



CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Artículo original de investigación

Complejos metálicos con propiedades anticancerígenas de aciltioureas

Ana María Plutín Stevens ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9945-3998>

Alzir Azevedo Batista ² <https://orcid.org/0000-0002-4671-2754>

Raúl Ramos Cairo ¹ <https://orcid.org/0000-0001-5660-0484>

Raúl Oscar Mocelo Castell ¹ <https://orcid.org/0009-0009-1118-9041>

Eduardo E. Castellano ³ <https://orcid.org/0000-0003-0499-8907>

Marcia R. Cominetti ⁴ <https://orcid.org/0000-0001-6385-7392>

Daniela Flores Muñoz ¹ <https://orcid.org/0009-0007-9922-4977>

¹ Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Química de la Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

² Laboratorio de Estructura y Reactividad de Compuestos Inorgánicos Departamento de Química, Universidad Federal de San Carlos. Sao Paulo, Brasil

³ Instituto de Física de San Carlos, Universidade de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil

⁴ Departamento de Gerontología, Universidade Federal de San Carlos. Sao Paulo, Brasil

* Autor para la correspondencia: anap@fq.uh.cu

Editor

Lisset González Navarro
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: Los iones metálicos y sus complejos son vitales en el sistema biológico humano. Están diseñados para apuntar a sitios biológicos específicos debido a su amplia gama de geometrías, características de coordinación e interactúan con las moléculas biológicas. Muchos compuestos quimioterapéuticos clásicos han demostrado no solo actividades antitumorales, sino también una acción antiviral inesperada. **Objetivo:** Obtener, caracterizar, determinar la estructura y evaluar la actividad citotóxica de complejos y ligandos. Métodos: Las aciltioureas y complejos metálicos reportados se aislaron y caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas, y se evaluó la actividad citotóxica de ligandos y complejos; para uno de los complejos se realizó el experimento tridimensional para células tumorales en cultivos. **Resultados:** Se sintetizaron N-alquil- y N,N-dialquil-N'-aciltioureas para la obtención de complejos metálicos con diferentes precursores, análisis elemental, conductividad molar, voltametría cíclica, Espectroscopia Infrarroja, Resonancia Magnética Nuclear (¹H, ¹³C { ³¹P{¹H} }), y difracción de rayos X. La citotoxicidad de los compuestos fue evaluada en líneas celulares de tumores de pulmón, próstata y mama. **Conclusiones:** Se sintetizaron 38 complejos metálicos de Pd(II), Pt(II), Ni(II), Cu(I), Ru(II), con aciltioureas. Las coordinaciones más comunes para estos compuestos son a través del átomo de azufre, oxígeno del grupo tioureido. Los complejos muestran una alta citotoxicidad contra las células tumorales probadas, cuando se comparan con el IC₅₀ reportado para el cisplatino y el complejo encapsulado trans [Ru(-PPh₃)₂(N,N-dimetil-N'-tiofeniltioureato-k₂O,S)(bipy)] PF₆ presentó una mayor citotoxicidad, selectividad y es una estrategia prometedora para aumentar su solubilidad, administración y bioacumulación en tumores de mama.

Palabras clave: aciltiurea; complejo metálico; citotoxicidad; fosfina; microemulsión



Metal complexes with anticancer properties of acyl thioureas

ABSTRACT

Introduction: Metal ions and their complexes are vital in the human biological system. They are designed to target specific biological sites due to their wide range of geometries, coordination characteristics, and interaction with biological molecules. Many classical chemotherapeutic compounds have demonstrated not only antitumor activities but also unexpected antiviral action. **Objective:** To obtain, characterize, determine the structure and evaluate the cytotoxic activity of complexes and ligands. **Methods:** The reported acylthioureas and metal complexes were isolated and characterized by spectroscopic techniques, and the cytotoxic activity of ligands and complexes was evaluated and for one of the complexes, the experiment was carried out in three-dimensional cultures for tumor cells. **Results:** N-alkyl- and N,N-dialkyl-N'-acylthioureas were synthesized to obtain metal complexes with different precursors, elemental analysis, molar conductivity, cyclic voltammetry, Insulin Resistance, Nuclear Magnetic Resonance (^1H , ^{13}C { ^{31}P { ^1H }}), and X-ray diffraction. The cytotoxicity of the compounds was evaluated in lung, prostate and breast tumor cell lines. **Conclusions:** Thirty-eight metal complexes of Pd(II), Pt(II), Ni(II), Cu(I), Ru(II) with acylthioureas were synthesized. The most common coordination for these compounds is through the sulfur oxygen atom of the thioureide group. The complexes show high cytotoxicity against the tumor cells tested, when compared to the IC₅₀ reported for cisplatin and the trans-encapsulated complex [Ru(-PPh₃)₂(N,N-dimethyl-N'-thiophenylthiourate-k₂O,S)(bipy)]PF₆ presented greater cytotoxicity, selectivity and is a promising strategy to increase its solubility, delivery and bioaccumulation in breast tumors.

Keywords: acylthiourea; metal complexes; cytotoxicity; phosphine; microemulsion

INTRODUCCIÓN

La tasa de incidencia de nuevos casos de cáncer ha aumentado significativamente en el mundo. El cáncer de mama es el más común en las mujeres y es la segunda causa de muerte, mientras que en los hombres es el de pulmón y de próstata. Los de pulmón, mama y próstata son responsables de alrededor del 33 % del número total de nuevos casos detectados. ⁽¹⁾ Desde el descubrimiento de las propiedades anticancerígenas del cisplatino y la aprobación para el uso clínico como agente quimioterapéutico, en 1978 y hasta la fecha, se utiliza ampliamente, solo o combinado con otros fármacos como medicamento de primera línea, se asocia con los tratamientos del cáncer de vejiga, cuello uterino, pulmón, ovario y testículo. ^(2,3) También está involucrado con otros tipos de cánceres en los que el uso de primera línea fracasó o en situaciones específicas que excluyen el procedimiento estándar. ⁽⁴⁾ Se estima que en el tratamiento del 50 % de todos los cánceres los pacientes usan cisplatino. ⁽⁵⁾ Sin embargo, cada vez más el tratamiento con este se ve limitado por el desarrollo de resistencia de las células tumorales y sus efectos secundarios. ^(6,7)

En los últimos años, la síntesis, las propiedades biológicas y la aplicación de las N-aciltioureas han recibido gran atención

por los investigadores que trabajan en el campo bioinorgánico. ^(8,9,10) Además, las aciltioureas son capaces de unirse a una gran variedad de iones metálicos para formar complejos estables. Esta característica es debida a que el oxígeno, el nitrógeno y el azufre, presentes en este sistema polidentado, propician amplias posibilidades de enlaces.

La citotoxicidad en las diferentes líneas celulares de los complejos de aciltioureas con Ni(II), Co(III), Pd(II), Pt(II), Ru(II) y Au(I) ha demostrado el potencial de estos compuestos como agentes anticancerígenos. ^(11,12,13,14,15,16)

Los iones metálicos y sus complejos son vitales en el sistema biológico humano. Por lo tanto, la ciencia continúa explorando y construyendo nuevos fármacos en los últimos tiempos, los que están diseñados para apuntar a sitios biológicos específicos, debido a su amplia gama de geometrías y características de coordinación. ^(17,18,19) Estos son electrófilos que juegan un papel crucial en aproximadamente un tercio de las enzimas y poseen la capacidad de realizar diversas actividades celulares. ⁽²⁰⁾ Forman enlaces o interacciones carga-carga con otros átomos debido a su carga positiva. ^(17,21) Pueden unirse a una amplia gama de ligandos y biomoléculas, incluidos ADN, enzimas y proteínas, rodeados de nubes de electro-

nes. ⁽²⁰⁾ Como resultado de estas cargas opuestas, los iones metálicos interactúan con las moléculas biológicas. ^(20,21)

Los compuestos a base de metales, en particular los compuestos de coordinación, proporcionan diversas estructuras químicas, lo que permite que un centro metálico se coordine con los ligandos y luego interactúe con las biomoléculas objetivo. Esto implica que los efectos de toxicidad sistémico pueden evitarse de manera efectiva. Esto ha llevado a un renovado interés en compuestos basados en metales, principalmente como agentes antineoplásicos. Algunos de estos compuestos han dado excelentes resultados. ^(22,23) Este interés por los fármacos basados en compuestos de coordinación puede verse en numerosos artículos de revisión recientes. ^(23,24,25) Muchos compuestos quimioterapéuticos clásicos han demostrado no solo actividades antitumorales, sino también una acción antiviral inesperada. ^(26,27) La hipótesis es que las células infectadas con la mayoría de los virus suelen presentar una mayor replicación del ADN celular, condición que también se verifica en las células cancerosas, que en consecuencia suprime el crecimiento del virus. ^(28,29,30) Los complejos muestran una alta citotoxicidad y selectividad contra varias líneas celulares tumorales, además de ser más activos que los ligandos de partida. Por lo que en este trabajo se propuso obtener, caracterizar, determinar la estructura y evaluar la actividad citotóxica de complejos y ligandos.

MÉTODOS

Se diseñó una investigación básica, con potencial aplicación, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, Universidad de la Habana, y en el Laboratorio de Estructura y Reactividad de Compuestos Inorgánicos, Universidad Federal de Sao Carlos Brasil, en colaboración con el Instituto de Física de San Carlos Universidad de Sao Paulo Brasil, y el Departamento de Gerontología, Universidad Federal de San Carlos, Brasil, donde se realizaron la determinación estructural por DRX y los ensayos biológicos de los compuestos obtenidos, en el periodo comprendido durante los años 2020-2023.

En el trabajo experimental se emplearon los disolventes: n-hexano, CH₂Cl₂, CHCl₃, AcOEt, EtOH, MeOH, DMSO, acetonitrilo y agua destilada; algunos de calidad pura para análisis y otros de calidad comercial, se purificaron mediante procedimientos estándar y todos los productos químicos se utilizaron sin purificación adicional. El [Ni(CH₃CO₂)₂].4H₂O fue proporcionado por Fluka, trans-[PdCl₂(PPh₃)₂] K₂[PtCl₄], 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), KPF₆, cisplatino, CT-DNA (Calf Thymus), Hoechst 33258 y MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) fueron suministrados por Sigma-Aldrich. Todas las reacciones se realizaron en atmós-

fera de argón. Los complejos, precursores y las aciltiureas se sintetizaron siguiendo la metodología previamente descrita en la literatura. ⁽³¹⁾

Sección Experimental

Síntesis de complejos

Los precursores y ligandos de aciltiureas se sintetizaron según informes previos. ⁽³¹⁾ El precursor (0,180 mmol) se disolvió en 20 mL de metanol desaireado, con una posterior adición del respectivo ligando de aciltiurea (0,198 mmol). La mezcla se mantuvo bajo atmósfera inerte y se agitó durante 0,5 h. Posteriormente se añadió NH₄PF₆ (0,300 mmol; 0,050 g). Una hora más tarde, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta la precipitación de un sólido, que se separó por filtración, se lavó con agua (3 x 5) mL y metanol frío (3 x 5) mL y se secó al vacío.

Espectroscopía

Todos los espectros infrarrojos se registraron de (400-4000) cm⁻¹ en un espectrofotómetro RAYLEIGH WQF-510 FT IR con resolución de 4 cm⁻¹. Las muestras fueron preparadas en pastillas de bromuro de potasio a temperatura ambiente, utilizando la técnica estándar. Para su interpretación se empleó el programa ACD-LABS y MestReNova. Todos los espectros de RMN-¹H, ¹³C y ³¹P{¹H} se registraron en un espectrómetro Bruker de 400 MHz con una sonda dual de 5 mm, a 25 °C. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz), cuando sea posible su determinación. Los análisis se realizaron en disolución de dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) y cloroformo deuterado (CDCl₃). Los valores de δ están referenciados con respecto al pico residual de cloroformo para (¹H) en 7,26 ppm y para (¹³C) en 77,0 ppm y de dimetilsulfóxido para (¹H) en 2,5 ppm y para (¹³C) en 39,5 ppm. Los espectros de RMN-¹H; ¹³C; ³¹P{¹H} se registraron en el Departamento de Química, Universidad Federal de San Carlos, Brasil. Los análisis elementales parciales fueron realizados por el Departamento de Química de la Universidad Federal de San Carlos, en un instrumento CHNS EA 1108 del FISONs.

Determinación de la estructura por rayos X

Los complejos monodentados se cristalizaron a partir de una difusión de éter dietílico en una solución de acetona de los complejos, mientras que para los complejos bidentados la cristalización se produjo mediante un proceso de baja evaporación de los complejos en una disolución de diclorometano/metanol. Las mediciones de monocristal por difracción de rayos X se realizaron en difractómetros Enraf-Nonius Kappa-CCD y Apex II Duo con radiación MoKα monocromática

de grafito ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Los refinamientos de las células se llevaron a cabo usando el software Collect, y las estructuras se obtuvieron por el método directo usando el software SHELXS-97. ⁽³²⁾

Cálculos teóricos

Para todos los cálculos DFT se utilizó el conjunto de programas de estructura electrónica Gaussian 09.E.01 Para la fase gaseosa se utilizó la aproximación de la densidad local, caracterizada por la parametrización Vosko-WilkNusair (SVWN5). optimizaciones de geometría. ⁽³³⁾ Se utilizaron coordenadas cristalográficas para la optimización (cuando esté disponible) sin ninguna restricción de simetría, y las frecuencias armónicas se calcularon utilizando los derivados analíticos segundos y verificado para la ausencia de frecuencias imaginarias. ⁽³⁴⁾

El rutenio fue descrito por LANL2DZ efectivo para núcleo de potenciales relativistas (ECP) que reemplazan 28 electrones del núcleo con un potencial efectivo no local y una base asociada establecida para la electrones restantes, mientras que el conjunto básico de 6-31G+(d,p) fue utilizado para todos los otros átomos. ^(35,36) Con el fin de determinar los desplazamientos químicos de ^{13}C se utilizó el método GIAO y los datos se compararon con los datos experimentales utilizando la ecuación 1:

$$\delta_{\text{iso,calc}} = \sigma_{\text{ref}} - \sigma_{\text{iso}} \quad (1)$$

donde $\sigma_{\text{ref}} = 182,4254 \text{ ppm}$ se utilizó para ^{13}C (TMS). La estructura cristal TMS (CCDC 678366) se optimizó al mismo nivel de teoría de las moléculas complejas.

Cultivo de células

Los ensayos de citotoxicidad *in vitro* fueron realizados a todas las aciltioureas, precursores y complejos contra diferentes líneas celulares MDA-MB-231 (ATCC no. HTB-26) mama humana células tumorales, células tumorales de pulmón humano A549 (ATCC no CCL-185) y MRC-5 (ATCC no CCL-171) las células pulmonares humanas no tumorales fueron mantenido en un medio DMEM que contenga un 10 % de suero fetal bovino (FBS). Células tumorales de próstata humana DU-145 (ATCC no HTB-81) se mantuvieron en un medio RPMI-1640 también complementado con 10 % FBS. La línea celular de mama humana no tumoral, MCF-10A (ATCC) CRL-10317, se cultivó en un medio DMEM/F12 que contenía 5 % de suero equino, EGF (0,02 mg/mL), hidrocortisona (0,05 mg/mL), toxina del cólera (0,001 mg/mL), insulina (0,01 mg/mL), penicilina (100 UI/mL), estreptomycin (100 mg/mL) y L-glutamina (2 mM). Todas líneas celulares se mantuvieron a 37 °C con una humedad de 5 % en atmósfera de CO_2 .

Ensayo de proliferación

Los efectos de los complejos sobre la viabilidad de las células se determinaron mediante ensayo colorimétrico utilizando

bromuro de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio] MTT. Una densidad de $1,5 \times 10^4$ de células/pozo se sembró en 150 μL de complementado medio en placas de 96 pocillos. Después de 24 h las células se trataron con diferentes concentraciones de los complejos (disueltos en estériles DMSO) y se incubó durante 48 h. Se añadió MTT (1 mg/ml) (30 μL /pozo), y las placas se incubaron de nuevo durante 4 h. Después de la eliminación del medio, los cristales de formazano se disolvieron en isopropanol. La densidad óptica se midió a 540 nm utilizando un sensor de 96 pocillos. Lector automático multiscanner (ELISA).

Morfología celular

Se sembraron células MDA-MB-231 y MCF-10A ($1,0 \times 10^5$) células/pocillo en una placa de 12 pocillos y se incubaron en un medio suplementado a 37 °C en CO_2 al 5 % durante 24 h. Después del tratamiento de las células con diferentes concentraciones de complejos (disueltos en DMSO estéril y para el control, solo DMSO estéril), se examinó la morfología celular en un microscopio invertido (Nikon, T5100) con un aumento de 40X.

Formación de colonias

Las células MDA-MB-231 (300 células/pocillo) fueron sembradas en una placa de 6 pocillos y mantenidas en un medio suplementado a 37 °C con 5 % de CO_2 durante 24 h. Las células se trataron con diferentes concentraciones de los complejos durante 48 h; para el control, sólo estéril se añadió DMSO (0,5 %) en las mismas condiciones. El *medium* fue reemplazado por un medio fresco sin ningún complejo, y las placas fueron incubadas durante 10 días. Las células se lavaron con PBS, se fijaron con metanol y ácido acético (3:1) durante 5 min, y se tiñeron con violeta cristalina al 5 % durante 30 min. Las colonias formadas se analizaron en ambos números y tamaños utilizando el *software* Image J.

Migración

La migración celular se investigó mediante 2 métodos: cicatrización de heridas y *transwell* usando las cámaras de Boyden. En la herida ensayo de curación, células MDA-MB-231 ($1,5 \times 10^5$) células/pozo fueron chapados en placas de 12 pocillos e incubados adecuadamente hasta que el cultivo alcanza 100 % de confluencia. Después, se hizo un rasguño en la parte central de cada pozo utilizando una punta de micropipeta. Las células se incubaron con los complejos en la correspondiente concentración de IC 50 (48 h) durante 24 h. Después de este tiempo, 40 \times imágenes fueron capturadas con un microscopio óptico (Nikon, TS100) acoplado a un sistema de imagen captura en 2 campos diferentes por pozo. Para el ensayo de transwell, a densidad de $0,5 \times 10^5$ células/pocillo de MDA-MB-231 se incubó con los complejos en diferentes concentraciones y sembrado en la parte superior de la

cámara en un medio DMEM sin FBS. En la cámara inferior se añadió medio DMEM con 10 % FBS. El eventual proceso de migración se produjo durante 22 h a 37 °C con 5 % de CO₂. Las células que permanecieron en la cámara superior se retiraron con un hisopo de algodón, y las células que migraron a través de la membrana de la cámara superior se fijaron con metanol y se tiñeron con azul de toluidina al 1 %. Las células migradas fueron cuantificadas mediante recuento manual.

Análisis del ciclo celular

Las células MDA-MB-231 (4 × 10⁵) células/pocillo fueron colocados en una placa de 6 pocillos e incubados con diferentes concentraciones de complejos y 32 μM de camptotecina (control positivo) durante 24 h. Después las células fueron recogidas y lavadas 3 veces con PBS y fijadas durante la noche en etanol al 70 %. Las células se lavaron de nuevo con PBS, se incubaron con RNasaA (0,2 mg/mL) durante 30 min a 37 °C, y teñida con un fluorocromo hipotónico solución (5 μg/mL IP; 0,1 % de citrato de sodio y 0,1 % de Triton-X-100) por 1 h de análisis mediante flujo citométrico. La distribución de fases del ciclo celular fue analizada utilizando el programa informático Cell Quest (BD Biosciences) con un citómetro de flujo Accuri C6 (BD Biosciences).

Ensayo de apoptosis

Actividad apoptótica de los complejos evaluados en células MDA-MB-231 se analizó por citometría de flujo de derivación utilizando un kit de detección de apoptosis PEAnnexin-V. Las células (7,0 × 10⁴) células/pozo se colocaron en placas de 12 pocillos y después de 24 h de incubación a 37 °C estuvieron expuestos a diferentes concentraciones de complejos durante 24 h. Las células tratadas se lavaron con PBS frío y luego se resuspendieron en un 200 μL de tampón de unión (10 mM HEPES/NaOH, pH 7,4; 140 mM NaCl; 2,5 mM CaCl₂). PE (2,5 mL) y 7-AAD (2,5 mL) se añadieron en cada pozo y se incubaron durante 20 min en la habitación temperatura ambiente en la oscuridad. A continuación, se añadieron 200 μL de tampón de unión para análisis con un citómetro de flujo Accuri C6. La fluorescencia fue cuantificada por el software Cell Quest (BD Biosciences).

Experimentos de unión de ADN

Estudios de interacción del ADN con los complejos se realizaron por viscosidad, electroforesis, y experimentos de extinción de fluorescencia utilizando CT-ADN del timo de ternera, o el plásmido pBR322. Los complejos se disolvieron en DMSO estéril, y los ensayos se realizaron a partir de la dilución, con una concentración del 10 % de DMSO para todos los experimentos. Se realizaron experimentos de viscosidad utilizando el viscosímetro Ostwald a 25 °C en baño de agua

termostático. La concentración de la solución de CT-ADN en un tampón Tris-HCl (5 mM Tris-HCl; 50 mM NaCl; pH 7,2) fue fijo (250 μM), mientras que la concentración de los complejos variaba de (0 a 100) μM. El tiempo de flujo se midió con un cronómetro digital.

La viscosidad específica relativa (η/η_0)^{1/3} valores, donde η es el valor relativo a la viscosidad del ADN en presencia de los complejos y η_0 es la viscosidad relativa del ADN, se trazaron versus [complejo]/[ADN] como se muestra en la ecuación 2 se utilizó para determinar la viscosidad relativa del ADN (η_0) y los valores del tiempo de flujo de la solución de ADN (t) corregidos por el tiempo de flujo del amortiguador (t₀). se utilizó para determinar la viscosidad relativa del ADN (η_0) y los valores del tiempo de flujo de la solución de ADN (t) corregidos por el tiempo de flujo del amortiguador (t₀).

$$\eta_0 = \frac{t - t_0}{t_0} \quad (2)$$

Los experimentos de electroforesis de ADN se realizaron utilizando agarosa gel. Complejos en diferentes proporciones entre 0,25 y 1,5 fueron incubados con ADN pBR322 (38 μM) a 37 °C durante 18 h. Las muestras se electroforizaron durante 1,5 h a 80 V en gel de agarosa al 1 % en 1 tampón de tris-acetato-EDTA (TAE) (Tris-HCl 0,45 M, ácido acético 0,45 M, EDTA 10 mM) y teñido con bromuro de etidio (2 μL/50 mL). Después de la ejecución electroforética, las bandas se visualizaron usando 1 transiluminador de luz UV (equipo ChemiDoc).

El ensayo de desplazamiento Hoechst 33258 y el anaranjado tiazol (TO) se llevó a cabo mediante el experimento de extinción de fluorescencia con el complejo ADN-CT de Hoechst/TO (5,0 μM) (175 μM) en tampón (4,5 μM Tris-HCl mM, NaOH 0,5 mM, NaCl 50 mM) a pH 7,4. La extinción de la intensidad de emisión del ADN CT de Hoechst a 495 nm (longitud de onda de excitación de 343 nm) o de la TO a 530 nm (longitud de onda de excitación de 480 nm) se monitorizó utilizando complejos como supresores a diferentes concentraciones (0 - 50) μM en DMSO. Los espectros de fluorescencia se registraron por triplicado utilizando una placa opaca de 96 pocillos.

Experimentos de electroforesis de ADN

Se realizaron utilizando gel de agarosa. Se incubaron complejos en diferentes proporciones entre 0,25 y 1,5 con ADN pBR322 (38 μM) a 37 °C durante 18 h. Las muestras se sometieron a electroforesis durante 1,5 h a 80 V en gel de agarosa al 1 % en 1 tampón Tris-acetato-EDTA (TAE) (Tris-HCl 0,45 M, ácido acético 0,45 M, EDTA 10 mM) y se tiñeron con bromuro de etidio (2 μL) /50ml). Después de la corrida electroforética, las bandas se visualizaron utilizando un transiluminador de luz UV (equipo ChemiDoc). El ensayo de desplazamiento de Hoe-

chst 33258 y naranja de tiazol (TO) se llevó a cabo mediante el experimento de extinción de fluorescencia con el complejo Hoechst/TO (5,0 μM)-CT DNA (175 μM) en tampón (Tris-HCl 4,5 mM, NaOH 0,5 mM; 50 NaCl mM) a pH 7,4. Se monitorizó la extinción de la intensidad de emisión del ADN Hoechst CT a 495 nm (longitud de onda de excitación de 343 nm) o del TO a 530 nm (longitud de onda de excitación de 480 nm) utilizando los complejos como supresores a diferentes concentraciones (0-50) μM en DMSO. Los espectros de fluorescencia se registraron por triplicado utilizando una placa opaca de 96 pocillos.

Experimentos de unión a HSA

Estudios de interacción de la HSA con los complejos se realizaron mediante un experimento de extinción de fluorescencia, donde la concentración de HSA en tampón (4,5 mM Tris-HCl; 0,5 mM NaOH; 50 mM NaCl) a pH 7,4 se mantuvo constante (5 μM), mientras que en la concentración de los complejos se incrementó de (5 a 50) μM . La extinción de la intensidad de emisión de los residuos de triptófano HSA a 305 nm (longitud de onda de excitación 270 nm) se monitorizó a los 25 °C y 37 °C. Para el análisis de datos se utilizó la ecuación clásica de Stern-Volmer (ecuación 3):

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_{q\tau}[Q] = 1 + K_{sv}[Q] \quad (3)$$

donde F_0 y F corresponden a las intensidades de fluorescencias en ausencia y presencia del extintor, respectivamente; $[Q]$ es la concentración del amortiguador; y K_{sv} es el amortiguamiento de Stern-Volmer constante.

La constante de unión (K_b) así como el número de sitios de encuadración (n) se determinó trazando el gráfico de doble logaritmo de los datos de fluorescencia usando (Eq 3):

$$\log \frac{F_0 - F}{F} = \log K_b + n \log [Q] \quad (4)$$

Los parámetros termodinámicos ΔH , ΔS , y ΔG se obtuvieron mediante las ecuaciones 5 y 6:

$$\ln \frac{K_2}{K_1} = \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right) \frac{\Delta H}{R} \quad (5)$$

$$\Delta G = -RT \ln K = \Delta H - T\Delta S \quad (6)$$

donde K_1 y K_2 son las constantes de unión a temperaturas T_1 y T_2 respectivamente; R es la constante de gas.

Para evaluar la interacción de los complejos con el sitio II de la HSA, a ensayo de desplazamiento se realizó utilizando el compuesto dansilglicina como sonda a fluorescente. Los experimentos se llevaron a cabo añadiendo: cantidades variables de los complejos ([0-50] μM , concentraciones finales) a una mezcla de 5 μM de HSA y 5 μM de dansilglicina en tampón (4,5 mM Tris-HCl, NaOH 0,5 mM, NaCl 50 mM) a pH 7,4. Después de

añadir el complejo, las soluciones se incubaron durante 5 min a 25 °C antes de hacerlo se tomaron medidas. La extinción de la intensidad de emisión de la dansilglicina a 470 nm (longitud de onda de excitación 340 nm) fue monitorizado a 25 °C.

RESULTADOS

Este trabajo está encaminado a la síntesis, caracterización, determinación estructural y actividad anticancerígena de N-alquil y N,N-dialquil-N-aciltiureas y sus complejos metálicos a partir de diferentes precursores (figura 1).

Se prepararon una serie de N-alquil y N,N-dialquil-N-aciltiureas como ligandos para la síntesis de nuevos complejos de Pd(II), Pt(II), Ni(II), Ru(II) y Cu(I) empleando diferentes precursores como se observa en el esquema de la figura 1. Los ligandos y complejos fueron obtenidos, siguiendo los métodos expuestos. La presencia de átomos donores de electrones como S, N y O en las aciltiureas hace que sean ligandos polidentados, siendo el átomo de oxígeno del grupo carbonilo y el átomo de azufre del grupo tiocarbonilo 2 de las vías más probables para su interacción con los iones metálicos. Los complejos fueron obtenidos utilizando los precursores y las N-alquil y N,N-dialquil-N-aciltiureas.

DISCUSIÓN

Por esta vía se obtuvieron 38 complejos con los diferentes precursores y N-aciltiureas que se expusieron en la figura 1. El estudio espectroscópico de los complejos formados entre los ligandos N-alquil y N,N-dialquil-N'-aciltiureas con los precursores de paladio (II), platino (II), níquel (II), rutenio (II) y cobre (I) se realizó mediante el análisis comparativo de los espectros IR, RMN (1H, 13C y 31P{1H}) de las aciltiureas, con los complejos.

De estos compuestos de coordinación, 30 no se encuentran reportados en la literatura y los rendimientos obtenidos se encuentran entre (60-75) % (ver figura 1) y fueron caracterizados por análisis elemental, conductividad molar, voltametría cíclica, IR, RMN (1H, 13C {31P{1H}}), y difracción de rayos X. Los resultados del análisis elemental, conductividad molar, voltametría cíclica, IR, RMN (1H, 13C {31P{1H}}) dejan evidencia de la coordinación de las aciltiureas con los iones metálicos de paladio (II), platino (II), níquel (II), rutenio (II) y cobre (I) por los átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno del grupo aciltiureido, con formación de complejos estables. Estos resultados concuerdan con los obtenidos para algunos complejos de paladio (II) platino (II) y rutenio (II) con N,N-disustituidas-N'-aciltiureas. ^(37,38) Los cristales para la determinación estructural de los complejos de paladio (II), platino (II), rutenio (II) y cobre (I) fueron obtenidos mediante evaporización lenta de la mezcla de los disolventes metanol, n-hexano y diclorometano (3:1:1).

En este trabajo se determinaron las estructuras cristalinas, mediante difracción de rayos X a 22 complejos. En las

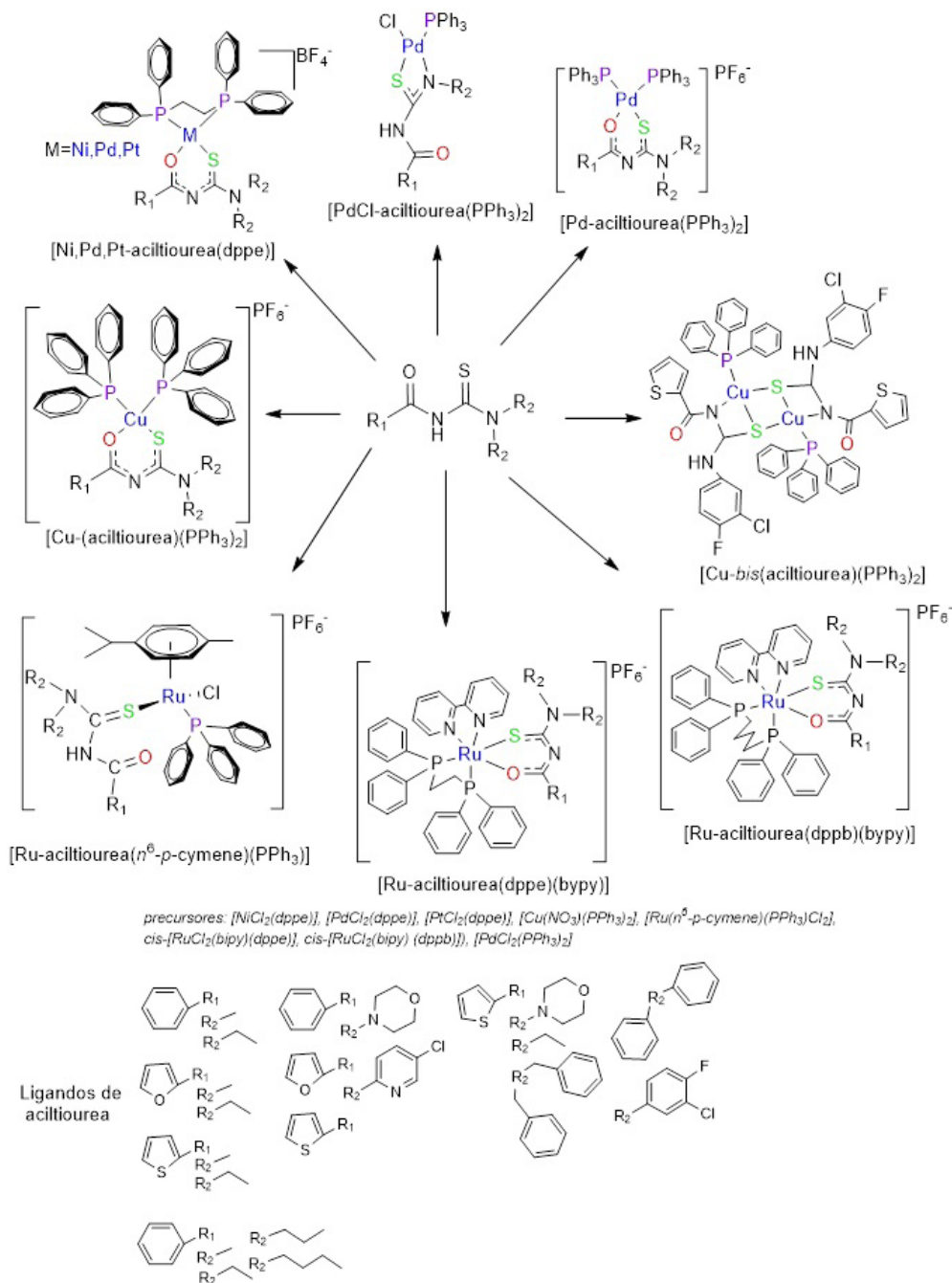


Fig. 1. Síntesis de complejos metálicos de aciltioureas.

tablas 1 y 2 aparecen las distancias y ángulos de enlaces, que nos permite plantear la forma de coordinación, la geometría y tipo de complejo que se forma con los precursores y las correspondientes N-alkil y N,N-dialquil-N'-aciltioureas. En la figura 2 se presentan las estructuras de algunos de ellos.

La difracción de rayos X confirmó la coordinación bidentada a través de átomos de S y O para el complejo de Cu(I) con la aciltiourea disustituidas (A) y para la monosustituida (C) es también bidentada por los átomos de (S y N). Para los complejos (D) y (E)

de níquel (II) y platino (II), con aciltioureas disustituidas la coordinación es bidentada por los átomos de azufre y oxígeno en tanto la coordinación de (G) de paladio (II) y aciltioureas monosustituidas es también bidentada pero por los átomos de (N y S) del grupo aciltioureido con formación de un anillo de 4 miembros muy tensionado. Los complejos (A, C, D, E y G) tienen geometría de coordinación cuadrado-plana ligeramente distorsionado.

Para los complejos de rutenio(II) (2 y 6), la coordinación del primero es bidentada por los átomos de oxígeno y azu-

Tabla 1. Distancias de enlaces de los complejos

Distancia de enlace	1	2	3	4	5	6	7
Cu1-P1	2,2670(19)		2,2140(8)				
Cu1-P2	2,2390(18)						
Cu1-O1	2,066(6)						
Cu1-S1	2,325(2)		2,3626(8)				
C2-S1	1,714(8)	1,179(4)		1,736/1,744	1,728	1,709(6)	1,735(3)
C2-N1	1,353(11)					1,204(8)	1,205(3)
C1-O1	1,268(10)	1,263(4)		1,289/1,279	1,266	1,388(8)	1,337(3)
C1-N1	1,306(11)	1,315(5)				1,307(8)	1,343(4)
Cu1...Cu1			3,0762(7)				
Cu1-S11			2,5483(8)				
Cu1-N11			2,102(2)				
Cu2-P2			2,2095(8)				
Cu2-N21			2,093(2)				
Ru-P						2,3799(15)	
Ru-S		2,337(10)				2,3696(15)	
Ru-Cl						2,4208(16)	
Ru-O		2,119(3)					
Ru-N(1)		2,146(3)					
Ru-N(2)		2,127(3)					
M1-P				2,154/2,144	2,210		
M1-P2				2,200/2,188	2,266		
M1-O1				1,858/1,876	2,063		
M1-S1				2,171/2,172	2,306		
Pd-N							2,138(2)
Pd-O							-
Pd-P(2)							-
Pd-S							2,2909(7)
Pd-Cl							2,3337(7)
Pd-P(1)							2,2441(7)

fre con formación de un anillo de 6 miembros, este comportamiento se observa para todos los complejos Pd(II), Pt(II) y Ru(II) con N,N- dialquil-N'-aciltiourea, sin embargo, para el compuesto (F), la coordinación al metal es monodentada a través del átomo de azufre con aciltioureas disustituida. La geometría de coordinación para el complejo (B) es octaédrica mientras que la del complejo (F) es también octaédrica del tipo semi-sandwich. ^(38,39,40,41)

Para los complejos de rutenio(II) (2 y 6), la coordinación del primero es bidentada por los átomos de oxígeno y azufre con formación de un anillo de 6 miembros, este comportamiento se observa para todos los complejos Pd(II), Pt(II)

y Ru(II) con N,N- dialquil-N'-aciltiourea, sin embargo, para el compuesto (6), la coordinación al metal es monodentada a través del átomo de azufre con aciltioureas disustituida. La geometría de coordinación para el complejo (2) es octaédrica mientras que la del complejo (6) es también octaédrica del tipo semi-sandwich. ⁽³⁸⁻⁴¹⁾

Ensayos de actividad biológica

La citotoxicidad de los ligandos N-alquil y N,N-dialquil-N'-aciltioureas y sus complejos de paladio(II), platino(II), rutenio(II) y cobre(I) con los diferentes precursores fue evaluada en 5 líneas celulares de humanos DU-145 (células de

Tabla 1. Ángulos de enlaces de los complejos

Angulo de enlace	1	2	3	4	5	6	7
P1-Cu1-S1	109,68(8)	-	117,84(3)				
P1-Cu1-P2	117,48(7)	-	67,49(6)				
P2-Cu1-S1	111,74(9)	-	125,08(6)				
O1-Cu1-S1	97,34(19)	-	106,83(6)				
O1-Cu1-P1	105,7(2)	-	122,53(3)				
O1-Cu1-P2	112,94(17)		102,54(2)				
S11-Cu1-N11			67,49(6)				
P1-Cu1-N11			125,08(6)				
N11-Cu1-S11'			106,83(6)				
P1-Cu1-S11'			122,53(3)				
S11-Cu1-S11'			102,54(2)				
S-Ru-P						91,36(6)	
S-Ru-O						91,18(6)	
P-Ru-O						82,81(5)	
P1-M1-P2				83,9/84,9	85,5		
O1-M1-S1				97,4/97,2	92,4		
C2-N2-C7							127,4(2)
N2-C2-S							125,9(2)
C1-N1-C2							127,4(2)
C3-C1-N1							114,3(2)
N1-C2-N2							119,6(2)
O1-C1-N1							122,3(3)

cáncer de próstata), A549 (células de cáncer de pulmón), (MDA-MB-231 (células de cáncer de mama) y las células no tumorales de mama y pulmón MCF-10A y MRC-5 respectivamente por ensayo MTT.

Todos los complejos mostraron actividad anticancerígena mediante diversos experimentos biológicos *in vitro*. Muchos de ellos fueron capaces de inducir cambios morfológicos en las células, influir en la formación de colonias y en el tamaño de las células, inhiben la migración, provocan cambios celulares y en la disposición nuclear, así como causa la detención celular en la fase Sub-G1 del ciclo celular.

Como resultados de los ensayos de citotoxicidad de estos compuestos mediante diversos experimentos biológicos tanto *in vitro* como *in vivo* encontramos que el complejo trans-[Ru(PPh₃)₂(N,N-dimetil-N-tiofeniltioureato-k²O,S)(bipy)]PF₆, no es citotóxico para las células sanas, así como selectivo para las células de cáncer de mama. En ensayos de cultivos 3D para células tumorales se demostró que no sólo es citotóxico para las células de cáncer de mama triple negativo, y lo hace de forma más selectiva para el IDC que para el DCIS.

Este complejo revierte el fenotipo maligno de las células IDC T4-2, como lo demuestra su acción sobre la morfometría de estructuras multicelulares. Por lo que se seguirá investigando como un posible principio activo para la obtención de un fármaco anticancerígeno.

Conclusiones

Se puede concluir que la estrategia de utilizar aciltioureas biológicamente activas como ligandos para el desarrollo de complejos metálicos ofrece una plataforma sólida para obtener nuevos y prometedores agentes anticancerígenos. Se sintetizaron 38 complejos metálicos de Pd(II), Pt(II), Ni(II), Ru(II) y Cu(I), con N-alkil y N,N-dialquil-N-aciltioureas, caracterizados por resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C, ³¹P{¹H}), y se confirmaron además por las estructuras cristalinas de 22 de ellos.

Los modos de coordinación más frecuentes de las aciltioureas con el centro metálico, son el monodentado neutro, a través del átomo de S y el bidentado a través de los átomos de O y S. Los complejos muestran una alta citotoxicidad contra varias líneas tumorales, así como también son selectivos,

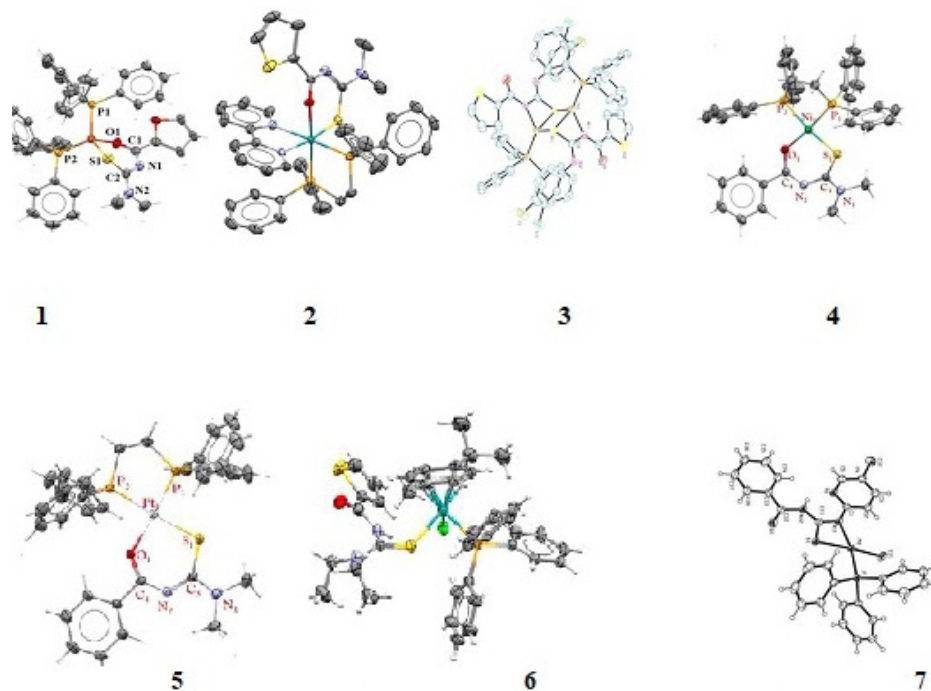


Fig. 2. Estructura molecular de los complejos: A, $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2[\text{N,N-dimetil}(2\text{-furoiltiourea})_2\text{k}2\text{O,S}]$; B, $\text{Ru}(\text{N,N-dimetil-N}'\text{-2-furoiltiourea})(\text{dppe})\text{BF}_4$; C, $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2[\text{N}-(2\text{-tiofenocarbonil})\text{-N}'\text{-(3-Cl,4-F-fenil)tiourea})_2\text{k}2\text{N,S}]$; D, $\text{Ni}(\text{N,N-dimetil-N}'\text{-2-benzoiltiourea})(\text{dppe})\text{BF}_4$; E, $\text{Pt}(\text{N,N-dimetil-N}'\text{-benzoiltiourea})(\text{dppe})\text{BF}_4$; F, $\text{Ru}(\eta^6\text{-p-cimeno})(\text{PPh}_3)(\text{N,N-dietil-N}'\text{-(2-tiofenocarbonil)tioureato-kS})\text{Cl}$; G, $\text{PdCl}(\text{PPh}_3)(5\text{-cloropiridil-N}'\text{-benzoiltioureato-k}2\text{N,S})$

comparable a la de los fármacos de referencia. Los experimentos biológicos tanto *in vitro* como *in vivo*, demostraron que el complejo $\text{trans-}[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{N,N-dimetil-N-tiofeniltioureato-k}^2\text{O,S})(\text{bipy})]\text{PF}_6$, no es citotóxico para las células sanas, pero sí para las células de cáncer de mama triple negativo realizada en cultivos 3D para células tumorales. Este complejo revierte el fenotipo maligno de las células IDC T4-2, como lo demuestra su acción sobre la morfometría de estructuras multicelulares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 2015;136 (5):E359-86.
2. Rosenberg B, Van Camp L, Trosko J. E, *et al.* Platinum Compounds: A New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature* 1969;222(5191):385-6.
3. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T, Inhibition of Cell Division in *Escherichia Coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* 1965;205(4972):698-9.
4. dos Santos N A, Carvalho Rodrigues M A, Martins N M, *et al.* Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Targets of Nephroprotection: An Update. *Arch. Toxicol.* 2012;86(8):1233-50.
5. Apps M G, Choi E H Y, Wheate N J. The State-of-Play and Future of Platinum Drugs. *Endocr.-Relat. Cancer* 2015;22(4):R219-R233.
6. Barragan F, Lopez-Senin P, Salassa L, *et al.* Photocontrolled DNA Binding of a Receptor-Targeted Organometallic Ruthenium(II) Complex. *J. Am. Chem. Soc.* 2011;133(35):14098-108
7. Wheate N J, Walker S, Craig G E, *et al.* The Status of Platinum Anticancer Drugs in the Clinic and in Clinical Trials. *Dalt. Trans.* 2010;39(35):8113-27.
8. Saeed A, Qamar R, Fattah T A, *et al.* Recent developments in chemistry, coordination, structure and biological aspects of 1-(acyl/aryl)-3-(substituted) thioureas *Res. Chem. Intermed.* 2017;43:3053-93.
9. Saeed A, Mustafa M, Zain-ul-Abideen M, *et al.* Current developments in chemistry, coordination, structure and biological aspects of 1-(acyl/aryl)-3-(substituted)thioureas: advances Continue *J. Sulfur Chem.* 2019;40:312-50.
10. Zahra U, Saeed A, Fattah T, *et al.* MF, Recent advances in urea-and thiourea-containing compounds: focus on innovative approaches in medicinal chemistry and organic synthesis *RSC Adv.* 2022;12:12710-45.
11. Yaseen S, Rauf M K, Zaib S, *et al.* Synthesis, Characterization and Urease Inhibition, *In Vitro* Anticancer and Antileishmanial Studies of Co(III) Complexes with N,N,N'-Trisubstituted Acylthioureas. *Inorg. Chim. Acta* 2016;443:69-77.
12. Selvakumaran N, Pratheepkumar A, Ng S W, *et al.* Synthesis, Structural Characterization and Cytotoxicity of Nickel(II) Complexes Containing 3,3-Dialkyl/Aryl- 1-Benzoylthiourea Ligands. *Inorg. Chim. Acta* 2013;404:82-7.
13. Plutin A M, Mocoelo R, Álvarez A, *et al.* On the Cytotoxic Activity of Pd(II) Complexes of N, N Disubstituted N'-Acyl Thioureas. *J. Inorg. Biochem.* 2014;134:76-82.

14. Colina-Vegas L, Luna-Dulcey L, Plutín AM, *et al.* Ru(II)-Arene Acylthioureas Complexes: DNA/HSA-Binding, Anti-Migration and Cell Death in a Triple Negative Breast Tumor Cell Line. *Dalt. Trans* 2017;46:12865-75.
15. Kangara EF, Peega T, Harmse L, *et al.* Conformational Analysis and Potential Anticancer Activity of [Pt(Phen)(L1-KS)₂] Studied by Single Crystal X-Ray Diffraction and Variable Temperature ¹H and ¹⁹⁵Pt NMR Spectroscopy. *New J. Chem.* 2019;43(9):3665-72.
16. Molter A, Kathrein S, Kircher B, *et al.* Anti-Tumour Active Gold(I), Palladium(II) and Ruthenium(II) Complexes with Thio- and Selenoureato Ligands: A Comparative Study. *Dalt. Trans* 2018;47(14):5055-64.
17. Sodhi R K, Paul. *Canc Therapy & Oncol Int J Metal Complexes in Medicine: An Overview and Update from Drug Design Perspective Cancer Therapy & Oncology International Journal, Canc Therapy Oncol Int J.* 2019;14:01-08
18. Jurca T, Marian E, Vicaş L G, *et al.* Metal Complexes of Pharmaceutical Substances, *Spectroscopic Analy-Dev. Appl.* 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/65390>
19. Buac D, Schmitt S, Ventro G, *et al.* Dithiocarbamate-based coordination compounds as potent proteasome inhibitors in human cancer cells, *Mini Rev Med Chem.* 2012;12:1193-1201
20. Pattan SR, Pawar SB, Vetal SS, *et al.* The scope of metal complexes in drug design. A review, *Indian Drugs.* 2012;49:5-12
21. Raymoni G, Abu Ali H. Synthesis, Structures and Various Biological Applications of New Zn(II) Complexes Having Different Coordination Modes Controlled by the Drug Furosemide in Presence of Bioactive Nitrogen Based Ligands *Appl Organomet Chem.* 2019;33:1-16.
22. Umar N, Ndumiso M, Mahmoud ES. Metal complexes in cancer therapy-an update from drug design perspective, *Drug. Des. Devel. Ther.* 2017;11:599-616.
23. Bergamo A, Sava G. Linking the future of anticancer metal-complexes to the therapy of tumour metastases, *Chem. Soc. Rev.* 2015;44:8818-35
24. Tanzimjaham AS, Jerry OA, Marganavelli S, *et al.* Synthesis, characterization, and biological evaluation of some metal complexes containing N and S donor atoms, *Res. Chem.* 2023;6:101052.
25. Brabec VK. Ruthenium coordination compounds of biological and biomedical significance. DNA binding agents, *J. Coord. Chem. Rev.* 2018;376:75-9
26. Takimoto CH, Wright J, Arbuck S G, Clinical applications of the camptothecins, *Biochim., Biophys Acta.* 1998, 1400;(1-3):107-19.
27. Gasperi-Campani A, Roncuzzi L, Zoli W, *et al.* Saporin 6 and Iridamidine in primary cell cultures from human breast carcinomas: a synergistic effect, *Anticancer Drug Des.* 1997;12(2):91-8.
28. Weitzman M D, Fradet-Turcotte, Virus DNA Replication and the Host DNA Damage Response, *Annu Rev Virol.* 2018;(1):141-64.
29. Pizarro A M, Sadler P J. Unusual DNA binding modes for metal anticancer complexes, *Biochimie* 2009;91:1198-211.
30. Koch B, Basu Baul T S, Chatterjee A. Dependent antiproliferative and antitumor effect of novel alkyl series of diorganotin(IV) compounds, *Invest. New Drugs,* 2009;27:319-26.
31. Plutín A, Márquez H, Morales M, *et al.* Alkylation of benzoyl and furoylthioureas as polydentate systems *Tetrahedron,* 2000;56(11):1533-9
32. Hoof R W W. COLLECT Data Collection Software; Nonius BV: Delft, The Netherlands, 1998
33. Frisch M J, Trucks G W, Schlegel H B, *et al.* Gaussian 09; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
34. Vosko SH, Wilk L, Nusair M. Accurate Spin-Dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: A Critical Analysis. *Can. J. Phys.* 1980;58(8):1200-11.
35. Foresman JB, Frisch A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 3rd ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2015.
36. Hariharan PC, Pople JA. The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies. *Theor. Chim. Acta,* 1973;28(3):213-22.
37. Hay PJ, Wadt WR. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for the Transition Metal Atoms Sc to Hg. *J. Chem. Phys.* 1985;82(1):270-83.
38. Plutín AM, Álvarez A, Mocado R, *et al.* Structure/Activity of Pt-I/N,N-Disubstituted-N'-acylthiourea Complexes: Anti-Tumor and Anti-Mycobacterium tuberculosis Activities, *Braz. Chem. Soc,* 2018;00(00):1-12.
39. Cunha NB, Colina-Vegas L, Plutín MA, *et al.* Hydrolysis reaction promotes changes in coordination mode of Ru(II)/acylthiourea organometallic complexes with cytotoxicity against human lung tumor cell lines, *J. Inorg. Biochem.* 2018;186:147-56.
40. Dorairaj DP, Haribabu J, Chang Y-L, *et al.* Pd(II)-PPh₃ complexes of halogen substituted acylthiourea ligands: Biomolecular interactions and in vitro anti-proliferative activity. *Appl. Organomet. Chem.* 2022;e6765:1-15.
41. Uysal M E, Solmaz U, Arslan H. Ru(II) and Ru(III) complexes containing N-acylthiourea ligands: Supramolecular structures and synthons, reduction, and reaction pathway of aromatic nitro compounds. *Appl. Organomet. Chem.* 2023;e7107:1-19.

 Recibido: 02/07/2024

 Aprobado: 02/08/2024

Agradecimientos

Agradecemos a todos los colaboradores de este trabajo que contribuyeron significativamente con la realización del mismo.

Conflictos de intereses

Los autores declaramos que no existen conflictos de intereses en relación con la investigación presentada.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista
 Curación de datos: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista
 Análisis formal de los resultados: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista
 Adquisición de fondos: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista
 Investigación: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista, Raúl Ramos Cairo, Raúl Oscar Mocado Castell, Daniela Flores Muñoz
 Metodología: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista, Raúl Ramos Cairo, Raúl Oscar Mocado Castell, Daniela Flores Muñoz
 Administración del proyecto: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista
 Recursos: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista, Eduardo E. Castellano, Marcia Regina Cominetti
Software: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista, Raúl

Ramos Cairo, Raúl Oscar Mocoelo Castell, Daniela Flores Muñoz
Supervisión: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista, Raúl Ramos Cairo
Validación: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista, Raúl Ramos Cairo
Redacción-borrador original: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista, Raúl Ramos Cairo
Redacción-revisión y edición: Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista, Raúl Ramos Cairo

Financiamientos

Para la realización de este trabajo de investigación Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Química, Universidad de La Habana, la investigación se apoyó en el financiamiento del Proyecto CAPES-MES y de apoyo de las entidades participantes que ofrecieron sus laboratorios y recursos.

Cómo citar este artículo

Ana María Plutín Stevens, Alzir Azevedo Batista, Raúl Ramos Cairo, Raúl Oscar Mocoelo Castell, et al. Complejos metálicos con propiedades anticancerígenas de aciltioureas. *An Acad Cienc Cuba* [internet] 2024 [citado en día, mes y año];14(2):e1638. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1638>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2024.

