

Artigo

Ativação Redox como Estratégia para o Desenvolvimento de Novos Fármacos Aplicados ao Tratamento de Câncer

Mello, M. V. P.;* Lanznaster, M.

Rev. Virtual Quim., 2015, 7 (5), 1810-1829. Data de publicação na Web: 21 de julho de 2015

<http://www.uff.br/rvq>

Redox Activation as Strategy for the Development of New Drugs Applied to the Cancer Treatment

Abstract: Redox activation has been exploited in the development of drugs for treatment of several diseases, including cancer. Some cancers generate solid tumors that have a poor vascularization, which leads to the generation of hypoxic environments, which in turn, limit the effectiveness of both radio and chemotherapies. These regions have a higher reducing capability when compared to normoxic tissues. Thus, substances capable of circulating intact through the body can be reduced and activated selectively in the hypoxic region of the tumor, becoming cytotoxic. Based on this strategy, five classes of Prodrugs Activated by Hypoxia (PDAHs) are described and include nitro(hetero)cycles (p. eg. nitrogen mustards and nitroimidazoles), aromatic *N*-oxides, aliphatic *N*-oxides, quinones and transition metal complexes. In this review, some advances in the development of PDAHs are discussed, focusing on the relationship between the redox properties and biological activity.

Keywords: Hypoxia; hypoxia-activated prodrug; metal complexes; redox properties; cancer; antitumors; redox reactions.

Resumo

Processos redox vêm sendo explorados no desenvolvimento de fármacos voltados ao tratamento de diversas doenças, dentre elas, o câncer. Alguns tipos de câncer geram tumores sólidos que possuem uma vascularização deficiente, o que leva a geração de ambientes hipóxicos que, por sua vez, limitam a eficácia tanto da radio quanto da quimioterapia. Essas regiões apresentam uma maior capacidade redutora quando comparada aos tecidos normóxicos. Assim, substâncias capazes de circular intactas pelo organismo podem ser seletivamente reduzidas e ativadas ao atingirem regiões hipóxicas do tumor, tornando-se citotóxicas. Com base nessa estratégia, cinco classes de Pró-Drogas Ativadas por Hipóxia (PDAHs) são descritas na literatura e incluem nitro(hetero)ciclos (p. ex. mostardas nitrogenadas e os nitroimidazóis), *N*-óxidos aromáticos, *N*-óxidos alifáticos, quinonas e complexos de metais de transição. Nesta revisão são abordados alguns avanços no desenvolvimento de PDAHs, com foco na relação entre as propriedades redox e atividade biológica.

Palavras-chave: Hipóxia; pró-droga ativada por hipóxia; complexos metálicos; propriedades redox; câncer; antitumorais; reações redox.

* Universidade Federal Fluminense, Grupo de Bioinorgânica e Sistemas Nanométricos (BIO&NANO), Instituto de Química, Campus do Valonguinho, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

✉ mvp.mello@id.uff.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20150104](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150104)

Ativação Redox como Estratégia para o Desenvolvimento de Novos Fármacos Aplicados ao Tratamento de Câncer

Marcos Vinícius P. de Mello,* Mauricio Lanznaster

Universidade Federal Fluminense, Grupo de Bioinorgânica e Sistemas Nanométricos (BIO&NANO), Instituto de Química, Campus do Valonguinho, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

* mvpmedio@id.uff.br

Recebido em 1 de junho de 2015. Aceito para publicação em 14 de julho de 2015

1. Introdução
2. Pró-Drogas Ativadas por Hipóxia (PDAHs)
3. Agentes Biorredutíveis
4. Considerações Finais

1. Introdução

Reações envolvendo transferência de elétrons são essenciais para a vida de diversos organismos e a sua ocorrência nos sistemas biológicos está relacionada com diversos processos metabólicos, como a fosforilação oxidativa e a cadeia respiratória.¹ Processos redox também vêm sendo explorados para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento de algumas doenças como as cardiovasculares, doença de Chagas, artrite reumatoide e câncer.²⁻⁹ Alguns tipos de câncer geram tumores sólidos que possuem uma vascularização deficiente, o que leva a um ambiente hipóxico com maior capacidade redutora quando comparado aos tecidos normais. Essa condição específica dos tumores sólidos vem sendo explorada para o desenvolvimento de novos fármacos seletivos - substâncias capazes de circularem intactas pelo organismo que sejam seletivamente reduzidas no ambiente tumoral hipóxico,

tornando-se citotóxicas.^{4,9,10}

Para que ocorra a biorredução dessas substâncias, com sua consequente ativação, é necessário que além da condição de hipóxia, exista uma ou mais biomoléculas capazes de ativar essas substâncias, reduzindo-as às espécies citotóxicas.⁷⁻¹⁰ Essa ativação pode ocorrer através das oxirredutases - enzimas que catalisam reações de oxidação-redução.⁸⁻¹¹ Oxirredutases monoeletrônicas geram um intermediário radicalar, o qual é sensível ao oxigênio e pode ser facilmente reoxidado. Todavia, essa etapa de reoxidação não é observada em tecidos hipóxicos, devido à baixa quantidade de oxigênio. As oxirredutases bieletrônicas, por sua vez, não geram um intermediário radical sensível ao oxigênio. O processo de redução bieletrônica é irreversível e ocorre tanto nos tumores quanto em tecidos normais.^{11,12} Logo as reações redox estão diretamente relacionadas com a ativação de pró-drogas biorredutíveis, assim como seus possíveis mecanismos de ação.

2. Pró-Drogas Ativadas por Hipóxia (PDAHs)

As PDAHs são substâncias que sofrem biotransformação, produzindo um novo composto ativo. Para que uma PDAH tenha êxito em sua atividade, algumas propriedades são essenciais. Além de possuírem solubilidade e difusibilidade adequadas, sua redução à espécies reativas deve ocorrer de forma seletiva, ou seja, somente nas regiões com baixa concentração de oxigênio e somente as espécies reduzidas devem possuir atividade.⁶ Espera-se que a seletividade das PDAHs pelas áreas em hipóxia seja dependente de seu potencial de

redução, cuja faixa ideal estaria entre -0,1 e -0,5 V vs EPH, apesar de serem conhecidos alguns compostos com potenciais redox fora desta faixa e que têm demonstrado atividades consideráveis.¹³⁻¹⁶

3. Agentes Biorredutíveis

Prováveis PDAHs são descritas na literatura divididas em cinco classes, que incluem nitro(hetero)ciclos (como por exemplo as mostardas nitrogenadas e os nitroimidazóis), *N*-óxidos aromáticos, *N*-óxidos alifáticos, quinonas (Figura 1) e complexos de metais de transição.^{11,12,15}

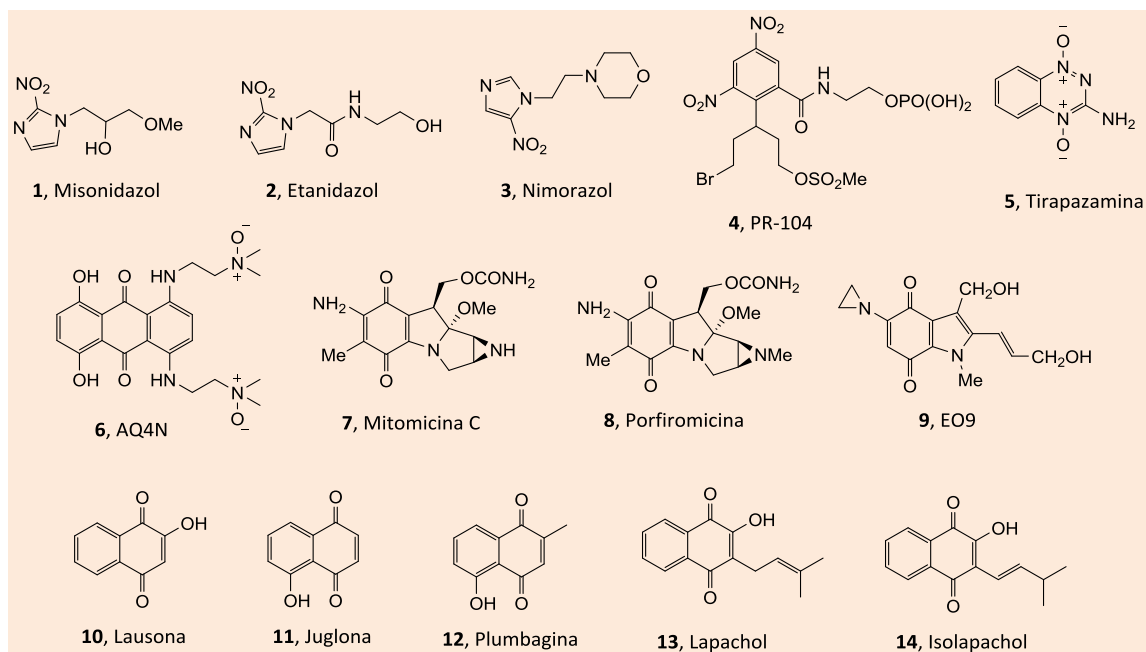


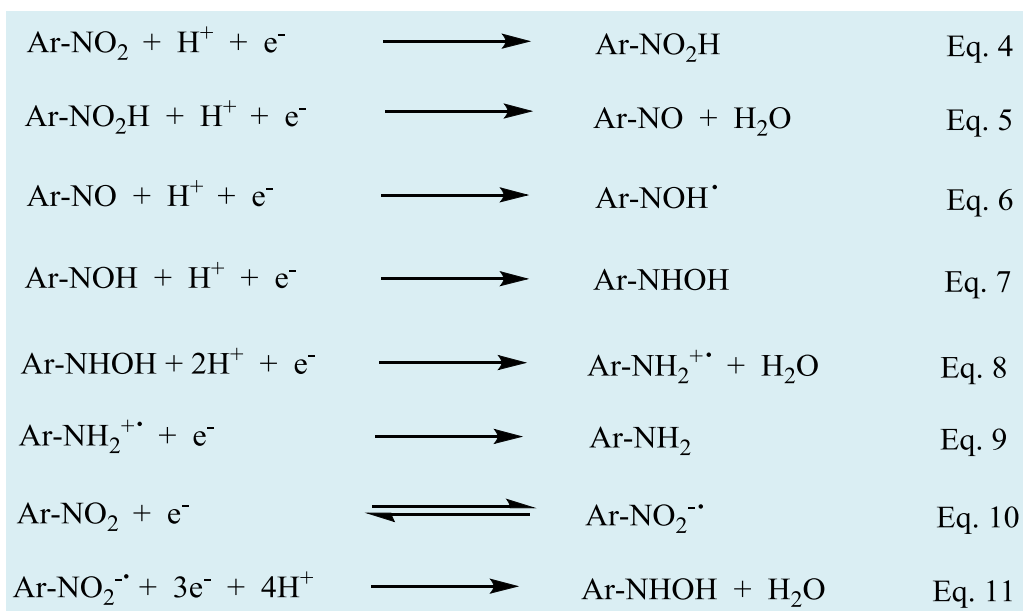
Figura 1. Compostos descritos na literatura com possível atuação como PDAHs

Os nitroimidazóis, misonidazol (**1**), etanidazol (**2**) e nimorazol (**3**) são compostos nitroaromáticos que vem sendo avaliados em ensaios clínicos. São utilizados como radiosensibilizadores de células em hipóxia, com intuito de torná-las mais sensíveis a radioterapia.^{11,17,18} Foi demonstrado que esses nitroimidazóis, em células hipóxicas, são metabolizados de maneira seletiva e formam espécies que podem alquilar o DNA quando reduzidos.¹⁷⁻¹⁹

De acordo com Goulart,²⁰ as vias de redução dos nitrocompostos são distintas se analisadas em meio aquoso ou orgânico. Em meio aquoso (Eqs. 4-9), o mecanismo de redução é praticamente o mesmo para diversos compostos, onde predomina a redução do grupamento nitro. Este processo pode ocorrer em dois passos: inicialmente uma etapa irreversível de 4 elétrons que leva a formação da hidroxilamina (Eqs. 4-7), seguida por uma redução, em meio ácido, à

amina ou sal de amônio correspondente (Eqs. 8-9). Em meio aprótico (Eqs. 10-11), o ânion radical nitro formado é estável na escala de tempo do experimento, sendo observado um processo reversível, seguido de uma segunda

onda mais intensa e irreversível. Em alguns casos, um processo reversível também pode ser observado para captação de um segundo elétron pelo ânion radical nitro.



O PR-104 (**4**) é um agente antitumoral que está na fase II dos ensaios clínicos. Trata-se de uma mostarda de dinitrobenzamida que é hidrolisada rapidamente por fosfatases, gerando PR104A (**15**).¹² Este, por sua vez, é uma pré-prodroga que pode ser ativada pela citocromo P450 redutase (NADPH P450 oxirredutase, P450 redutase, POR) e outras oxirredutases gerando os metabólitos hidroxilamina (**16**) e amina (**17**) correspondentes (Figura 2), os quais podem se ligar ao DNA através de cruzamentos interfitas, o que pode ocasionar a morte das células tumorais.^{11,13,21-23}

A 1,4-di-*N*-óxido-3-amino-1,2,4-benzotriazina (TPZ) (**5**), também conhecida

como tirapazamina, é um di-*N*-óxido aromático, que apresenta resultados promissores referente a atividade antitumoral e se encontra na fase III dos ensaios clínicos.^{24,25} Através de redutases monoeletrônicas é convertida na forma radicalar reativa (**18**), a qual é sensível ao oxigênio e causa danos oxidativos ao DNA.^{25,26} Johnson e colaboradores²⁶ mostraram que, sob condições de hipóxia, a droga sob a forma radicalar protonada (**19**) é fragmentada, gerando o mono-*N*-óxido aromático (**20**) e radicais hidroxila, os quais também são danosos ao DNA (Figura 3).

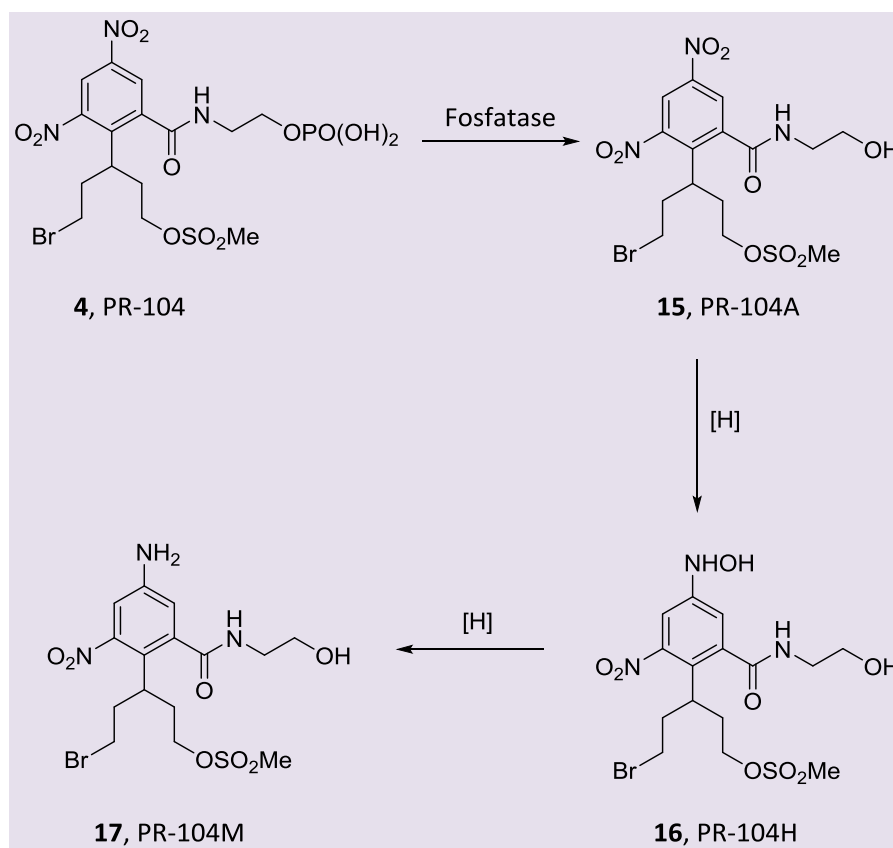


Figura 2. Mecanismo de ativação e redução da PR-104^{12,21}

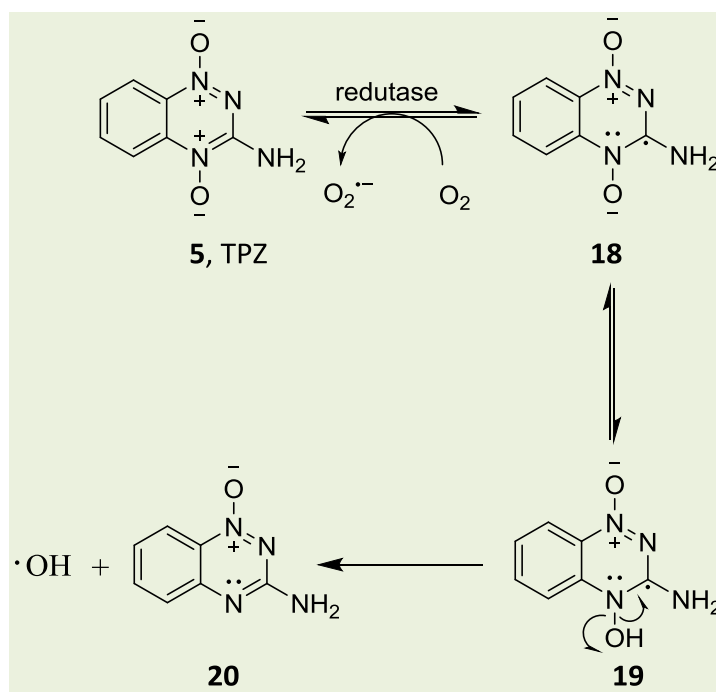


Figura 3. Fragmentação do agente tumoral TPZ^{12,26}

Atualmente o *N*-óxido alifático AQ4N (6), também conhecido como banoxantrona, está passando por ensaios clínicos. Pode ser reduzido de forma bieletrônica por redutases

da família P450 como a CYP3A, isozima da citocromo P450 redutase, ou pela NOS2A, num processo sensível ao oxigênio, ao intermediário AQ4M (**21**) e posteriormente ao metabólito AQ4 (**22**), cuja afinidade com o

DNA é elevada (Figura 4). É classificado como inibidor de topoisomerase II e acredita-se que seu modo de ação seja através do complexo DNA-topoisomerase.^{11,27}

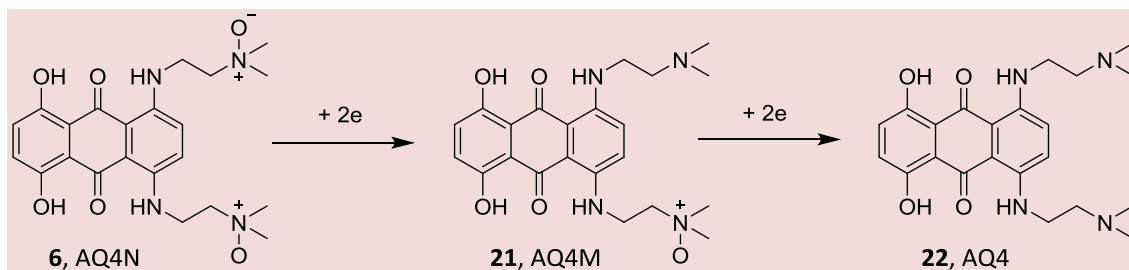


Figura 4. Representação da redução do AQ4N sob condições de hipóxia^{12,27}

González e colaboradores²⁸ sintetizaram e avaliaram uma série de derivados *N*-óxidos através da voltametria cíclica com intuito de correlacionar os resultados eletroquímicos com a citotoxicidade dos compostos. A análise eletroquímica mostrou que derivados com grupamentos receptores de elétrons, como o nitro, por exemplo, apresentaram um potencial redox menos negativo, enquanto a presença de grupamentos doadores de elétrons desloca o potencial redox para valores mais negativos.

Além de desempenharem importante papel como drogas biorredutíveis, as quinonas também são exemplos de catalisadores redox.²⁹ Elas fazem parte de uma grande e diversificada família de metabólitos secundários de ocorrência natural que apresentam uma gama de atividades farmacológicas e estão presentes nos ciclos metabólicos de vários organismos.³⁰⁻³⁵ Podem atuar como carreadores de elétrons na fosforilação oxidativa, cuja ocorrência se dá na membrana mitocondrial, onde a formação de ATP é favorecida termodinamicamente como consequência dos elétrons transferidos por elas e por outras moléculas a partir do NADH ao oxigênio molecular.³⁴ Podem ainda ocasionar a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), onde são incluídos o radical

ânion superóxido, radical peroxil, peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila, os quais podem desencadear o estresse oxidativo dentro das células, através da formação de macromoléculas oxidadas.^{29,36}

A mitomicina C (MMC) (**7**) foi a primeira quinona desenvolvida como droga biorredutível. Apesar de sua ativação ocorrer de modo preferencial em ambientes em hipóxia, sua seletividade é moderada, estando abaixo de outras quinonas como a porfiromicina (**8**) e a EO9 (**9**).^{11,12,37}

As quinonas podem ser reduzidas facilmente, por diversas redutases. Essa redução pode ocorrer via monoelétrica, principalmente pela citocromo P450 redutase, gerando um radical semiquinona, ou por via bieletrônica, pela DT-diaforase (DTD), por exemplo, gerando uma hidroquinona (Figura 5).^{12,38} Em condições aeróbicas, a redução monoelétrica predomina, formando um ânion-radical semiquinona, o qual pode reagir com o oxigênio molecular gerando o ânion radical superóxido. Na presença da enzima superóxido dismutase (SOD), o superóxido é convertido a H₂O₂ e através de reações de Fenton (Eq. 12) ou Haber-Weiss (Eq. 13), geram espécies responsáveis pelo estresse oxidativo.²⁹

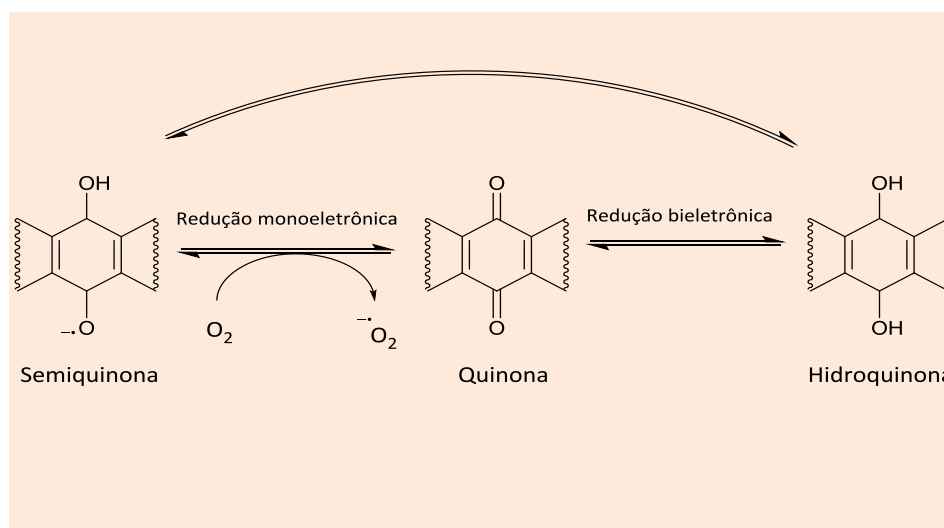
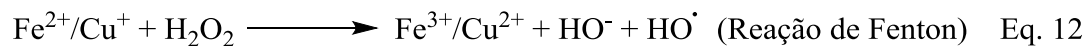


Figura 5. Mecanismos de redução de quinonas pela redutase citocromo P450 redutase e DT-Diaforase¹²

Quinonas têm sido utilizadas como modelos para estudar mecanismos celulares de toxicidade química induzida. Além disso, sua química redox pode ser usada para compreender a estabilização dos seus produtos de redução, assim como suas reações através dos mecanismos de transferência de prótons. Diferentemente dos demais agentes biorredutíveis naturais, as quinonas possuem propriedades

eletroquímicas que vêm sendo abundantemente investigadas.^{29,34,39,40}

Bhat⁴⁰ investigou o comportamento voltamétrico do par redox 1,4-benzoquinona-hidroquinona, na presença de líquidos iônicos à temperatura ambiente (RTILs), como [BMIM][BF₄] (1-butil-3-metilimidazoltetrafluorborato) e [BMIM][PF₆] (1-butil-3-metilimidazolhexafluorofosfato) (Figura 6, substâncias **23**, **24**, **25** e **26**, respectivamente).

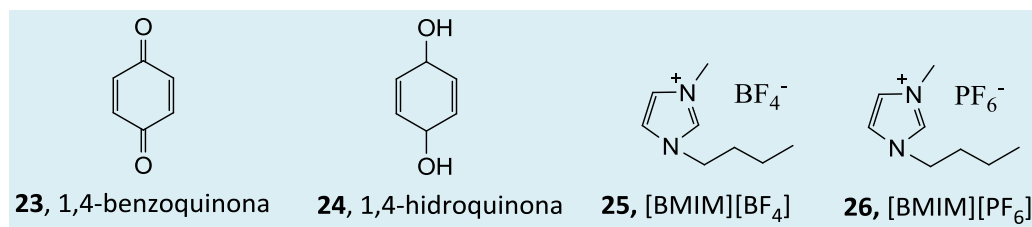


Figura 6. Compostos utilizados no estudo voltamétrico feito por Bhat⁴⁰

O voltamograma cíclico da benzoquinona em [BMIM][BF₄] apresentou dois picos catódicos e dois picos anódicos, diferentemente da hidroquinona em

[BMIM][PF₆], cujo processo se mostrou irreversível. Foi observado que as quinonas e hidroquinonas seguem a reação de transferência bieletrônica na ausência de

doadores/aceptores de prótons. Entretanto, quando essas espécies estão presentes, a transferência de elétrons é seguida pela transferência de prótons.⁴⁰

O lapachol (**13**) é uma naftoquinona de ocorrência natural que apresenta diversas propriedades farmacológicas, tais como antibiótica, anti-inflamatória, antiviral e antitumoral. Pode ser obtido do cerne de árvores conhecidas como Lapacho, ou sintetizado a partir da lausona (**10**).^{29,41,42} Já seu isômero, o isolapachol (**14**) (ISOH) apresenta atividades moluscicida e tripanocida significativas, sendo altamente tóxico para peixes (*Tilapia nilotica*) e *Artemia salina*.³⁵

Amatore e colaboradores²⁹ realizaram experimentos de voltametria cíclica com o lapachol (**13**) e com o isolapachol (**14**), em

meio aprótico, na presença e ausência de O₂, em carbono vítreo, com intuito de investigar os possíveis mecanismos de redução eletroquímica e possível interação do oxigênio com o ânion radical gerado eletroquimicamente. O estudo mostrou que o primeiro pico de redução (Ic) está relacionado com a formação da semiquinona. Mudanças importantes na posição do potencial de pico da primeira redução (E_{p1c}) (Eq. 14), assim como na forma das curvas de **13** e **14**, são observadas devido a adição de O₂ no sistema. A presença das quinonas também afeta o potencial da onda referente à redução do oxigênio, passando por um deslocamento positivo impulsionado pela protonação do íon superóxido pelo isolapachol, ou devido ao átomo de hidrogênio transferido do isolapachol ao O₂ (Eq. 15).



A descoberta da atividade antineoplásica da cisplatina (Figura 7, substância **27**) na década de 1960 e sua aprovação para uso clínico na década seguinte teve um grande impacto no tratamento do câncer. Atualmente, quatro fármacos a base de Pt²⁺ encontram-se disponíveis para uso clínico. A

carboplatina (Figura 7, substância **28**), apresenta o DACH (diamino-ciclohexano) como carreador e ligantes carboxilato como grupo abandonador, enquanto a oxaliplatina (Figura 7, substância **29**) apresenta o ligante oxalato, e a nedaplatina (Figura 7, substância **30**), o ligante gliconato.⁴³⁻⁴⁵

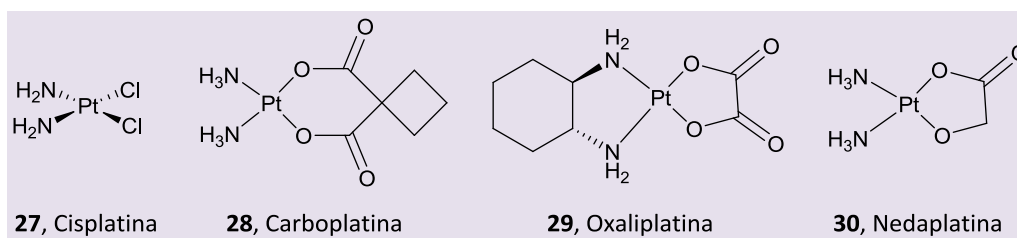


Figura 7. Complexos de Pt²⁺ registrados com uso clínico.⁴³⁻⁴⁵

Apesar do sucesso da cisplatina e demais complexos análogos de platina no tratamento de diversos tipos de câncer, sua toxicidade, baixa seletividade e desenvolvimento de resistência ao

tratamento são problemas que tem estimulado a comunidade científica na busca por novos compostos e estratégias de tratamento.⁴³⁻⁴⁶ Nesse sentido, complexos biorredutíveis de platina e de outros íons

metálicos de transição vêm sendo investigados como potenciais PDAHs. Sabe-se que a atividade de fármacos baseados em metais é dependente de seu ambiente de coordenação e geometria, os quais determinam, por exemplo, as propriedades redox. Modificações nos potenciais de redução podem ser realizadas com intuito de proporcionar uma seletividade em regiões com baixa concentração de oxigênio. Dessa forma, a escolha do centro metálico, assim como a variação dos ligantes coordenados,

são fatores essenciais para o desenvolvimento de PDAHs.

Classificados como pró-drogas, os complexos de Pt^{4+} são ativados através da redução por diversas biomoléculas, gerando complexos de Pt^{2+} ativos. Os complexos de Pt^{4+} apresentam configuração d^6 e geometria preferencialmente octaédrica, enquanto os de Pt^{2+} , apresentam configuração d^8 e geometria quadrática plana. Logo, a redução de Pt^{4+} para Pt^{2+} é seguida pela liberação dos ligantes axiais (Figura 8).^{6,46}

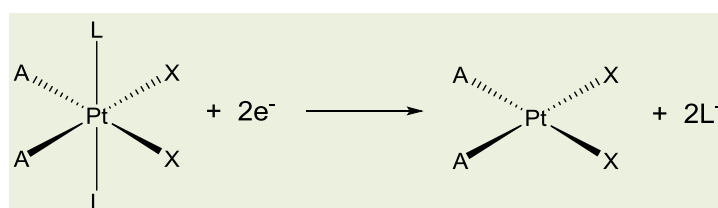


Figura 8. Conversão dos complexos de Pt^{4+} nos de Pt^{2+}

A escolha dos ligantes axiais pode ser feita com base em propriedades, tais como lipofilicidade ou facilidade de redução. O processo de ativação envolvendo a transferência de dois elétrons e a perda dos ligantes axiais ainda é um desafio, pois a redução é intrinsecamente irreversível, o que torna árdua a utilização de métodos convencionais para caracterizar com precisão as propriedades do par redox Pt^{4+}/Pt^{2+} .⁴⁷

Dentre os principais objetivos no desenvolvimento de complexos de Pt^{4+} estão a aplicação oral desses compostos, o aumento da seletividade com o alvo quando comparados aos complexos de Pt^{2+} e a diminuição das interações não específicas no sistema biológico, particularmente com tióis.⁴⁵ Somente três drogas a base de Pt^{4+} chegaram aos testes clínicos, entretanto, nenhuma recebeu aprovação para uso (Figura 9).

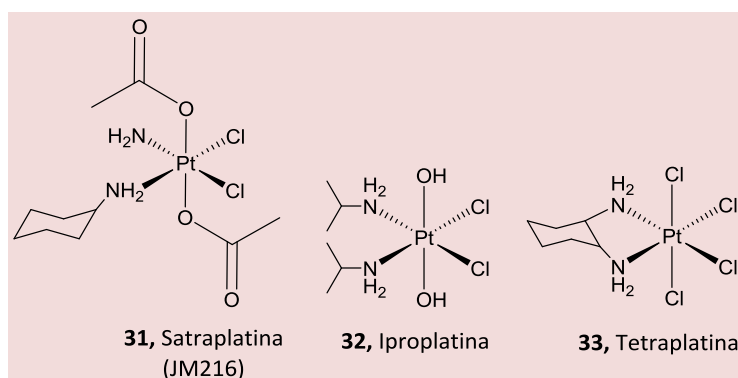


Figura 9. Complexos a base de Pt^{4+} com atividade antitumoral que chegaram em fase de testes clínicos⁴⁶

A satraplatina (**31**) é o complexo de Pt^{4+} o mais estudado e pode ser administrado oralmente. Tanto a iproplatina (**32**) quanto a tetraplatina (**33**) devido a alta toxicidade, foram descartadas após alguns testes preliminares.⁴⁶

Recentemente Varbanov e colaboradores⁴⁸ sintetizaram uma série de complexos de Pt^{4+} contendo um ligante quelato diamina ou dois ligantes amina monodentados e dois ligantes quelatos

dicarboxilato (Figura 10). As propriedades redox, a lipofilicidade e a atividade antitumoral desses derivados foram avaliadas. O derivado $(Pt(DACH)(mal)_2)$ (**41**) se mostrou promissor e foi constatada a redução da Pt^{4+} à Pt^{2+} na presença de ascorbato. Neste estudo foi observado ainda que a lipofilicidade é modificada de acordo com os ligantes dicarboxilato, enquanto a citotoxicidade *in vitro* dos compostos é dependente dos ligantes amina.⁴⁸

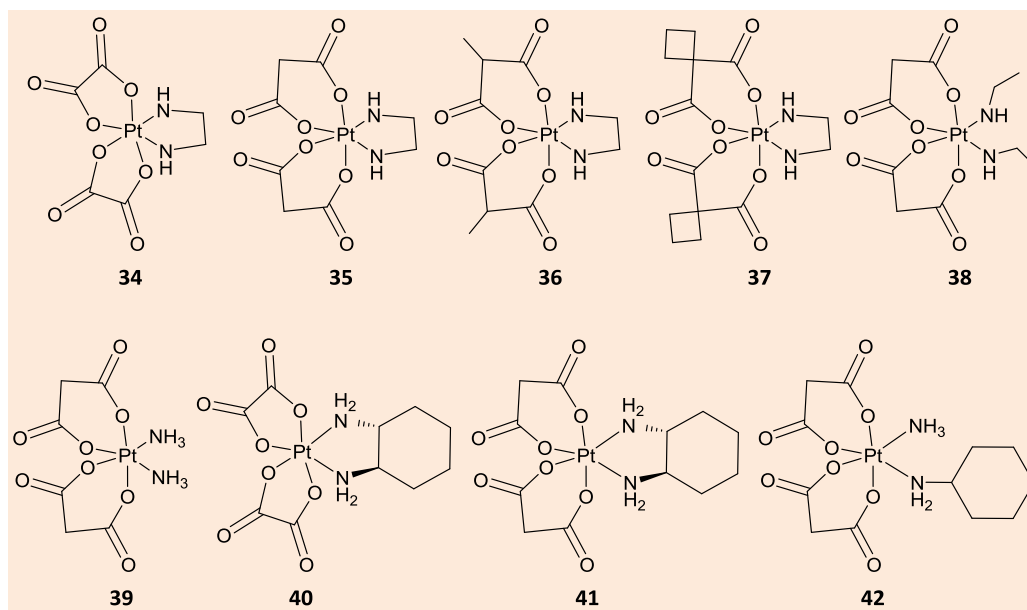


Figura 10. Complexos de Pt^{4+} estudados por Varbanov e colaboradores⁴⁸

Assim como Pt^{4+} , Ru^{3+} pode ser reduzido sob condições fisiológicas por ascorbato ou glutatona, gerando Ru^{2+} mantendo sua estrutura octaédrica.^{15,20,48} Os primeiros

candidatos a antitumorais baseados em Rutênio em triagem clínica foram NAMI-A (**43**) seguido pelo KP1019 (**44**) (Figura 11).^{15,17,49,50}

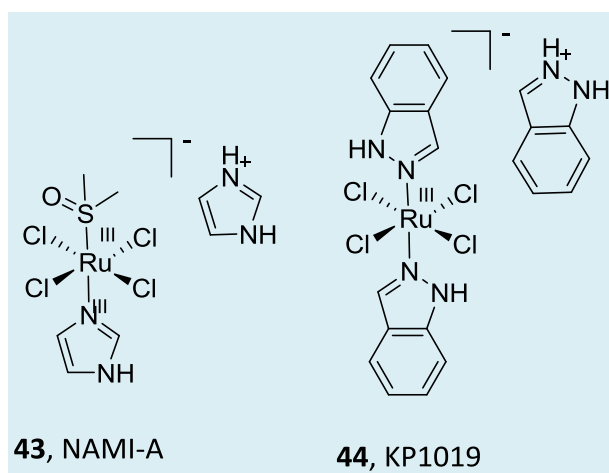


Figura 11. Complexos de Ru^{3+} candidatos a antitumorais^{15,17,50}

Enquanto **43** pode inibir as metaloproteinases de matriz (MMPs) e prevenir a invasão de tumores em tecidos próximos, **44** tem mostrado atividade anticâncer promissora.^{45,49,50} A cinética e o mecanismo para a possível ativação de **43**, através do 2-mercapoetano sulfonato de sódio (MESNA) foi reportada recentemente na literatura.⁵¹ Os alvos desses compostos ainda não foram descobertos, porém sabe-se que adutos com o DNA podem ser formados e que o efeito da hipóxia aumenta a toxicidade de certos agentes antitumorais.^{15,17,52}

Alguns complexos de rutênio fazem parte de uma nova proposta, baseada na combinação de diagnóstico e terapia. Além de apresentarem as propriedades necessárias para o tratamento do câncer, os complexos permitem ainda visualizar o tumor.⁵³ Brindell e colaboradores⁵³ sintetizaram e avaliaram o complexo $[Ru(dip)_2(bpy-Nitrolm)]^{2+}$ (Figura 12, substância **45**), cujos estudos biológicos e fotofísicos demonstraram sua aplicação como sonda de imagem óptica e agente citotóxico. Os pesquisadores observaram que **45** é mais tóxico quando está em tecidos hipóxicos e que se acumula dentro de células sob estas condições.⁵³

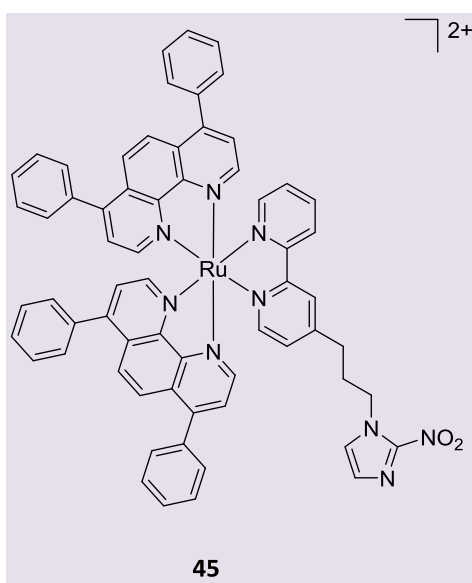


Figura 12. Complexo de Rutênio investigado por Brindell e colaboradores⁵³

Além de platina e rutênio, complexos de cobalto também têm sido estudados como PDAHs por possuírem dois estados de oxidação acessíveis, +3 inerte e +2 lábil.^{10,13,49,54-56} Os complexos de Co^{3+} são inativos e agem como carreadores da droga, desativando-a. No ambiente hipóxico de um

tumor, o complexo de Co^{3+} é reduzido ao respectivo complexo de Co^{2+} , liberando a droga citotóxica coordenada. Em células normais, porém, a presença de oxigênio causa a reoxidação do complexo à sua forma Co^{3+} inativa (Figura 13).^{49,54-57}

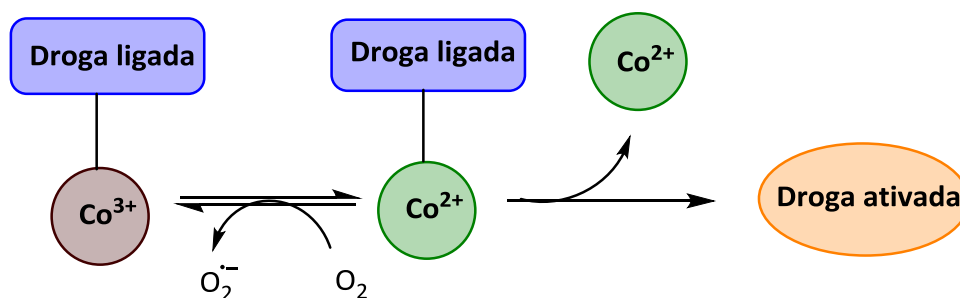


Figura 13. Mecanismo de pró-drogas baseado em complexos de Co^{3+} (Adaptado da referência 17)

Mostardas nitrogenadas foram inicialmente utilizadas no desenvolvimento de complexos de cobalto como possíveis PDAHs, por serem altamente tóxicas e possuírem a capacidade de formar ligações cruzadas com o DNA (Figura 14, substâncias

46, 47 e 48). Quando coordenadas ao íon Co^{3+} , como no complexo $[\text{Co}(\text{Meacac})_2(\text{DCE})]^+$ **49**, são desativadas. A redução do Co^{3+} a Co^{2+} em regiões hipóxicas leva à sua dissociação e consequente ação citotóxica no ambiente celular hipóxico.^{17,52,56}

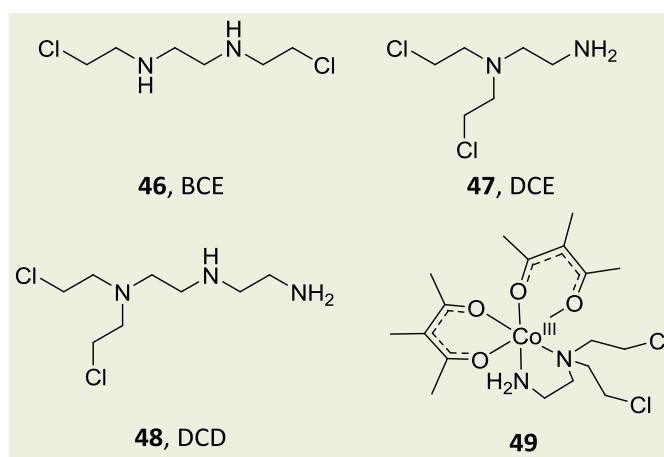


Figura 14. Compostos estudados como possíveis pró-drogas biorredutíveis^{17,52,56}

Hambley e colaboradores⁵⁸ desenvolveram um complexo de Co^{3+} (Figura 15, substância **50**) com o intuito de entregar e ativar seletivamente no tumor o inibidor de metaloproteinases de matriz (MMPs)

marimastat (Figura 15, substância **51**).^{13,14,57} MMPs são responsáveis pela clivagem de proteínas de matriz e tem sido associadas ao processo de metástase do tumor. Estudos eletroquímicos mostraram que o potencial de

redução de **51** é adequado para a biorredução em condições hipóxicas.⁵⁸ Ensaio *in vitro* confirmaram a estabilidade da pró-droga em solução antes da redução e baixa citotoxicidade contra as células A2780. Testes *in vivo* em ratos mostraram um nível

mais elevado de inibição de crescimento de tumor pelo complexo do que por marimastat livre. No entanto, ambos o marimastat livre e seu complexo de Co^{3+} aumentaram a metástase no modelo utilizado, sendo que o complexo foi significativamente mais ativo.⁵⁸

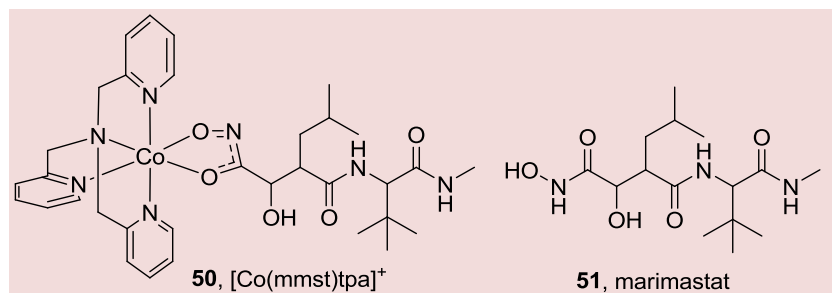


Figura 15. Compostos estudados por Hambley e colaboradores⁵⁸

Scarpellini e colaboradores⁵⁵ investigaram o uso de ligantes tridentados no desenvolvimento de novas pró-drogas biorredutíveis de Co^{3+} (Figura 16). Os estudos eletroquímicos mostraram que a redução do Co^{3+} a Co^{2+} ocorreu num potencial mais positivo em **54** do que em **55**. Um comportamento inverso seria esperado, devido ao grupo imidazol de **52** possuir maior

capacidade σ -doadora do que a piridina em **53**. Os complexos em suas formas reduzidas, **54_{red}** e **55_{red}**, foram capazes de inibir o crescimento celular de *Saccharomyces cerevisiae* em metabolismo fermentativo (utilizada como modelo para células neoplásicas em hipóxia), com valores de IC_{50} inferiores aos da cisplatina, sob o mesmo tempo de exposição.⁵⁵

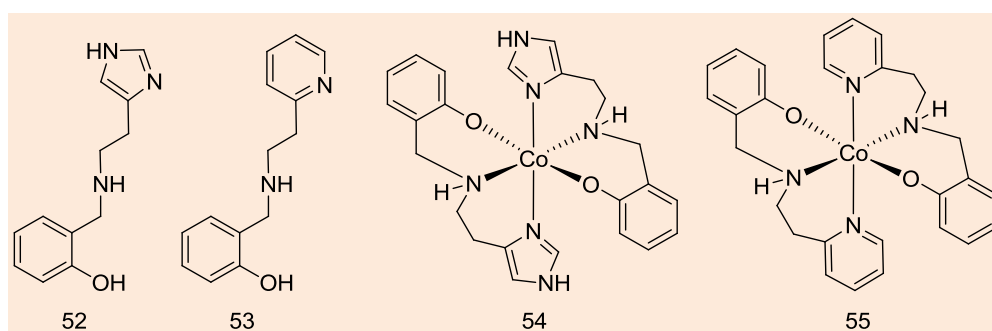


Figura 16. Compostos estudados por Scarpellini e colaboradores⁵⁵

Uma série de complexos de Co^{3+} com os ligantes tripodais tren (**56**) e tpa (**57**) (Figura 17) e modelos de moléculas ativas contendo os grupamentos β -dicetonato, hidroxamato, hidoximato e catecolato foi descrita por Hambley e colaboradores,⁵⁹ com o intuito de estabelecer as bases para o desenvolvimento de novas PDAHs. A análise eletroquímica demonstrou que os complexos contendo o

ligante tren apresentam processos de redução significativamente mais negativos, quando comparados aos complexos análogos com tpa.⁵⁹ Os compostos com o ligante tren também apresentam maior tendência a irreversibilidade eletroquímica. Quando comparados os ligantes bidentados em complexos com um determinado ligante tripodal, o potencial de redução segue a

seguinte ordem: β -dicetonato > hidroxamato > catecolato > hidoximato.⁵⁹

Bryce e colaboradores¹⁶ sintetizaram e avaliaram a seletividade hipóxica de complexos de Co^{3+} com os ligantes fluorescentes antraquinona-3-carboxilato (AQ2CH) e cumarina-343 (C343H) (Figura 18). Esses ligantes funcionam como modelos de citotoxinas, onde sua fluorescência é extinta com a coordenação ao centro metálico. Após a redução do Co^{3+} à Co^{2+} , os ligantes são

liberados e sua fluorescência é retomada, permitindo visualizar os ligantes livres através de microscopia confocal.¹⁶ Estudos eletroquímicos mostraram que os potenciais de redução de **58** e **59** são mais negativos do que o dos compostos de partida $[\text{CoCl}_2(\text{cyclam})]\text{Cl}$. O estado de oxidação +3 é estabilizado pela habilidade doadora de carga negativa dos oxigênios dos ligantes AQ2CH e C343H e o processo é classificado como reversível tendo I_{pa}/I_{pc} próximo a 1.

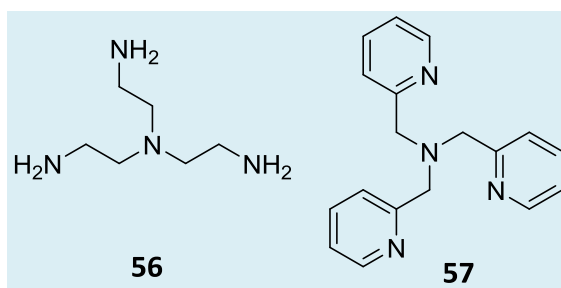


Figura 17. Ligantes analisados por Hambley e colaboradores⁵⁹

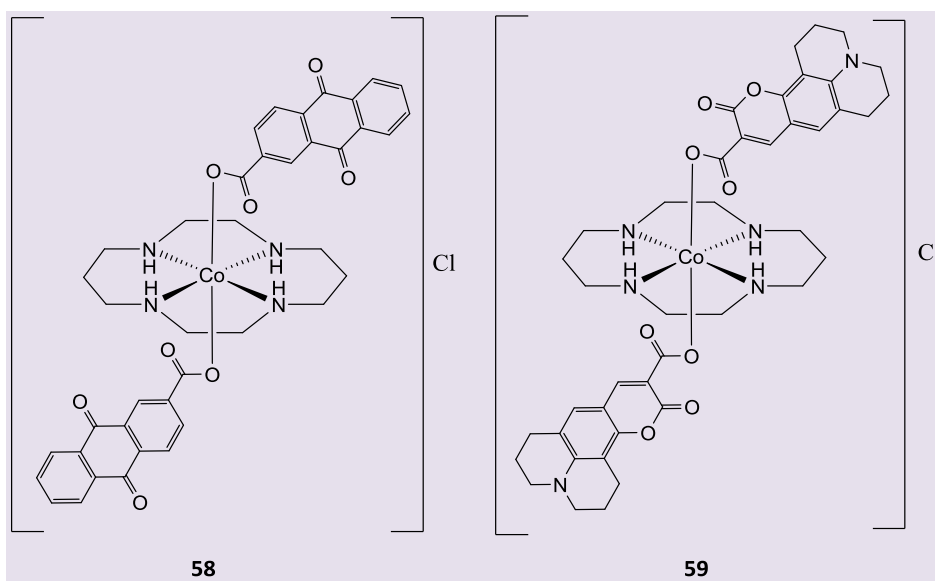


Figura 18. Complexos $[\text{Co}(\text{AQ2CH})_2(\text{cyclam})]\text{Cl}$ (**58**) e $[\text{Co}(\text{C343H})_2(\text{cyclam})]\text{Cl}$ (**59**) avaliados por Bryce e colaboradores¹⁶

Lanznaster e colaboradores^{10,54} descreveram recentemente a obtenção de complexos de Co^{3+} com o ligante bhnq^{2-} , produzido durante a reação de complexação a partir da lausona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) (Figura 19). Dados de

voltametria cíclica em solução aquosa mostraram um processo *quasi*-reversível com $E_{1/2} = -0,22 \text{ V vs EPH}$ para **60** e $-0,08 \text{ V}$ para **61**. A reação desses complexos com ácido ascórbico revelou que a dissociação do ligante bhnq^{2-} é retardada na presença de

oxigênio apenas para **60**, indicando que o mesmo apresenta seletividade hipóxica. A ausência de seletividade hipóxica para **61**

pode estar relacionada ao seu potencial de redução mais positivo.^{10,54}

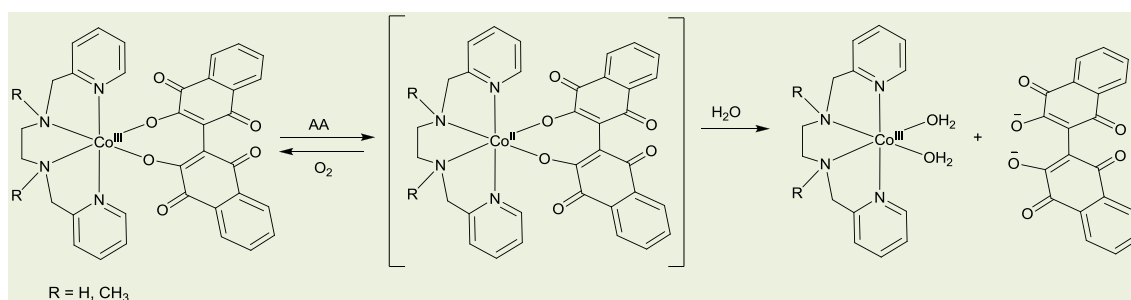


Figura 19. Reação de **60** (R = H) e **61** (R = CH₃) com ácido ascórbico^{10,54}

Complexos com outros centros metálicos também vêm sendo estudados.^{15,38,43} Gambino⁵² sintetizou e caracterizou uma série de complexos de Cu²⁺, V(IV)O²⁺ e Pd²⁺ com derivados da tirapazamina. O complexo **62** (Figura 20) apresentou melhores resultados frente a células V79, fibroblastos pulmonares de hamsters chineses, além de alta seletividade citotóxica em condições de hipóxia. Complexos de Cu²⁺ agem de forma semelhante aos de Co³⁺, podendo ser reduzido a complexos menos estáveis de Cu⁺ liberando o ligante citotóxico. Tentativas de

desenvolver pró-drogas biorredutíveis através da coordenação de Cu²⁺ com mostardas nitrogenadas lineares apresentam diversos problemas tais como a baixa solubilidade dos compostos.⁵² Complexos estáveis de Cu²⁺ com diversos ligantes macrocíclicos como cyclen, cyclan e tacn vêm sendo estudados (Figura 20, substâncias **63**, **64** e **65**). Complexos com esses ligantes combinados com mostardas nitrogenadas foram citotóxicos em células tumorais pulmonares e inclusive, também apresentaram seletividade hipóxica.^{17,52}

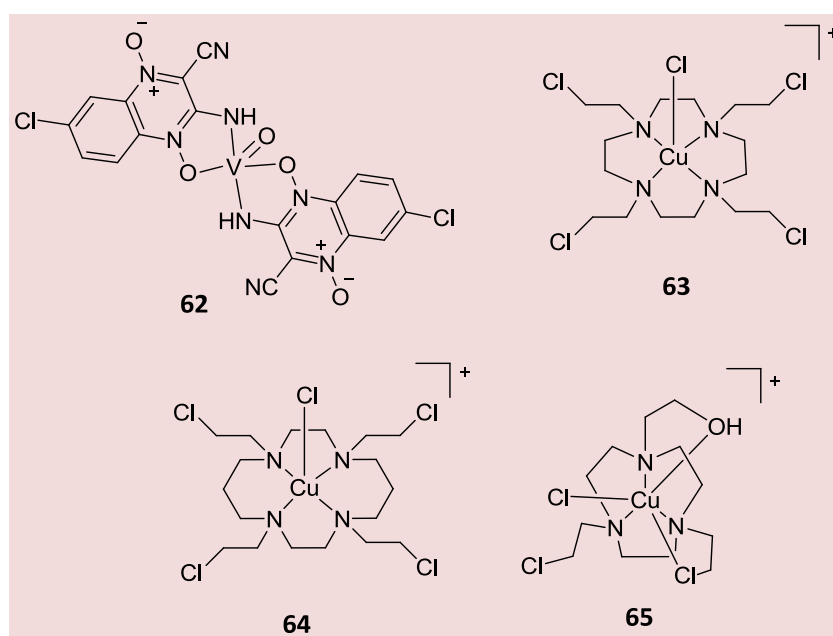


Figura 20. Complexos com outros centros metálicos que vêm sendo estudados^{17,52,60}

4. Considerações Finais

O desenvolvimento de PDAHs baseia-se no fato de que tumores sólidos possuem regiões em hipóxia, cujo ambiente celular se diferencia daquele encontrado nos tecidos normóxicos. Idealmente, substâncias capazes de circular intactas pelo organismo são seletivamente ativadas ao atingirem regiões hipóxicas do tumor, tornando-se citotóxicas. Essa ativação ocorre via redução, devido a condição redutora gerada pela baixa concentração de oxigênio. Moléculas orgânicas exploradas como PDAHs, incluem mostardas nitrogenadas, *N*-óxidos aromáticos e alifáticos, nitroimidazóis e quinonas. Em geral, nesses compostos, a redução por um, dois ou mais elétrons gera espécies que são mais ativas que sua forma não reduzida. O desenvolvimento de complexos metálicos para atuarem como PDAHs tem se baseado na utilização de íons metálicos que apresentam um estado de oxidação inerte e outro lábil. Propõe-se que complexos de Pt⁴⁺ e Ru³⁺, quando reduzidos, gerem as espécies ativas de Pt²⁺ e Ru²⁺ que podem se ligar ao DNA, levando a apoptose. Complexos de Co³⁺ têm sido propostos como carreadores de moléculas citotóxicas, que são liberadas mediante redução à forma lábil de Co²⁺. A atividade de fármacos baseados em metais é dependente da natureza do íon metálico, seu estado de oxidação e ambiente de coordenação. Modificações desses parâmetros permitem modular com relativa precisão as propriedades do candidato a PDAH. Resultados promissores dessa estratégia têm atraído um número cada vez maior de pesquisadores para o desenvolvimento de novos candidatos a pró-drogas seletivas, o que é evidenciado pelo crescente número de publicações neste tema.

Referências Bibliográficas

- ¹ Rocha, R. C.; Toma, H. E. Transferência de elétrons em sistemas inorgânicos de valência mista. *Química Nova* **2002**, *25*, 624. [[CrossRef](#)]
- ² Portela, A. S.; Neto, A. N. M.; Silva, P. C. D.; Simões, M. O. S.; Almeida, M. G. Estatinas x ácido lipóico na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* **2014**, *35*, 9. [[Link](#)]
- ³ Rabelo, L. A.; Souza, V. N.; Fonseca, L. J. S.; Sampaio, W. O. Desbalanço redox: NADPH oxidase como um alvo terapêutico no manejo cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **2010**, *94*, 684. [[CrossRef](#)]
- ⁴ Dias, L. C.; Dessoy, M. A.; Silva, J. J. N.; Thiemann, O. H.; Andricopulo, A. D. Quimioterapia na doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Química Nova* **2009**, *32*, 2444. [[CrossRef](#)]
- ⁵ Filippin, L. I.; Vercelino, R.; Marroni, N. P.; Xavier, R. M. Influência de processos redox na resposta inflamatória da artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia* **2008**, *48*, 17. [[CrossRef](#)]
- ⁶ Bustamante, F. L. S.; Souza, E. T.; Lanznaster, M.; Scarpellini, M. Complexos ativados por hipóxia: uma estratégia para o combate ao câncer. *Revista Virtual de Química* **2009**, *1*, 138. [[CrossRef](#)]
- ⁷ de Oliveira, R. B.; Alves, R. J. Agentes Antineoplásicos Biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. *Química Nova* **2002**, *25*, 976. [[CrossRef](#)]
- ⁸ Chang, J. Y.; Stevenson, R. J.; Lu, G. L.; Brothers, P. J. Clark, G. R.; Denny, W. A.; Ware, D. C. Syntheses of 8-quinolinolatocobalt(III) complexes containing cyclen based auxiliary ligands as models for hypoxia-activated prodrugs. *Dalton Transactions* **2010**, *39*, 11535. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹ Jungwirth, U; Kowol, C. R.; Keppler, B. K.; Hartinger, C. G.; Berger, W.; Heffeter, P. Anticancer activity of metal complexes:

- involvement of redox processes. *Antioxidants & Redox Signaling* **2011**, *15*, 1085. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ Bustamante, F. L. S.; Metello, J. L.; de Castro, F. A. V.; Pinheiro, C. B.; Pereira, M. D.; Lanznaster, M. Lawsons Dimerization in Cobalt(III) Complexes toward the Design of New Prototypes of Bioreductive Prodrugs. *Inorganic Chemistry* **2013**, *52*, 1167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹ Guise, C. P.; Mowday, A. M.; Ashoorzadeh, A.; Yuan, R.; Lin, W.; Wu, D.; Smaikk, J. B.; Patterson, A. V.; Ding, K. Bioreductive prodrugs as cancer therapeutics: targeting tumor hypoxia. *Chinese Journal of Cancer* **2014**, *33*, 80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² Chen, Y.; Hu, L. Design of anticancer prodrugs for reductive activation. *Medicinal Research Reviews* **2009**, *29*, 29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Failes, T. W.; Hambley, T. W. Models of hypoxia activated prodrugs: Co(III) complexes of hydroxamic acids. *Dalton Transactions* **2006**, *21*, 1895. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁴ Failes, T. W.; Hambley, T. W. Towards bioreductively activated prodrugs: Fe(III) complexes of hydroxamic acids and the MMP inhibitor marimastat. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2007**, *101*, 396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Reisner, E.; Arion, V. B.; Keppler, B. K.; Pombeiro, A. J. L. Electron-transfer activated metal-based anticancer drugs. *Inorganica Chimica Acta* **2008**, *361*, 1569. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Kim, B. J.; Hambley, T. W.; Bryce, N. S. Visualising the hypoxia selectivity of cobalt(III) prodrugs. *Chemical Science* **2011**, *2*, 2135. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ Graf, N.; Lippard, S. J. Redox activation of metal-based prodrugs as a strategy for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2012**, *64*, 993. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Peters, L.; Rischin, D. Elusive goal of targeting tumor hypoxia for therapeutic gain. *Journal of Clinical Oncology* **2012**, *30*, 1741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁹ Ullal, S. D.; Shenoy, K. K.; Pai, M. R. S. M.; Chowta, M. N.; Adiga, S. M. N.; Dinesh, M.; Kamatha, A.; Kotian, M. S.; Pai, D. K. Safety and radiosensitizing efficacy of sanazole (AK 2123) in oropharyngeal cancers: randomized controlled double blind clinical trial. *Indian Journal of Cancer* **2006**, *43*, 151. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Abreu, F. C.; Ferraz, P. A. L.; Goulart, M. O. F. Some applications of electrochemistry in biomedical chemistry. emphasis on the correlation of electrochemical and bioactive properties. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2002**, *13*, 19. [[CrossRef](#)]
- ²¹ Patterson, A. V.; Ferry, D. M.; Edmunds, S. J.; Gu, Y.; Singleton, R. S.; Patel, K.; Pullen, S. M.; Hicks, K. O.; Syddall, S. P.; Atwell, G. J.; Yang, S.; Denny, W. A.; Wilson, W. R. Mechanism of action and preclinical antitumor activity of the novel hypoxia-activated DNA cross-linking agent PR-104. *Clinical Cancer Research* **2007**, *13*, 3922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² McKeage, M. J.; Gu, Y.; Wilson, W. R.; Hill, A.; Amies, K.; Melink, T. J.; Jameson, M. B. A phase I trial of PR-104, a pre-prodrug of the bioreductive prodrug PR-104A, given weekly to solid tumour patients. *BMC Cancer* **2011**, *11*, 432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Singleton, R. S.; Guise, C. P.; Ferry, D. M.; Pullen, S. M.; Dorie, M. J.; Brown, J. M.; Patterson, A. V.; Wilson, W. R. DNA cross-links in human tumor cells exposed to the prodrug PR-104A: relationships to hypoxia, bioreductive metabolism, and cytotoxicity. *Cancer Research* **2009**, *69*, 3884. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Ahmadinejad, N.; Tari, M. F. Theoretical ¹⁴N and ¹⁷O nuclear quadrupole resonance parameters for tirapazamine and related metabolites. *Structural Chemistry* **2014**, *25*, 1281. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Wang, J.; Guise, C. P.; Dachs, G. U.; Phung, Y.; Hsu, A. H. L.; Lambie, N. K.; Patterson, A. V.; Wilson, W. R. Identification of one-electron reductases that activate both the hypoxia prodrug SN30000 and diagnostic probe EF5. *Biochemical Pharmacology* **2014**, *91*, 436. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Johnson, K. M.; Parsons, Z. D.; Barnes, C. L.; Gates, K. S. Toward hypoxia-selective DNA-alkylating agents built by grafting nitrogen mustards onto the bioreductively activated, hypoxia-selective DNA-oxidizing agent 3-amino-1,2,4-benzotriazine 1,4-dioxide (tirapazamine). *The Journal of Organic*

- Chemistry* **2014**, *79*, 7520. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Djidja, M.-C.; Francese, S.; Claude, E.; Loadman, P.; Sutton, C.; Shnyder, S.; Cooper, P.; Patterson, L. H.; Carolan, V. A.; Clench, M. R. Targeting of hypoxia in AQ4N-treated tumour xenografts by MALDI Ion mobility separation-mass spectrometry imaging. *Current Analytical Chemistry*, **2013**, *9*, 212. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Cerecetto, H.; González, M.; Risso, M.; Saenz, P.; Olea-Azar, C.; Bruno, A. M.; Azqueta, A.; Ceráin, A. L.; Monge, A. 1,2,4-Triazine *N*-oxide derivatives: studies as potential hypoxic cytotoxins. *Archiv der Pharmazie* **2004**, *337*, 271. [[CrossRef](#)]
- ²⁹ Hillard, E. A.; Abreu, F. C.; Ferreira, D. C. M.; Jaouen, G.; Goulart, M. O. F.; Amatore, C. Electrochemical parameters and techniques in drug development, with an emphasis on quinones and related compounds. *Chemical Communications* **2008**, *21*, 2612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; Santos, W. C.; Araújo, K. G. L.; Ferreira, V. F. Beta-Lapachona: Sua Importância em Química Medicinal e Modificações Estruturais. *Revista Virtual de Química* **2010**, *2*, 140. [[CrossRef](#)]
- ³¹ Moraes, T. A. P.; Filha, M. J. S.; Camara, C. A.; Silva, T. M.; Soares, B. M.; Bomfim, I. S.; Pessoa, C.; Ximenes, G. C.; Junior, V. A. S. Synthesis and cytotoxic evaluation of a series of 2-amino-naphthoquinones against human cancer cells. *Molecules* **2014**, *19*, 13188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³² Mallavadhani, U. V.; Prasad C. V.; Shrivastava, S.; Naidu, V. G. M. Synthesis and anticancer activity of some novel 5,6-fused hybrids of juglone based 1,4-naphthoquinones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *83*, 84. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Silva, F. C.; Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Pinto, A. C.; Ferreira, V. F. Synthesis of α - and β -lapachone derivatives from hetero Diels-Alder trapping of alkyl and aryl *o*-quinone methides. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, *20*, 1478. [[CrossRef](#)]
- ³⁴ Aguilar-Martínez, C.; Macías-Ruvalcaba, N. A.; Bautista-Martínez, J. A.; Gómez, M.; González, F. J.; González, I. Hydrogen bond and protonation as modifying factors of the quinone reactivity. *Current Organic Chemistry* **2004**, *8*, 1721. [[CrossRef](#)]
- ³⁵ Zhang, Q.; Piro, B.; Ramsay, S.; Noel, V.; Reisberg, S.; Pham, M.-C.; Electrochemical investigation of interactions between quinone derivatives and single stranded DNA. *Electrochimica Acta* **2012**, *85*, 588. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Goulart, M. O. F.; Lima, N. M. F.; Sant'Ana, E. G.; Ferraz, P. A. L.; Cavalcanti, J. C. M.; Falkowski, P.; Ossowski, T.; Liwo, A. Electrochemical studies of isolapachol with emphasis on oxygen interaction with its radical anions. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2004**, *566*, 25. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Wang, Y.; Gray, J.P.; Mishin, V.; Heck, D. E.; Laskin, D. L.; Laskin, J. D. Distinct roles of cytochrome *P450* reductase in mitomycin c redox cycling and cytotoxicity. *Molecular Cancer Therapeutics* **2010**, *9*, 1852. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Wardman, P. Electron transfer and oxidative stress as key factors in the design of drugs selectively active in hypoxia. *Current Medicinal Chemistry* **2001**, *8*, 739. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Astudillo, P. D.; Valencia, D. P.; González-Fuentes, M. A.; Díaz-Sánchez, B. R.; Frontana, C.; González, F. J. Electrochemical and chemical formation of a low-barrier proton transfer complex between the quinone dianion and hydroquinone. *Electrochimica Acta* **2012**, *81*, 197. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Bhat, M. A. Mechanistic, kinetic and electroanalytical aspects of quinone-hydroquinone redox system in *N*-alkylimidazolium based room temperature ionic liquids. *Electrochimica Acta* **2012**, *81*, 275. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Hernández-Molina, R.; Kalinina, I.; Esparza, P.; Sokolov, M.; Gonzalez-Platas, J.; Estévez-Braun, A.; Pérez-Sacau, E. Complexes of Co(II), Ni(II) and Cu(II) with lapachol. *Polyhedron* **2007**, *26*, 4860. [[CrossRef](#)]
- ⁴² Valle-Bourrouet, G.; Ugalde-Saldívar, V. M.; Gómez, M.; Ortiz-Frade, L. A.; González, I.; Frontana, C. Magnetic interactions as a stabilizing factor of semiquinone species of lawsone by metal complexation.

- Electrochimica Acta* **2010**, *55*, 9042. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Neves, A. P.; Vargas, M. D. Complexos de platina(II) na terapia do câncer. *Revista Virtual de Química* **2011**, *3*, 196. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁴ Cutillas, N.; Yellol, G. S.; Haro, C.; Vicente, C.; Rodríguez, V.; Ruiz, J. Anticancer cyclometalated complexes of platinum group metals and gold. *Coordination Chemistry Reviews* **2013**, *257*, 2784. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁵ Hummer, A. A.; Rompel, A. The use of X-ray absorption and synchrotron based micro-X-ray fluorescence spectroscopy to investigate anti-cancer metal compounds *in vivo* and *in vitro*. *Metallomics* **2013**, *5*, 597. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁶ Silva, G. B.; Vargas, M. D. Complexos de Pt⁴⁺: Estratégia molecular no combate ao câncer. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 102. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ McCormick, M. C.; Keijzer, K.; Polavarapu, A.; Schultz, F.; Baik, M. Understanding intrinsically irreversible, non-nernstian, two-electron redox processes: a combined experimental and computational study of the electrochemical activation of platinum(IV) antitumor prodrugs. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 8992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁸ Varbanov, H. P.; Goschl, S.; Heffeter, P.; Theiner, S.; Roller, A.; Jensen, F.; Jakupec, M. A.; Berger, W.; Galanski, M.; Keppler B. K. A novel class of bis- and tris-chelate diam(m)inebis(dicarboxylato)platinum(IV) complexes as potential anticancer prodrugs. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57*, 6751. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Colotti, G.; Ilari, A.; Boffi, A.; Morea, V. Metals and metal derivatives in medicine. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2013**, *13*, 211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁰ Ceresa, C.; Bravin, A.; Cavaletti, G.; Pellei, M.; Santini, C. The combined therapeutical effect of metal-based drugs and radiation therapy: the present status of research. *Current Medicinal Chemistry* **2014**, *21*, 2237. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ Adigun, R. A.; Martincigh, B.; Nyamori, V. O.; Omondi, B.; Masimirembwa, C.; Simoyi, R. H. Kinetics and mechanistic investigation into the possible activation of imidazolium *trans*-[tetrachloridodimethylsulfoxideimidazoleruthenate(III)], NAMI-A, by 2-mercaptoethane sulfonate. *Dalton Transactions* **2014**, *43*, 12943. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Gambino, D. Potential therapeutic applications of metal compounds directed towards hypoxic tissues. *Current Medicinal Chemistry* **2010**, *17*, 3616. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ Mazuryk, O.; Maciuszek, M.; Stochel, G.; Suzenet, F.; Brindell, M. 2-Nitroimidazole-ruthenium polypyridyl complex as a new conjugate for cancer treatment and visualization. *Journal of Bioinorganic Biochemistry* **2014**, *134*, 83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁴ Bustamante, F. L. S.; Miranda, F. S.; Castro, F. A. V.; Resende, J. A. L. C.; Pereira, M. D.; Lanznaster, M. A study on the properties and reactivity of naphthoquinone-cobalt(III) prototypes for bio-reductive prodrugs. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2014**, *132*, 37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁵ Souza, E. T. Castro, L. C.; Castro, F. A. V.; Visentin, L. C.; Pinheiro, C. B.; Pereira, M. D.; Machado, S. P.; Scarpellini, M. Synthesis, characterization and biological activities of mononuclear Co(III) complexes as potential bio-reductively activated prodrugs. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2009**, *103*, 1355. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Chang, J. Y.; Lu, G.; Stevenson, R. J.; Brothers, P. J.; Clark, G. R.; Botting, K. J.; Ferry, D. M.; Tercel, M.; Wilson, W. R.; Denny, W. A.; Ware, D. C. Cross-bridged cyclen or cyclam Co(III) complexes containing cytotoxic ligands as hypoxia-activated prodrugs. *Inorganic Chemistry* **2013**, *52*, 7688. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Underwood, C K.; Min, D.; Lyons, J. G.; Hambley, T. W. The interaction of metal ions and Marimastat with matrix metalloproteinase 9. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2003**, *95*, 165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁸ Failes, T. W.; Cullinane, C.; Diakos, C. I.; Yamamoto, N.; Lyons, J. G.; Hambley, T. W. Studies of a cobalt(III) complex of the mmp inhibitor marimastat: a potential hypoxia-activated prodrug. *Chemistry: A European Journal* **2007**, *13*, 2974. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁵⁹ Bonnitca, P. D.; Kim, B. J.; Hocking, R. K.; Clegg, J. K.; Turner, P.; Neville, S. M.; Hambley, T. W. Cobalt complexes with tripodal ligands: implications for the design of drug chaperones. *Dalton Transactions* **2012**, *41*, 11293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁰ Urquiola, C.; Vietes, M.; Cabrera, M.; Lavaggi, M. L.; Cerecetto, H.; González, M.; Cerain, A. L.; Monge, A.; Smircich, P.; Garat, B.; Gambino, D. Cytotoxic palladium complexes of bio-reductive quinoxaline N^1, N^4 -dioxide prodrugs. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 1623. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]