

COORDENAÇÃO DE METAIS A ANTIBIÓTICOS COMO UMA ESTRATÉGIA DE COMBATE À RESISTÊNCIA BACTERIANA

Diego Pessoa Rocha, Gabriel Ferreira Pinto, Reinaldo Ruggiero, Carlos Alberto de Oliveira e Wendell Guerra*

Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Campus Santa Mônica, Bl. 1D, 38400-902 Uberlândia – MG, Brasil

Ana Paula Soares Fontes e Tatiane Teixeira Tavares

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Martelos, 36036-900 Juiz de Fora – MG, Brasil

Ivana Marques Marzano e Elene Cristina Pereira-Maia

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Campus Pampulha, 31270-901 Belo Horizonte – MG, Brasil

Recebido em 12/1/10; aceito em 2/8/10; publicado na web em 16/11/10

COORDINATION OF METALS TO ANTIBIOTICS AS A STRATEGY TO COMBAT BACTERIAL RESISTANCE. Antibiotic resistance has been growing at an alarming rate and consequently the arsenal of effective antibiotics against Gram-negative and Gram-positive bacteria has dropped dramatically. In this sense there is a strong need to produce new substances that not only have good spectrum of activity, but having new mechanisms of action. In this regard, this paper emphasizes the coordination of metals to antibiotics as a strategy for reversing antibiotic resistance and production of new drugs, with a special focus on quinolones, fluoroquinolones, sulfonamides and tetracyclines.

Keywords: antibiotics; metal-based drugs; bacterial resistance.

INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos representa um dos mais importantes marcos da medicina moderna. A introdução das sulfonamidas em 1930 e da penicilina na década posterior provocaram um grande avanço no tratamento de doenças infecciosas, causando uma drástica diminuição nas taxas de mortalidade e uma enorme sensação de bem-estar.¹ O sucesso dos primeiros antibióticos na cura de doenças até então consideradas letais acarretou uma intensa busca por novas drogas. De fato, as décadas de 40, 50 e 60 do século passado foram marcadas pela imensa quantidade de antibióticos produzidos e rapidamente incorporados às práticas clínicas.² No entanto, nas décadas posteriores houve um declínio na produção destes compostos. Entre o lançamento das quinolonas em 1962 até a aprovação das oxazolidinonas em 2000, houve pouca inovação no que se refere à introdução de novas classes de antibióticos de uso clínico bem-sucedido.²

Quando um antibiótico é descoberto e introduzido no mercado, sua utilidade clínica começa a diminuir até um ponto em que há um aumento na restrição de seu uso. Esta restrição é provocada pelo surgimento de cepas resistentes. As bactérias surgiram na terra há bilhões de anos e para sobreviver desenvolveram mecanismos de resistência aos antibióticos que são encontrados livres na natureza.³ Portanto, não é surpreendente o fato de que muitos antibióticos lançados nas últimas décadas, que são em sua ampla maioria de origem natural ou semissintética, terem utilidade limitada na época de sua descoberta e em pouco tempo se tornarem obsoletos.³ Outro fator que contribui muito para tornar um antibiótico menos eficiente é a sua utilização indiscriminada e incorreta, o que vem a favorecer o surgimento de micro-organismos resistentes. Atualmente, algumas classes de micro-organismos representam extrema preocupação para a saúde pública. Dentre os que mais provocam mortes no mundo estão o *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (MRSA), *Staphylococcus*

aureus vancomicina-resistente (VRSa), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, que são bactérias resistentes a múltiplas drogas. Os processos infecciosos causados por estas classes de micro-organismos geralmente estão associados com alta letalidade e altos custos de tratamento.^{3,4}

Como consequência desta resistência intrínseca ou adquirida, uma guerra que parecia vencida tem se transformado numa enorme dor de cabeça. A rápida evolução da resistência aos antibióticos tem diminuído drasticamente o arsenal de drogas disponíveis. Portanto, uma busca contínua por novos fármacos tem de ser realizada para repor o arsenal que foi perdido, principalmente contra as bactérias Gram-negativas (uma maneira de se distinguir as bactérias, quando vistas ao microscópio, baseia-se na acumulação de corantes. O método de coloração mais empregado, método de Gram, foi desenvolvido por H. Gram e classifica as bactérias em Gram-positivas e Gram-negativas. As Gram-negativas adquirem uma cor avermelhada enquanto as Gram-positivas uma cor arroxeada, devido a diferenças na constituição de suas paredes celulares. As bactérias Gram-negativas possuem uma membrana externa a mais, constituída de lipopolissacarídeos, que a tornam impermeáveis a um corante violeta usado neste método).⁴⁻⁶ O fenômeno da resistência é, de fato, algo muito preocupante uma vez que existem cepas resistentes a quase todos os agentes conhecidos atualmente e, neste sentido, há uma forte necessidade de se produzir novas substâncias que não só tenham bom espectro de atividade, mas que possuam novos mecanismos de ação.⁴ Apesar da clara necessidade de desenvolvimento de novas drogas antibacterianas, muitos laboratórios farmacêuticos têm optado por reduzir ou cessar suas atividades de pesquisa e desenvolvimento neste campo de estudo,⁵⁻⁹ embora o mercado mundial de fármacos utilizados no combate a doenças infecciosas seja da ordem de 70 bilhões de dólares.³

Com relação às estratégias utilizadas para contornar o mecanismo da resistência, várias abordagens têm sido empregadas,^{10,11} porém, iremos apenas relatar a coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de reversão da resistência e como uma plataforma para

*e-mail: wg@iqfu.ufu.br

a produção de novos fármacos. Nos últimos anos, vários grupos de pesquisa têm demonstrado que complexos metálicos contendo antibióticos são frequentemente mais ativos que a droga livre e, em alguns casos, os complexos possuem mais propriedades terapêuticas do que o antibiótico não coordenado. Considerando as limitações de espaço e a extensão do tema, faremos uma brevíssima revisão sobre metais como agentes terapêuticos e, em seguida, focalizaremos a complexação de metais aos antibióticos sulfonamidas, tetraciclina, quinolonas e fluorquinolonas. Outros casos relevantes também serão abordados.

METAIS NA MEDICINA E O SUCESSO DE DROGAS À BASE DE BISMUTO NA ERRADICAÇÃO DO *Helicobacter pylori*

As atividades exercidas por íons metálicos nos meios biológicos têm estimulado a pesquisa e o desenvolvimento de compostos inorgânicos como agentes terapêuticos. O envolvimento destes compostos na medicina, principalmente aqueles contendo metais de transição, foi muito limitado até 1965, quando houve a clássica demonstração da atividade antitumoral do complexo denominado cisplatina, $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$, por Rosenberg e colaboradores.¹² A cisplatina, que até o momento é o principal fármaco à base de platina, é extensamente utilizada nos casos envolvendo câncer de ovário e testículo, sendo que nos casos de câncer de testículo, o índice de cura chega a 90%. Devido ao sucesso dos compostos de platina no tratamento do câncer, muitos pesquisadores têm direcionado esforços no sentido de desenvolver novas drogas à base de metais e, como consequência, atualmente há vários compostos inorgânicos sendo utilizados na clínica médica, dentre os quais podemos citar os complexos de ouro, empregados no tratamento da artrite reumatoide; o nitroprussiato de sódio, um complexo de ferro(III) eficaz no tratamento da hipertensão; o carbonato de lítio, que tem ação antidepressiva; a sulfadiazina de prata, que previne e trata infecções em pacientes queimados e os compostos de bismuto utilizados na erradicação do *Helicobacter pylori*.¹²⁻¹⁴ Outros exemplos importantes são os complexos de gadolínio(III), utilizados como agentes de contraste em ressonância magnética e os de tecnécio-99, usados na obtenção de imagens cardiovasculares.^{12,15} Além dos complexos citados, amplamente empregados nas práticas clínicas, há uma variedade de complexos inorgânicos sendo investigados, entre os quais se destacam os de rutênio, gálio, vanádio e paládio.¹³

Com relação à utilidade do bismuto na clínica médica, úlceras induzidas pela bactéria Gram-negativa *Helicobacter pylori* é uma das infecções mais comuns em humanos, afetando cerca de 80% da população em países subdesenvolvidos.¹⁶ O tratamento consiste na erradicação da bactéria e, neste aspecto, diversas associações farmacêuticas contendo os complexos citrato de bismuto coloidal (De-nol®), subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol®) e citrato de bismuto ranitidina (Pylorid®) não apenas são utilizadas no tratamento de úlceras pépticas, mas também nos casos de diarreia, dispepsia e outras desordens gastrointestinais.¹⁷ A eficácia destes fármacos é atribuída à sua ação bactericida contra o *H. pylori*.^{17,18} Além das aplicações mencionadas, vale a pena ressaltar que compostos à base de bismuto são também utilizados em outras situações, como no tratamento de sífilis e câncer.¹⁷ Quanto ao desenvolvimento de novas drogas, recentemente, um medicamento composto contendo citrato de bismuto coloidal e os antibióticos metronidazol e tetraciclina foi aprovado pela FDA para tratamento e erradicação do *H. pylori*.¹⁸ Complexos de bismuto são drogas consideradas seguras, tendo como efeitos colaterais mais comuns a disfunção neurológica e a nefrotoxicidade em consequência da superdosagem. Os efeitos tóxicos provocados pelo bismuto são reversíveis ao longo de algumas semanas ou meses, quando a ingestão de bismuto é interrompida.¹⁹

A coordenação de metais a fármacos representa um potencial considerável para aumentar o arsenal de drogas disponíveis para tratamento de uma série de enfermidades. A interação entre um íon

metálico e um ligante nos dá a possibilidade de obter compostos com ampla variedade de números de coordenação, estados de oxidação e geometrias. Além disso, as características intrínsecas ao íon metálico, adicionadas aos aspectos cinéticos e termodinâmicos do composto obtido, nos permitem obter estruturas moleculares que possuem um amplo espectro de reatividade e isto deve ser bem explorado.¹⁴ Contudo, desenvolver metalodrogas (*metal-based drugs*) ou fármacos em geral não é uma estratégia fácil. No caso específico de compostos inorgânicos, a bioacumulação do íon metálico pode causar efeitos colaterais severos e, portanto, aspectos farmacológicos e fisiológicos devem ser investigados *in vivo* utilizando modelos animais que comprovem a eficácia e segurança do composto antes da liberação do fármaco para testes clínicos em humanos.¹⁵ No entanto, vale lembrar que drogas à base de bismuto são relativamente seguras e que o medicamento Fosrenol™ (Ln_2CO_3), que é utilizado no tratamento de pacientes que sofrem de falência renal crônica, também é considerado uma droga segura, simples e eficaz.¹³

COORDENAÇÃO DE METAIS A TETRACICLINAS

Tetraciclina constitui uma classe de antibióticos de amplo espectro de atividade contra numerosos organismos patogênicos, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como organismos atípicos e protozoários parasitas.²⁰ Além disso, tetraciclina são drogas relativamente baratas, de pouca toxicidade e que podem ser administradas tanto por via oral quanto por via intravenosa. Este conjunto de vantagens fez com que durante anos as tetraciclina fossem uma das classes de antibióticos mais usados no mundo.²⁰

Apesar de tetraciclina ainda serem empregadas, sua utilidade clínica tem sido restringida devido ao aparecimento de resistência em um grupo variado de bactérias.²¹ Até mesmo a tigeciclina, lançada recentemente, tem apresentado resistência em *Proteae* e em *Pseudomonas aeruginosa* e, por isso, esta droga não é recomendada para tratar infecções causadas por estas linhagens de bactérias.⁴ Em relação às tetraciclina, há pelos menos dois mecanismos de resistência completamente não relacionados, e superar estes mecanismos de resistência, através de modificações químicas no sentido de restaurar seu potencial farmacológico é altamente desafiador.²⁰

Com relação à estrutura química, tetraciclina são moléculas que possuem vários grupos doadores (N, O) e por isso são bons agentes complexantes²² e, como consequência, a farmacocinética, a biodisponibilidade e suas atividades farmacológicas são fortemente afetadas pela coordenação a metais nos meios biológicos. No plasma sanguíneo, a droga é transportada como complexo de cálcio²³ e, uma vez dentro das células da bactéria, um complexo de magnésio liga-se ao ribossomo. Neste aspecto, sabe-se que a ligação do complexo de magnésio ao ribossomo inibe a síntese proteica, desencadeando o efeito bacteriostático das tetraciclina.²⁴

Com o objetivo de contornar o problema da resistência adquirida ou intrínseca às tetraciclina ou simplesmente obter compostos com outras propriedades farmacológicas, pesquisadores têm coordenado metais de transição a estas moléculas. Neste contexto, alguns de nós temos preparado complexos de paládio(II), onde o íon Pd(II) está coordenado à tetraciclina (I) ou à doxiciclina (II), Figura 1. Em comparação com as tetraciclina, seus correspondentes compostos de coordenação apresentaram maior atividade antibacteriana contra a linhagem resistente (*Escherichia coli* HB101/pBR322).²⁵ Como pode ser visto na Tabela 1, o resultado obtido mais importante é que a coordenação do paládio à tetraciclina melhora significativamente a atividade do antibiótico na linhagem resistente. O complexo de paládio coordenado à tetraciclina é dezesseis vezes mais potente do que a droga livre.²⁵ A coordenação do paládio à doxiciclina também aumenta a atividade na linhagem resistente, sendo o complexo duas

vezes mais potente que a droga livre. Na linhagem sensível *E. coli* HB 101, os valores de MIC foram os mesmos, tanto para os ligantes quanto para os complexos.

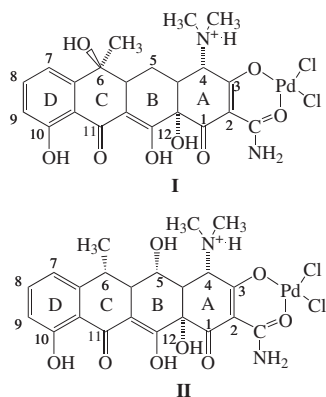


Figura 1. Estruturas propostas para os complexos de paládio coordenado à tetraciclina (I) e à doxiciclina (II)

Tabela 1. MIC (μM) dos antibióticos tetraciclina (TC), doxiciclina (DOX) e dos complexos de paládio(II) coordenados à tetraciclina (I) e doxiciclina (II)

Linhagem	TC	I	DOX	II
HB101	2,08	2,08	2,08	2,08
HB101/pBR322	266,20	16,60	66,50	33,30

Em outros trabalhos, mostramos que a coordenação da platina à tetraciclina aumenta a atividade em seis vezes, quando comparada à da tetraciclina na linhagem resistente *E. coli* HB101/pBR322²² e que o composto com platina da doxiciclina é duas vezes mais ativo que o fármaco livre.²⁶ Estes resultados são importantes devido à crescente resistência apresentada a estas drogas, sendo que esta resistência tem sido o maior obstáculo para a continuidade de seu uso clínico. O modo com que os complexos ativos na linhagem resistente *E. coli* HB101/pBR322 conseguem driblar os mecanismos de resistência às tetraciclina ainda não é claro. No entanto, pode-se especular que a proteína Tet A(B), presente nesta linhagem resistente e que é responsável por um efluxo do antibiótico, não consegue transportar a droga complexada para fora da célula. Karthikeyan *et al.*²⁷ sintetizaram uma série de complexos contendo tetraciclina, Figura 2, do tipo $[\text{Ln}(\text{TC})\text{Cl}_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, sendo Ln = lantânio, praseodímio, neodímio, samário, gadolínio, térbio, disprósio e ítrio e TC = tetraciclina. Os complexos e o ligante foram testados *in vitro* contra as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Os resultados obtidos mostraram que os complexos são mais ativos contra a linhagem Gram-positiva *S. aureus* se comparados à tetraciclina. No entanto, a tetraciclina é mais ativa que os compostos de coordenação na linhagem Gram-negativa *E. coli*. Complexos de ferro(III) e cobalto(II) do tipo $[\text{ML}_1\text{L}_2]\text{Cl}_n$, sendo L_1 o antibiótico oxitetraciclina e L_2 o antibiótico ampicilina ou cloranfenicol, foram obtidos por Ogunniran *et al.*²⁸ e investigados quanto à atividade antibacteriana nas cepas *S. aureus*, *E. coli* e *K. pneumoniae*. Os resultados obtidos revelaram que há uma melhora significativa na atividade antibacteriana dos complexos, sendo, em geral, duas vezes mais ativos, se comparados às drogas livres.

Encontrar novos agentes que não são reconhecidos pelos mecanismos de resistência às tetraciclina, além de ser extremamente desafiador, é muito importante devido à crescente emergência da resistência, não só às tetraciclina, como também a outras classes de antibióticos. A coordenação de íons metálicos a antibióticos tem sido utilizada não apenas como um mecanismo de reversão da resistência,

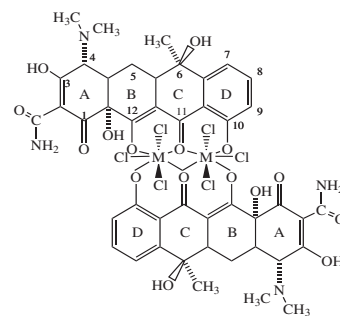


Figura 2. Complexos metálicos contendo tetraciclina. M = lantânio, praseodímio, neodímio, samário, gadolínio, térbio, disprósio e ítrio

mas também como uma estratégia para o desenvolvimento de novas drogas, principalmente aquelas com atividade antitumoral. A hipótese de utilizar complexos contendo tetraciclina na quimioterapia do câncer é reforçada pelo estudo teórico realizado recentemente por Dos Santos *et al.*,²⁹ no qual mostraram que a reatividade do complexo de platina coordenado à anidrotetraciclina, $[\text{PtCl}_2(\text{AHTC})]$, frente a diversos nucleófilos é similar à da cisplatina. Os complexos de paládio e platina coordenados à tetraciclina e doxiciclina foram também avaliados quanto aos efeitos citotóxicos em células de leucemia mieloide crônica. O efeito dos compostos sobre a viabilidade de macrófagos também foi investigado. Os resultados obtidos (Tabela 2) revelaram que o complexo de paládio(II) coordenado à doxiciclina (II) é mais eficaz do que o complexo contendo a tetraciclina (I) em inibir o crescimento de células K562. Neste trabalho, foi demonstrado que ambos os compostos são mais ativos que os ligantes livres e que o efeito citotóxico nas células cancerosas é maior do que o efeito em macrófagos.³⁰ O complexo de platina(II) da doxiciclina (III) é aproximadamente três vezes mais potente que a droga livre e o da tetraciclina (IV) é aproximadamente seis vezes mais potente que o fármaco não coordenado. Nesse trabalho, também se propôs que a maior atividade do complexo da doxiciclina se deve ao seu maior caráter lipofílico e que as interações das tetraciclina com o DNA são muito fracas se comparadas às interações dos complexos. Este aumento na afinidade dos complexos frente ao DNA sugere que o mecanismo do efeito citotóxico deve envolver interações com o DNA.³¹

Tabela 2. Valores de IC_{50} para os complexos de paládio I e II e para os complexos de platina III e IV

Composto	IC_{50} (μM)
DOX	17,70
TC	52,37
I	34,54
II	14,14
III	6,30
IV	9,39

É interessante comentar que tetraciclina possuem uma série de propriedades não antibióticas e há vários estudos sendo conduzidos no sentido de se usar tetraciclina no tratamento de doenças não infecciosas, tais como artrite reumatoide e câncer.³²⁻³⁷ Curiosamente, apesar de tetraciclina serem bons agentes complexantes, não há na literatura relatos de complexos destes ligantes com alguns metais considerados importantes do ponto de vista farmacológico, como exemplo, ouro, bismuto e prata.³⁸ Com relação às propriedades bio-

lógicas exibidas pelos complexos metálicos contendo tetraciclina, as pesquisas indicam que estes compostos são bons pontos de partida no que se refere ao desenvolvimento de novos agentes antitumorais e antimicrobianos.

COORDENAÇÃO DE METAIS A SULFONAMIDAS

Sulfonamidas foram os primeiros antibióticos de origem sintética a serem utilizados na clínica médica contra diversas infecções bacterianas. A descoberta da atividade antibacteriana da sulfanilamida em 1935 impulsionou a síntese de novas sulfas, chegando a serem reportados mais de 5000 compostos por volta de 1945. Nessa época, o desenvolvimento de novos derivados ficou a cargo dos químicos orgânicos. A sulfapiridina foi o primeiro sucesso de sulfas de segunda geração, seguido pelo sulfatiazol, ambos muito utilizados para tratar pneumonia no final da década de 1930.³⁹ Mais recentemente, compostos de coordenação contendo sulfonamidas como ligantes têm atraído a atenção, devido ao fato de que muitos deles têm demonstrado maior atividade antibacteriana do que as drogas livres. Além disso, existe no mercado um complexo de prata contendo a sulfadiazina, que é muito utilizado em pacientes queimados para evitar e tratar infecções. Este fármaco de uso tópico, Figura 3, estrutura V, combina em um só composto as propriedades antibacterianas do íon prata e da sulfadiazina. Como resultado, este composto possui amplo espectro de atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo muito eficiente contra *Pseudomonas aeruginosa*, que é um dos principais responsáveis por infecções decorrentes de queimaduras.⁴⁰ É interessante comentar que sais de prata foram utilizados durante séculos como agentes antimicrobianos e que o uso destes compostos diminuiu muito quando os antibióticos foram introduzidos nas práticas médicas. Porém, eles se mantiveram como um dos agentes mais populares para tratar infecções, especialmente em pacientes queimados. Em virtude do aumento de casos envolvendo resistência aos antibióticos, os compostos de prata, em especial o da sulfadiazina, vêm ganhando espaço.⁴⁰

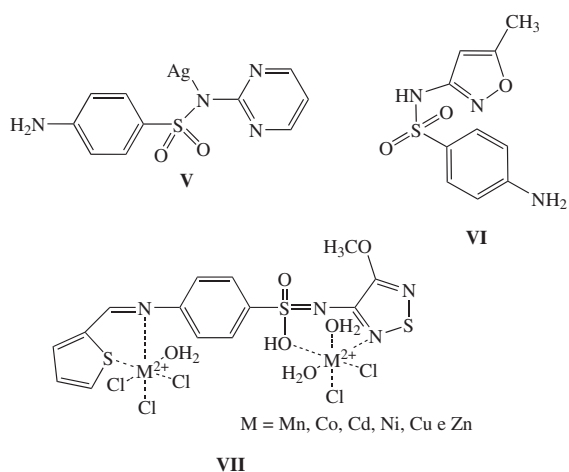


Figura 3. Estruturas de sulfadiazina de prata (V), sulfametoxazol (VI) e de complexos metálicos contendo sulfanilamida (VII)

O uso da prata contendo sulfadiazina na medicina moderna justifica a busca por novos agentes antibacterianos contendo metais coordenados a sulfonamidas e, desta forma, vários complexos têm sido investigados. Anaconda *et al.*⁴¹ sintetizaram um complexo ternário de Cu(II) coordenado ao sulfatiazol e à cefepima, um antibiótico da classe das cefalosporinas. O composto obtido, [Cu(cefepima)(sulfatiazol)Cl], foi mais ativo que o fármaco cefepi-

ma nas linhagens *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Curiosamente, nesse mesmo trabalho, foi observado que a substituição do ligante cefepima por outros antibióticos da mesma classe acarreta a perda da atividade antibacteriana. Segundo os autores, a perda de atividade é provavelmente devida a mudanças nos efeitos estéricos, eletrônicos e farmacocinéticos. Complexos metálicos de ouro(I) e prata(I) contendo o sulfametoxazol, Figura 3, estrutura VI, foram avaliados contra *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*. Como pode ser visto na Tabela 3, o complexo de ouro(I) foi no mínimo 256 vezes mais ativo do que uma mistura 5:1 contendo o sulfametoxazol e o antibiótico trimetoprina na linhagem *S. aureus* e 64 vezes mais ativo quando comparado ao sulfametoxazol na linhagem *E. coli*. O complexo de prata(I) é 4 vezes mais ativo do que o fármaco livre em ambas as linhagens. Ambos os compostos metálicos são mais ativos que o sulfametoxazol na linhagem *P. aeruginosa*, sendo que o complexo de prata é 32 vezes mais ativo.⁴²

Tabela 3. MIC ($\mu\text{g mL}^{-1}$) do sulfametoxazol (SFX) e de seus complexos de ouro e prata

Composto	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)
Sulfametoxazol (SFX)	512	>512	512
[Ag(SFX-1H ⁺)] _n	64	64	16
[Ph ₃ PAu(SFX-1H ⁺)]	8	2*	256

*Em comparação com a mistura SFX/trimetoprina (5:1). Todos os outros resultados estão apenas comparados com o sulfametoxazol.

Complexos de Co(II), Cu(II), Ni(II) e Zn(II) contendo sulfonamidas foram sintetizados por Chohan *et al.*⁴³ e avaliados contra diversas linhagens, incluindo *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Os compostos de coordenação exibiram atividade antibacteriana moderada se comparados aos ligantes, no entanto, apresentaram boa atividade antifúngica contra diversas linhagens incluindo *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Microsporium canis* e *Trichophyton mentagrophytes*. Outros complexos similares também foram obtidos e os resultados mostraram que os compostos metálicos possuem boa atividade antibacteriana e antifúngica.^{44,45} Complexos de Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) e Cd(II) contendo um derivado de sulfanilamida, Figura 3, estrutura VII, exibiram amplo espectro de atividade antibacteriana e antifúngica, se comparados à droga livre e ao antibiótico cloranfenicol.⁴⁵ Estudos biológicos comparativos envolvendo compostos de cobre contendo sulfonamidas heterocíclicas do tipo [Cu(L)₂].H₂O e [Cu(L)₂(H₂O)₄].nH₂O foram realizados. Os compostos de coordenação contendo anéis heterocíclicos de 5 membros foram mais ativos que as sulfonamidas livres, enquanto os complexos com pirimidina, piridina e piridazina (anéis de 6 membros) apresentaram atividade igual ou menor. O resultado mais relevante é que o complexo de cobre, [Cu(sulfametoxazol)₂(H₂O)₄] · 3H₂O, é quatro vezes mais ativo que a droga de origem nas linhagens *S. aureus* ATCC 29213 (MIC = 4 $\mu\text{g/mL}$) e *E. coli* ATCC 25922 (MIC = 32 $\mu\text{g/mL}$).⁴⁶ Os autores propuseram que a maior atividade do composto de coordenação deve estar relacionada à sua maior lipofilia em relação às sulfonamidas livres.

Estes resultados são importantes e demonstram claramente que a coordenação de metais aos antibióticos sulfonamidas pode levar à descoberta de novos agentes anti-infecciosos. A coordenação de metais às sulfonamidas deve ser bem explorada, pois existe a possibilidade de desenvolvimento de novos fármacos, principalmente os de uso tópico, como no caso do íon prata coordenado à sulfadiazina.

COORDENAÇÃO DE METAIS A QUINOLONAS E FLUORQUINOLONAS

O ácido nalidíxico foi a primeira quinolona a apresentar atividade antibacteriana, tendo sido sintetizada e patenteada por Lescher e colaboradores,⁴⁷ em 1962. Iniciada a utilização desta molécula na clínica, houve um rápido desenvolvimento de resistência das bactérias a este composto.⁴⁸ Esta substância e a cinoxacina são da primeira geração de quinolonas.

As fluorquinolonas constituem a terceira geração de quinolonas, sendo uma importante classe de agentes antimicrobianos sintéticos que apresentam grande espectro de atividade.^{49,50} Estes antibióticos são usados no tratamento de uma grande variedade de infecções, especialmente as infecções do trato urinário e respiratórias, sendo empregadas também no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, infecções ósseo-articulares, febre tifoide, dentre outras. As fluorquinolonas têm sido utilizadas com sucesso ainda no combate à tuberculose, nos casos em que há resistência aos fármacos usados tradicionalmente. Seu mecanismo de ação envolve a interação com duas importantes enzimas bacterianas, a DNA girase (topoisomerase II) e a topoisomerase IV.

A norfloxacinina foi patenteada em 1978, sendo que, após sua descoberta, inúmeras fluorquinolonas foram sintetizadas e avaliadas. Dentre elas, pode-se citar a ciprofloxacina, a ofloxacina, a levofloxacina, a esparfloxacina e a gatifloxacina (Figura 4), as quais possuem um amplo espectro de atividade contra vários micro-organismos patogênicos, em seres humanos e animais, resistentes aos aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclina e outros antibióticos.

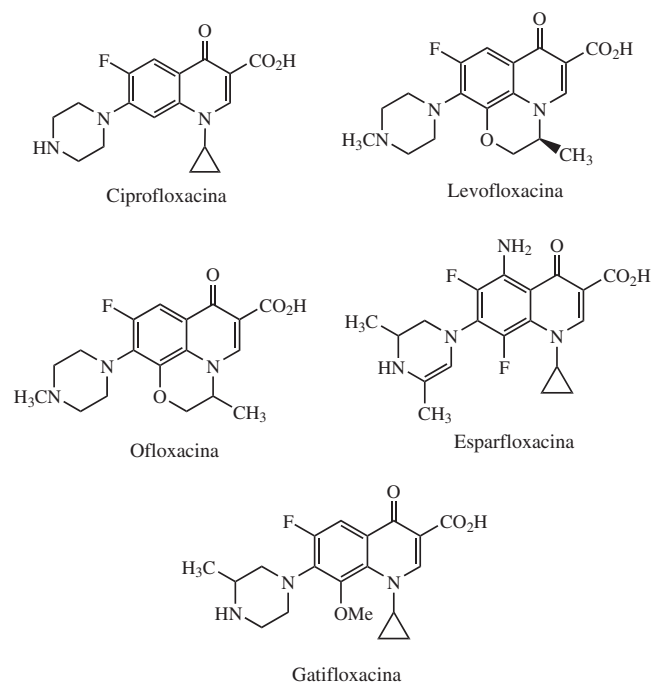


Figura 4. Estruturas de algumas fluorquinolonas

Além da atividade antibacteriana, estudos têm identificado que algumas fluorquinolonas inibem a enzima mammalia topoisomerase-II e, assim, estas moléculas estão sendo utilizadas no desenvolvimento de drogas anticâncer e anti-HIV.⁵¹⁻⁵³

A investigação da coordenação das quinolonas aos íons metálicos tem sido objeto de inúmeros trabalhos, envolvendo diversos aspectos que vão desde o entendimento das estruturas químicas,

a participação de íons metálicos no seu modo de ação, além de estudos das propriedades biológicas apresentadas pelos complexos metálicos.^{54,55}

Alguns trabalhos apontam que o íon Mg(II) pode estar envolvido no modo de ação das fluorquinolonas, tendo importante papel na ligação destas substâncias ao complexo DNA-girase.⁵⁶⁻⁵⁸ Porém, há outros que relatam que as fluorquinolonas perderiam atividade no organismo na presença do íon Mg(II), dentre outros.^{59,60}

Como já mencionado, a coordenação de íons metálicos a moléculas que por si mesmas apresentam atividade antimicrobiana pode ser utilizada como uma importante estratégia para aumentar sua eficácia, inclusive em cepas resistentes. As quinolonas mostram-se bastante promissoras neste aspecto, já que têm grande afinidade pelos íons metálicos formando complexos estáveis.

Segundo relatos encontrados na literatura, alguns aspectos, como a natureza do ligante e sua capacidade em formar quelato com o metal, favorecem a atividade antimicrobiana de complexos metálicos. Os complexos catiônicos e os dinucleares seriam também mais eficazes. Além disto, a natureza do contra-íon parece interferir na atividade biológica de complexos.^{54,61,62}

Na grande maioria dos complexos relatados, as fluorquinolonas se coordenam aos íons metálicos como um ligante bidentado, através dos átomos de oxigênio do grupo carboxila e da carbonila do anel.^{54,55} Foram encontradas algumas exceções que envolvem o átomo de nitrogênio terminal da piperazina, como nos complexos de prata com pefloxacina⁶³ e de zinco com norfloxacinina.⁶⁴

Alguns de nós relatamos recentemente a formação de complexos de platina(II) com ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, esparfloxacina e gatifloxacina, nos quais as moléculas de fluorquinolonas se coordenam através dos átomos de nitrogênio do anel piperazínico.⁶⁵ Sintetizamos também complexos de Pd(II) com estas moléculas (Figura 5), sendo que, neste caso, o modo normal de coordenação das fluorquinolonas foi encontrado.⁶⁶ A concentração inibitória mínima (MIC) dos complexos contra *M. tuberculosis* (H₃₇Rv) foi determinada. Dentre os complexos sintetizados, os mais ativos foram os com esparfloxacina. Apesar deles não terem exibido atividade antituberculosa melhor que a da gatifloxacina, exibiram, em geral, boa atividade, sendo todos eles mais ativos que a rifampicina.

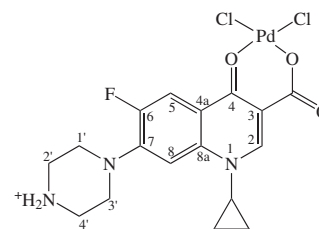


Figura 5. Estrutura proposta para o complexo de Pd(II) com ciprofloxacina

Alguns dos complexos apresentados na literatura têm mostrado atividade antibacteriana relevante.⁶⁷⁻⁷³ O efeito do íon metálico na atividade antibacteriana da norfloxacinina pode ser ilustrado pelo trabalho de Gao e colaboradores,⁷³ que mostraram que os complexos de Fe(III) e Zn(II) apresentam atividade superior à da norfloxacinina contra *E. coli* e *B. dysenteriae*.

Complexos com o íon Cu(II) estão entre os mais estudados. A literatura reporta complexos com ciprofloxacina,⁷⁴⁻⁷⁸ esparfloxacina,⁷⁹ cinoxacina,⁸⁰⁻⁸² ácido nalidíxico⁸³ e norfloxacinina.⁸⁴⁻⁸⁶

Complexos de cobre contendo a esparfloxacina e ligantes nitrogenados foram recentemente relatados⁸⁷ e estão entre os mais ativos contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, quando comparados com outros complexos de cobre contendo

quinolonas. A atividade antimicrobiana dos complexos cresce na seguinte ordem 2,2-dipiridilamina < 2,2-bipiridina = 1,10-fenantrolina, sendo que os complexos foram mais ativos contra *E. coli* do que a própria esparfloxacina.

O aumento da atividade antituberculosa também foi constatado para um complexo de ciprofloxacina com cobre.⁸⁸ Os autores propõem que a formação do complexo facilita o transporte da droga, além de que o Cu(II) pode ser facilmente reduzido a Cu(I) produzindo espécies letais para o micro-organismo.

Mostrou-se que os complexos de cobre com a esparfloxacina e ligantes nitrogenados⁸⁷ também se intercalam no DNA e apresentam efeito citotóxico. Outro trabalho mostra que complexos de Ni(II) com esparfloxacina também apresentam a habilidade de se ligar ao DNA, apesar da atividade antimicrobiana dos complexos ter sido menor que a da esparfloxacina livre.⁸⁹

Ainda em comparação com a esparfloxacina, um complexo de cobalto mostrou-se mais potente que a própria fluorquinolona contra várias bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* e *Escherichia coli*.⁹⁰ Dentre os micro-organismos testados, o complexo mostrou melhor inibição contra *Escherichia coli*, sendo 28,5% mais potente do que a própria esparfloxacina.

Outros complexos de Co(II) com a esparfloxacina (sf) também foram reportados por Efthimiadou.⁹¹ Um dos complexos, [Co(sf)₂(H₂O)], mostrou-se mais ativo (MIC = 4 µg mL⁻¹) do que o ligante livre (MIC = 8 µg mL⁻¹) contra *E. coli*, porém menos ativo contra *P. aeruginosa* (MIC = 1 µg mL⁻¹) e *S. aureus* (MIC = 2 µg mL⁻¹) do que o ligante livre (MIC = 0,25 e 0,5 µg mL⁻¹, respectivamente).

A síntese de complexos ternários de Co(II) com ciprofloxacina e ligantes bidentados foi publicada recentemente.⁹² Os complexos sintetizados mostraram-se mais potentes contra bactérias Gram-positivas e foi observado que os mesmos são bactericidas mais potentes do que os ligantes.

Complexos com o íon Bi(III) são menos estudados. Entretanto, podem-se citar alguns trabalhos. Estudos da atividade antimicrobiana de um complexo de bismuto com norfloxacina mostraram um significativo aumento da atividade do complexo contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus pumilis* e *Staphylococcus epidermidis*, quando comparado com a norfloxacina.⁹³ Os autores atribuem o aumento de atividade à maior biodisponibilidade do complexo em comparação com a norfloxacina livre.

Complexos de bismuto com a ciprofloxacina foram preparados por Turel,^{71,72} mas os mesmos não apresentaram aumento na atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Podem-se encontrar na literatura estudos sobre síntese, estrutura e atividade antimicrobiana de complexos de quinolonas com vários outros íons metálicos. O complexo de Al(III) com a ciprofloxacina aumentou a inibição de *Escherichia coli*.⁹⁴ O complexo formado entre a norfloxacina e a prata é utilizado como agente antibacteriano em queimaduras.⁹⁵ Têm sido reportados ainda complexos com Zn(II),^{96,97} Fe(III),⁹⁸ Mg(II),⁹⁹ Ca(II),¹⁰⁰ Mo(VI)¹⁰¹ e Cd(II),¹⁰² dentre outros.

Considerando o que foi discutido nesta seção, acreditamos que muito ainda pode ser investigado com relação ao papel dos íons metálicos na atividade das fluorquinolonas e no desenvolvimento de seus complexos metálicos, que poderão vir a apresentar importante atividade antimicrobiana, anticancerígena e anti-HIV.

OUTROS RESULTADOS INTERESSANTES

Complexos de Cu(II), Pd(II) e Pt(II) contendo o ligante altromicina B foram avaliados *in vitro* na linhagem K562 (células de leucemia mieloide crônica) e em células de câncer de pulmão GLC4

sensíveis e resistentes à doxorubicina, um antibiótico da família das antraciclina utilizado no tratamento de alguns tipos de câncer. O complexo de cobre exibiu boa atividade citotóxica se comparado ao fármaco livre na linhagem K562 resistente. Os valores de IC₅₀ para o complexo de cobre foi de 0,5 nM, enquanto que a IC₅₀ da droga livre foi de 3,8 nM. O complexo de platina foi aproximadamente três vezes mais ativo na mesma linhagem, enquanto que o complexo de paládio foi menos ativo (IC₅₀ = 6,9 nM). A atividade dos complexos e do antibiótico livre foi praticamente a mesma frente às células GLC4 resistentes.¹⁰³

Complexos de Mn(II) e Co(II) contendo o antibiótico monensina foram avaliados contra as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Bacillus cereus* (ATCC 10876), *Sarcina lútea* PCI 1000 (ATCC 10054), *Salmonella enteritidis* (ATCC 31194) e *Escherichia coli* K12 (ATCC 10798). O resultado obtido mais importante é que o ligante livre foi menos ativo (MIC = 23,8 µM) do que os complexos [Co(MonNa)₂Cl₂].H₂O e [Mn(MonNa)₂Cl₂].H₂O (MIC = 10,8 µM) nas linhagens *Bacillus subtilis* e *Sarcina lútea*. Embora todos os compostos não tenham exibido boa atividade nas outras linhagens avaliadas, constituem um bom ponto de partida para as pesquisas sobre as propriedades biológicas de ionóforos poliéteres e seus complexos.¹⁰⁴

Complexos de Pd(II) e Pt(II) contendo o metronidazol, Figura 6, um antibiótico que também possui atividade contra diversos protozoários, foram avaliados frente a *Entamoeba histolytica*, um protozoário que causa a amebíase. Os complexos foram bem mais ativos que o antibiótico (IC₅₀ = 1,6 µM) exibindo valores de IC₅₀ iguais a 0,10 e 0,20 µM para os complexos de paládio e platina, respectivamente. Estes estudos servem de modelos para trabalhos posteriores indicando que a coordenação deste fármaco e seus derivados deve ser alvo de investigação.¹⁰⁵

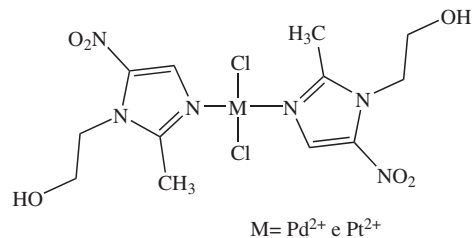


Figura 6. Estrutura dos complexos do tipo trans-[MCl₂(L)]; L é o antibiótico metronidazol

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, tem sido observado um crescimento vertiginoso nos casos de resistência aos antibióticos, em uma taxa em que o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos não tem acompanhado. É necessário desenvolver novos antibióticos, de preferência com novos mecanismos de ação, que não sejam reconhecidos pelas bactérias. Considerando o sucesso de compostos de prata e de bismuto como fármacos, consideramos que a síntese racional de novos complexos metálicos contendo antibióticos e, porque não, outras classes de ligantes podem ser utilizadas como estratégia para produção de novos medicamentos ativos em bactérias resistentes. Como mostrado aqui, vários complexos metálicos exibiram melhor atividade que os fármacos livres e devem ser alvo de investigações posteriores. Considerando as estruturas dos complexos formados, estes podem ter outras aplicações médicas, o que pode servir de incentivo às indústrias farmacêuticas, que têm dado preferência ao desenvolvimento de drogas de “estilo de vida”, que devem ser tomadas por um longo período. Muitos dos complexos sintetizados apenas

foram avaliados quanto ao potencial antibacteriano e antifúngico, não tendo sido avaliados em outras situações.

O fato de alguns complexos não serem mais ativos que os ligantes pode ser devido à baixa solubilidade, instabilidade, diminuição do caráter lipofílico do complexo obtido ou a fatores relacionados ao mecanismo de ação. A inclusão destes compostos em ciclodextrinas e lipossomas, por exemplo, pode melhorar as propriedades físico-químicas e isto deve ser explorado. Antibióticos frequentemente exibem mais de um sítio de coordenação e a introdução de um íon metálico em um determinado sítio pode inativar o fármaco ao invés de potencializar sua atividade. Os dados mostrados neste texto indicam que vale a pena investir esforços no sentido de melhorar as atividades biológicas dos complexos e diminuir, se for o caso, sua toxicidade, que normalmente está associada à bioacumulação do metal. Por fim, os autores desta revisão encorajam as pesquisas e a investigação do potencial biotecnológico destes compostos. Por exemplo, uma associação envolvendo bismuto e antibióticos foi aprovada pela FDA, mas o complexo contendo os antibióticos não foi avaliado.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Uberlândia, CNPq, FAPEMIG e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Catálise em Sistemas Moleculares e Nanoestruturados (INCT-Catálise), pelas bolsas e subsídios concedidos.

LISTA DE ABREVIÇÕES

FDA: *Food and Drug Administration*

DNA: ácido desoxirribonucleico

MIC: concentração mínima da droga requerida para inibir o crescimento da bactéria

IC₅₀: concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular

REFERÊNCIAS

- Pasquale, T. R.; Tan, J. S.; *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *40*, 127; Drews, J.; *Science* **2000**, *287*, 1960.
- Butler, M. S.; Buss, A. D.; *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 919.
- Demain, A. L.; Sanchez, S.; *J. Antibiot.* **2009**, *62*, 5.
- Nishaminy, K.; *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **2006**, *63*, 1235.
- Walsh, F. M.; Amyes, S. G.; *Curr. Opin. Microbiol.* **2004**, *7*, 439.
- Barrett, J. F.; *Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, *8*, 498.
- Overbye, K. M.; Barrett, J. F.; *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 45.
- Walsh, C.; *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 5.
- Projan, S. J.; *Curr. Opin. Microbiol.* **2003**, *6*, 427.
- Tan, Y.-T.; Tillett, D. J.; McKay, I. A.; *Mol. Med. Today* **2000**, *6*, 309.
- Wright, G. D.; Sutherland, A. D.; *Trends Mol. Med.* **2007**, *13*, 260.
- Cohen, S. M.; *Curr. Op. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 115.
- Fricker, S. P.; *Dalton Trans.* **2007**, *43*, 4903; Rodrigues, M. A.; Ruggiero, R.; Guerra, W.; *Bol. SPQ* **2009**, *115*, 25; Orvig, C.; Abrams, M. J.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2201; Garoufis, A.; Hadjikakou, S. K.; Hadjiladis, N.; *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1384.
- Bruijninx, P. C. A.; Sadler, P. J.; *Curr. Op. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 197.
- Zhang, C. X.; Lippard, S. J.; *Curr. Op. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 481.
- Ladeira, M. S. P.; Salvadori, D. M. F.; Rodrigues, M. A. M.; *J. Bras. Patol. Med. Lab.* **2003**, *39*, 335.
- Briand, G. G.; Burford, N.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2601.
- Nomiya, K.; Sekino, K.; Ishikawa, M.; Honfa, A.; Yokoyama, M.; Kasuga, N. C.; Nakano, S.; Onodera, K.; *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 601.
- Ahmad, S.; Isab, A. A.; Ali, S.; Al-Arfaj, A. R.; *Polyhedron* **2006**, *25*, 1633.
- Shlaes, D. M.; *Current Opinion in Investigational Drugs* **2006**, *7*, 167.
- Chopra, I.; Roberts, M.; *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2001**, *65*, 260.
- Chartone-Souza, E.; Loyola, T. L.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Menezes, M. A.; Rey, N. A.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *95*, 1001.
- Brion, M.; Berthon, G.; Fournillan, J. B.; *Inorg. Chim. Acta* **1981**, *55*, 47.
- Lambs, L.; Venturini, M.; Decock-Le Révérend, B.; Kozłowski, H.; Berthon, G.; *J. Inorg. Biochem.* **1988**, *33*, 193.
- Guerra, W.; Azevedo, E. A.; Monteiro, A. R. S.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Nascimento, A. M. A.; Fontes, A. P. S.; Le Moyec, L.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 2348.
- Guerra, W.; Silva, I. R.; Azevedo, E. A.; Monteiro, A. R. S.; Bucciarelli-Rodriguez, M.; Chartone-Souza, E.; Silveira, J. N.; Fontes, A. P. S.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1627.
- Karthikeyan, G.; Mohanraj, K.; Elango, K. P.; *Trans. Metal Chem.* **2004**, *29*, 86.
- Ogunniran, K. O.; Ajanaku, K. O.; James, O. O.; Ajani, O. O.; Nwinyi, C. O.; Allensela, M. A.; *Int. J. Phys. Sci.* **2008**, *3*, 177; Ogunniran, K. O.; Ajanaku, K. O.; James, O. O.; Ajani, O. O.; Nwinyi, C. O.; Omonhimi, C. A.; Allensela, M. A.; *Scientific Research and Essay* **2008**, *3*, 348.
- Marcial, B. L.; Costa, L. A. S.; de Almeida, W. B.; dos Santos, H. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1437.
- Paula, F. C.; Guerra, W.; Silva, I. R.; Silveira, J. N.; Botelho, F. V.; Vieira, L. Q.; Pereira-Maia, E. C.; *Chem. Biodiversity* **2008**, *5*, 2124.
- Silva, P. P.; de Paula, F. C. S.; Guerra, W.; Silveira, J. N.; Botelho, F. V.; Vieira, L. Q.; Bortolotto, T.; Fischer, F. L.; Bussid, G.; Terenzi, H.; Pereira-Maia, E. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1237.
- Roberts, M.; *Clin. Infect. Dis.* **2003**, *36*, 462.
- Frampton, J. E.; Curran, M. P.; *Drugs* **2005**, *65*, 2623.
- Jones, C. H.; Petersen, P. J.; *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* **2006**, *3*, 137.
- Sapadin, A. N.; Fleischmajer, R.; *J. Am. Acad. Dermatol.* **2006**, *54*, 258.
- Foroodi, F.; Duivenvoorden, W. C.; Singh, G.; *Anti-Cancer Drugs* **2009**, *20*, 115.
- Sagar, J.; Sales, K.; Dijk, S.; Taanman, J. W.; Seifalian, A.; Winslet, M.; *World J. of Surgical Oncology* **2009**, *7*, 1.
- Pereira-Maia, E. C.; Silva, P. P.; de Almeida, W. B.; dos Santos, H. F.; Marcial, B. L.; Ruggiero, R.; Guerra, W.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 700.
- Bentley, R.; *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *36*, 775.
- Chopra, I.; *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, *59*, 587; Rai, M.; Yadav, A.; Gade, A.; *Biotechnol. Adv.* **2009**, *27*, 76; He, Z. C.; Ling, G. L.; Fei, Z. F.; Zhou, W. G.; Lei, J.; Xia, G. R.; *Sci. China, Ser. B: Chem.* **2009**, *52*, 415.
- Anacona, J. R.; Osorio, I.; *Trans. Met. Chem.* **2008**, *33*, 517.
- Marques, L. L.; Oliveira, G. M.; Lang, E. S.; Campos, M. M. A.; Gris, L. R. S.; *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, *10*, 1083.
- Chohan, Z. H.; Shaikh, A. U.; Naseer, M. M.; *Appl. Organometal Chem.* **2006**, *20*, 729.
- Chohan, Z. H.; Hazoor, A. S.; Faiz-ul-Hassan, N.; *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 319; Naseer, M. M.; Chohan, Z. H.; *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 728.
- Sharaby, C. M.; *Spectrochim. Acta, Part A* **2007**, *66*, 1271.
- Kremer, E.; Facchin, G.; Estevez, E.; Alborés, P.; Baran, Ellena, J. E. J.; Torre, M. H.; *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1167.
- Lescher, G. Y.; Froelich, E. D.; Gruet, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P.; *J. Med. Pharmaceut. Chem.* **1962**, *5*, 1063.
- Hooper, D. C.; *Drug Resist. Update* **1999**, *2*, 38.
- Appelbaum, P. C.; Hunter, P. A.; *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *16*, 5.
- De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V.; Da Silva, A. D.; Couri, M. R. C.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 21.
- De Clercq, E.; *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* **2002**, *1587*, 258.
- Ohmine, T.; Katsube, T.; Tsuzaki, Y.; Kazui, N. K.; Komai, T.; Hagihara, M.; Nishigaki, T.; Iwamoto, A.; Kimura, T.; Kashiwase, H.; Yamashita, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 739.

53. Kim, Y.-S.; Kim, K. M.; Song, R.; Jun, M. J.; Sohn, Y. S.; *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *87*, 157.
54. Serafin, A.; Stanczak, A.; *Russ. J. Coord. Chem.* **2009**, *35*, 81.
55. Turel, I.; *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 27.
56. Mischer, L. A.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559.
57. Skauge, T.; Turel, I.; Sletten, E.; *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *339*, 239.
58. Lorente, B.; Leclerc, F.; Cedergen, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 61.
59. Ross, D. L.; Riley, C. M.; *Int. J. Pharm.* **1993**, *93*, 121.
60. Hongtao, Y.; Hurley, L. H.; Kerwin, S. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7040.
61. Psomas, G.; Dendrinou-Samara, C.; Philippakopoulos, P.; Tangoulis, V.; Raptopoulou, C. P.; Samaras, E.; Kessissoglou, D. P.; *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *272*, 24.
62. Dendrinou-Samara, C.; Psomas, G.; Raptopoulou, C. P.; Kessissoglou, D. P.; *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *83*, 7.
63. Baenziger, N. C.; Fox, C. L.; Mondak, S. L.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1986**, *42*, 1505.
64. Chen, Z. F.; Xiong, R. G.; Zhang, J.; Chen, X. T.; Xue, Z. L.; You, X. Z.; *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 4075.
65. Vieira, L. M. M.; de Almeida, M. V.; de Abreu, H. A.; Duarte, H. A.; Grazi, R. M.; Fontes, A. P. S.; *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 2060.
66. Vieira, L. M. M.; de Almeida, M. V.; Lourenço, M. C. S.; Bezerra, F. A. F. M.; Fontes, A. P. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4107.
67. Chohan, Z. H.; Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; *J. Enz. Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20*, 303.
68. Chohan, Z. H.; Pervez, H.; Rauf, A.; Supuran, C. T.; *Metal-Based Drugs* **2001**, *8*, 263.
69. López-Gresa, M. P.; Ortiz, R.; Perelló, L.; Latorre, J.; Liu-González, M.; García-Granda, S.; Pérez-Priede, M.; Cantón, E.; *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *92*, 65.
70. Anaconda, J. R.; Toledo, C.; *Transition Met. Chem.* **2001**, *26*, 228.
71. Turel, I.; Golic, L.; Bukovec, P.; Gubina, M.; *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *71*, 53.
72. Turel, I.; Leban, I.; Bukovec, N.; *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *66*, 241.
73. Gao, F.; Yang, P.; Xie, J.; Wang, H.; *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *60*, 61.
74. Yu, L.-C.; Tang, Z.-L.; Yi, P.-G.; Liu, S.-L.; Li, X.; *J. Coord. Chem.* **2008**, *61*, 2961.
75. Turel, I.; Leban, I.; Bukovec, N.; *J. Inorg. Biochem.* **1994**, *56*, 273.
76. Overgaard, J.; Turel, I.; Hibbs, D. E.; *Dalton Trans.* **2007**, 2171.
77. Wallis, S. C.; Gahan, L. R.; Charles, B. G.; Hambley, T. W.; Duckworth, P. A.; *J. Inorg. Biochem.* **1996**, *62*, 1.
78. Saha, D. K.; Sandbor, U.; Shirisha, K.; Padhye, S.; Deobagkar, D.; Anson, C. E.; Powell, A. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3027.
79. Efthimiadou, E. K.; Sanakis, Y.; Raptopoulou, C. P.; Karaliota, A.; Katsaros, N.; Psomas, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3864.
80. Ruiz, M.; Ortiz, R.; Perello, L.; Latorre, J.; Server-Carrio, J.; *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *65*, 87.
81. Ruiz, M.; Perello, L.; Ortiz, R.; Castineiras, A.; Maichle-Mossmar, C.; Canton, E.; *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *59*, 801.
82. Macias, B.; Villa, M. V.; Rubio, I.; Castineiras, A.; Borrás, J.; *J. Inorg. Biochem.* **2001**, *84*, 163.
83. Mendoza-Diaz, G.; Martinez-Aguilera, L. M. R.; Perez-Alonso, R.; *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *138*, 41.
84. Turel, I.; Gruber, K.; Leban, I.; Bukovec, N.; *J. Inorg. Biochem.* **1996**, *61*, 197.
85. Ruíz, P.; Ortiz, R.; Perelló, L.; Alzuet, G.; González-Álvarez, M.; Liu-González, M.; Sanz-Ruiz, F.; *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 831.
86. Katsarou, M. E.; Efthimiadou, E. K.; Psomas, G.; Karaliota, A.; Vourloumis, D.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 470.
87. Efthimiadou, E. K.; Katsarou, M. E.; Karaliota, A.; Psomas, G.; *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 910.
88. Saha, D. K.; Padhye, S.; Anson, C. E.; Powell, A. K.; *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 1022.
89. Skyrianou, K.C.; Efthimiadou, E. K.; Psycharis, V.; Terzis, A.; Kessissoglou, D. P.; Psomas, G.; *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1617.
90. Jain, S.; Jain, N. K.; Pitre, K. S.; *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2002**, *29*, 795.
91. Efthimiadou, E. K.; Karaliota, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4033.
92. Patel, M. N.; Chhasatia, M. R.; Gandhi, D. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2870.
93. Anwar, R. S.; Giridhar, R.; Yadav, M. R.; *Int. J. Pharm.* **2007**, *332*, 24.
94. Ma, H. H. M.; Chiu, F. C. K.; Li, R. C.; *Pharm. Res.* **1997**, *14*, 366.
95. Li, Y. X.; Chen, Z. F.; Xiong, R. G.; Xue, Z.; Ju, H. X.; You, X. Z.; *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 819.
96. Tarushi, A.; Psomas, G.; Raptopoulou, C. P.; Kessissoglou, D. P.; *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 898.
97. Gao, F.; Yang, P.; Xie, J.; Wang, H.; *J. Inorg. Biochem.* **1995**, *60*, 61.
98. Pansuriya, P.; Patel, M. N.; *J. Enz. Inh. Med. Chem.* **2008**, *23*, 230.
99. Drevenšek, P.; Košmrlj, J.; Giester, G.; Skauge, T.; Sletten, E.; Sepi, K.; Turel, I.; *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1755.
100. Chen, Z. F.; Xiong, R. G.; Zuo, J. L.; *Dalton Trans.* **2000**, *22*, 4013.
101. Efthimiadou, E. K.; Karaliota, A.; Psomas, G.; *Polyhedron* **2008**, *27*, 349.
102. Ruíz, M.; Perelló, L.; Server-Carrió, J.; Ortiz, R.; García-Granda, S.; Díaz, M. R.; Cantón, E.; *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *69*, 231.
103. Nikolis, N.; Methenitis, C.; Pneumatikakis, G.; Fiallo, M. M. L.; *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *89*, 131.
104. Dorkov, P.; Pantcheva, I. N.; Sheldrick, W. S.; Mayer-Figge, H.; Petrova, R.; Mitewa, M.; *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 26.
105. Bharti, N. S. J.; Shailendra, C.; Hursthouse, M. B.; Mayer, T. A.; Gonzalez, M. T.; Cruz-Vega, D. E.; Mata-Cardenas, B. D.; Naqvi, F.; Maurya, M. R.; Azam, A.; *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2704.