Dyson, R.; Kaderli, S.; Jung, B.; Zuberbühler, A. D., Dioxygen-Binding Kinetics and Thermodynamics of a Series of Dicopper(I) Complexes with Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]amine Tridendate Chelators Forming Side-On Peroxo-Bridged Dicopper(II) Adducts. *Inorganic Chemistry* **2000**, *39* (26), 5884-5894.
90. Neves, A.; Erthal, S. M. D.; Vencato, I.; Ceccato, A. S.; Mascarenhas, Y. P.; Nascimento, O. R.; Horner, M.; Batista, A. A., Synthesis, crystal structure, electrochemical, and spectroelectrochemical properties of the new manganese(III) complex [MnIII(BBPEN)][PF₆] [H₂BBPEN = N,N'-bis(2-hydroxybenzyl)-N,N'-bis(2-methylpyridyl)ethylenediamine]. *Inorganic Chemistry* **1992**, *31* (23), 4749-4755.
91. Brinksma, J.; Rispens, M. T.; Hage, R.; Feringa, B. L., New manganese catalysts for alcohol oxidation. *Inorganica Chimica Acta* **2002**, *337* (0), 75-82.
92. Hureau, C.; Anxolabéhère-Mallart, E.; Blondin, G.; Rivière, E.; Nierlich, M., Synthesis, Structure and Characterisation of a New Trinuclear Di- μ -phenolato- μ -carboxylato MnIIIMnIIMnIII Complex with a Bulky Pentadentate Ligand: Chemical Access to Mononuclear MnIV-OH Entities. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2005**, *2005* (23), 4808-4817.
93. Thoer, A.; Denis, G.; Delmas, M.; Gaset, A., The Reimer-Tiemann Reaction in Slightly Hydrated Solid-liquid Medium: A New Method for the Synthesis of Formyl and Diformyl Phenols. *Synthetic Communications* **1988**, *18* (16-17), 2095-2101.
94. SILVERSTEIN, R. M., BASSLER, G. C., MORRILL, T. C., Traduzido por *Identificação Espectrofotométrica de Compostos Orgânicos*. 5 ed.; 1994; p 387.
95. Bellamy, L. J., *The infra-red spectra of complex molecules*. . 3a Edição ed.; London Chapman and Hall: 1980; Vol. 1.

96. NAKAMOTO, K., *Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry*. 3. Ed ed.; 1978; p 424.
97. Farrugia, L. J., ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography* **1997**, *30* (5-1), 565-565.
98. Takashi YoxoYaMa, N. E. a. M. Z., Crystal Structure of 2-(2-Pyridyl)-1,3-bis(2-pyridylmethyl)tetrahydropyrimidine. *ANALYTICAL SCIENCES* **1995**, *11*, 875-876.
99. Pearson, R. G., Absolute electronegativity and hardness: application to inorganic chemistry. *Inorganic Chemistry* **1988**, *27* (4), 734-740.
100. (a) Bortoluzzi, A. J. NOVOS COMPOSTOS DE Ga(III) E In(III) COM RELEVÂNCIA RADIOFARMACÊUTICA. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2001; (b) Wong, E.; Liu, S.; Rettig, S.; Orvig, C., Gallium and Indium Complexes of Hexadentate Ligands Containing Pendant Pyridyl and Phenolate Groups. *Inorganic Chemistry* **1995**, *34* (11), 3057-3064.
101. (a) Bollinger, J. E.; Mague, J. T.; Oconnor, C. J.; Banks, W. A.; Roundhill, D. M., Lipophilic hexadentate gallium, indium and iron complexes of new phenolate-derivatized cyclohexanetriamines as potential in vivo metal-transfer reagents. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **1995**, (10), 1677-1688; (b) Wong, E.; Liu, S.; Luegger, T.; Hahn, F. E.; Orvig, C., Hexadentate N4O2 Amine Phenol Complexes of Gallium and Indium. *Inorganic Chemistry* **1995**, *34* (1), 93-101.
102. Geary, W. J., The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **1971**, *7* (1), 81-122.
103. Harris, W. R.; Messori, L., A comparative study of aluminum(III), gallium(III), indium(III), and thallium(III) binding to human serum transferrin. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, *228* (2), 237-262.
104. (a) Da Luz, D.; Franco, C. V.; Vencato, I.; Neves, A.; Mascarenhas, Y. P., Electrochemical Investigation of Transition—Metal Complexes of the Ligand Tetrakis(2-Pyridylmethyl)-Ethylenediamine (Tpen). Crystal Structure of [Ni(tpen)](ClO₄)₂·2/3H₂O. *Journal of Coordination Chemistry*

1992, *26* (4), 269-283; (b) Zang, Y.; Kim, J.; Dong, Y.; Wilkinson, E. C.; Appelman, E. H.; Que, L., Models for Nonheme Iron Intermediates: Structural Basis for Tuning the Spin States of Fe(TPA) Complexes. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (18), 4197-4205; (c) Mialane, P.; Nivorojkine, A.; Pratviel, G.; Azéma, L.; Slany, M.; Godde, F.; Simaan, A.; Banse, F.; Kargar-Grisel, T.; Bouchoux, G.; Sainton, J.; Horner, O.; Guilhem, J.; Tchertanova, L.; Meunier, B.; Girerd, J.-J., Structures of Fe(II) Complexes with N,N,N'-Tris(2-pyridylmethyl)ethane-1,2-diamine Type Ligands. Bleomycin-like DNA Cleavage and Enhancement by an Alkylammonium Substituent on the N' Atom of the Ligand. *Inorganic Chemistry* **1999**, *38* (6), 1085-1092.

105. Fink, S. L.; Cookson, B. T., Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells. *Infection and Immunity* **2005**, *73* (4), 1907-1916.