

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 173**

51 Int. Cl.:

**A61K 41/00** (2006.01)

**A61K 49/10** (2006.01)

**A61K 51/04** (2006.01)

**C07D 487/22** (2006.01)

**C07F 5/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2007 E 07874160 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2099304**

54 Título: **Carboranilporfirinas y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**04.12.2006 US 633139**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**08.10.2014**

73 Titular/es:

**BROOKHAVEN SCIENCES ASSOCIATES, LLC  
(100.0%)  
40 BROOKHAVEN AVENUE  
UPTON NY 11973, US**

72 Inventor/es:

**MIURA, MICHIKO y  
RENNER, MARK W.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 504 173 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**Carboranilporfirinas y usos de los mismos****Descripción**

5 **[0001]** La presente invención se llevó a cabo con ayuda del gobierno bajo el contrato N° DE - AC02 - 98CH10886 adjudicado por el Departamento de Energía de Estados Unidos. El gobierno tiene ciertos derechos en la presente invención.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 **[0002]** La eficacia de los métodos de radiación y químicos en el tratamiento contra el cáncer ha sido limitada por la falta de ataque de las células tumorales por el agente terapéutico. En un esfuerzo por salvar el tejido normal, los métodos actuales de tratamiento tumoral han restringido por tanto las dosis de radiación y / o tratamiento químico a niveles que están muy por debajo de los niveles óptimos o clínicamente adecuados. De este modo, es un campo de intenso estudio el diseño de compuestos que son capaces, solos o como parte de un método terapéutico, de atacar y destruir selectivamente las células tumorales.

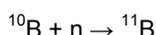
15 **[0003]** Debido a la conocida afinidad de las porfirinas por los tejidos neoplásicos, ha habido un gran interés en el uso de porfirinas como fármacos de administración en el tratamiento de neoplasias cerebrales, de cabeza y cuello, y tumores relacionados. Las porfirinas pertenecen en general a una clase de compuestos de tetrapirrol aromáticos coloreados, algunos de los cuales se encuentran de forma natural en plantas y animales, por ejemplo, clorofila y hemo, respectivamente.

20 **[0004]** Ya se han utilizado porfirinas y otros tetrapirroles con tiempos de vida de tripletes relativamente prolongados para el tratamiento de tumores malignos por terapia fotodinámica (PDT). En la PDT, al paciente se le inyecta en primer lugar un fármaco fotosensibilizante, normalmente una porfirina. Las células tumorales, ahora fotosensibilizadas, son susceptibles a la destrucción cuando se exponen a un intenso haz de luz láser roja. Se cree que el mecanismo bioquímico del daño celular en la PDT está mediado en gran parte por el oxígeno singlete, que se produce por la transferencia de energía de la molécula de porfirina excitada por la luz a una molécula de oxígeno. Sin embargo, se ha limitado principalmente la PDT debido a la pobre penetración de la luz roja, que se encuentra solo a unos pocos milímetros de profundidad.

25 **[0005]** La radioterapia (XRT) es el tratamiento de radiación más utilizado contra las numerosas formas de cáncer. En la XRT convencional, se irradia a un paciente por radioterapia de rayos - X fraccionada sin un fármaco radiosensibilizante. Sin embargo, si un fármaco radiosensibilizante se inyecta antes de la irradiación, las células tumorales, ahora radiosensibilizadas, son más susceptibles que los tejidos circundantes a la destrucción cuando se exponen a la radiación de rayos X. Los rayos X se clasifican como la radiación de baja transferencia de energía lineal (LET) debido a la velocidad a la que el tipo de radiación deposita energía a través del tejido. Los compuestos utilizados actualmente en la XRT clínica aún no han demostrado una tasa elevada de control del tumor en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello y otros cánceres mortales.

30 **[0006]** Una nueva forma de terapia prometedora contra el cáncer de radiación de alta LET es la terapia de captura de neutrones por boro (BNCT). La BNCT es un tratamiento de cáncer bimodal basado en la acumulación selectiva de un núclido estable de boro conocido como boro - 10, o  $^{10}\text{B}$ , en tumores y posterior irradiación con neutrones termalizados. Los neutrones termalizados afectan al boro - 10 causando la fisión nuclear (reacción de desintegración). La reacción de la fisión nuclear produce la liberación altamente localizada de grandes cantidades de energía en forma de radiación de alta LET, que puede destruir las células de manera más eficaz (mayor efecto biológico relativo) que la radiación de baja LET, como son los rayos X.

35 **[0007]** El boro - 10 se somete a la siguiente reacción nuclear cuando es capturado por un neutrón térmico:



40 **[0007]** En esta reacción nuclear, un núcleo de boro - 10 captura un neutrón que forma el núclido metaestable  $^{11}\text{B}$ , que se desintegra espontánea y casi instantáneamente en una partícula  $^4\text{He}$  y  $^7\text{Li}$ , que en conjunto posee una energía cinética media total de 2,34 MeV. Estas dos partículas ionizadas recorren aproximadamente 9  $\mu\text{m}$  y 5  $\mu\text{m}$  ( $7 \pm 2 \mu\text{m}$ ) en direcciones opuestas en el tejido blando, respectivamente.

45 **[0008]** Las distancias recorridas por las partículas  $^4\text{He}$  y  $^7\text{Li}$  son comparables al diámetro de células tumorales y células asociadas a tumores. Por tanto, la eficacia de la BNCT se encuentra en la producción de la radiación de ionización de alta LET muy localizada en el tumor. El tumor diana recibe así una gran dosis de radiación sin que afecte al tejido normal circundante.

50 **[0009]** En el caso de tumores cerebrales, después de la administración del compuesto de boro, la cabeza del

paciente es irradiada en el área general del tumor cerebral con un haz o campo incidente de neutrones epidérmicos (0,5 eV - 10 keV). Estos neutrones llegan a termalizarse progresivamente (energía media de aproximadamente 0,04 eV) a medida que penetran más profundamente dentro de la cabeza. A medida que los neutrones llegan a termalizarse, los mismos pueden ser capturados más fácilmente por el boro - 10 concentrado en las células tumorales y / o tejidos que soportan el tumor, dado que la sección transversal de captura es inversamente proporcional a la velocidad de los neutrones.

**[0010]** En la BNCT, el compuesto que contiene el boro debe ser no tóxico o de baja toxicidad cuando se administra en cantidades terapéuticamente eficaces, así como ser capaz de acumularse selectivamente en el tejido canceroso. Aunque la BPA se caracteriza por una baja toxicidad química, se acumula en los tejidos normales críticos a niveles que no son deseables. En particular, las proporciones de concentración de boro en tumores en relación con los tumores cerebrales normales y en relación con tumores sanguíneos son aproximadamente 3:1. Esta baja especificidad restringe la dosis máxima de BPA en un tumor puesto que la dosis permisible en el tejido normal es el factor limitante.

**[0011]** Las porfirinas no solo son útiles en el tratamiento de tumores, sino que estos compuestos son además útiles en la visualización y diagnóstico de tumores. Una molécula de porfirina presenta la ventaja de ser capaz de quelar iones metálicos en su interior. Dichas porfirinas queladas pueden funcionar adicionalmente como herramientas de visualización para el seguimiento en tiempo real de la concentración de porfirina y / o agentes de diagnóstico. Por ejemplo, cuando se quelan a iones metálicos paramagnéticos, las porfirinas pueden funcionar como agentes de contraste en las imágenes por resonancia magnética (MRI), y cuando se quelan a iones metálicos radioactivos, las porfirinas pueden funcionar como agentes de imagen para la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET).

**[0012]** Además, mediante el uso de porfirinas que contienen boro quelado en BNCT, la concentración y distribución de boro en y alrededor del tumor y todos los tejidos en el volumen de tratamiento irradiado pueden ejecutarse con precisión y rapidez de forma no invasiva antes y durante la irradiación. Tal información de diagnóstico permite que el tratamiento por BNCT se realice más rápidamente, con precisión y de forma segura, mediante la reducción de la exposición de neutrones epitérmicos en las regiones de tejidos conocidos por contener altos niveles de boro. Las irradiaciones cortas evitarían los inconvenientes y molestias para el paciente derivadas de la colocación prolongada y con frecuencia de la posición incómoda de su cabeza en la puerta del reactor. Sin embargo, el uso previsto de neutrones generados por el acelerador produciría probablemente un flujo significativamente menor y por lo tanto tiempos de irradiación con un efector más largo, de modo que los compuestos que tienen tiempos de retención de tumor más largos se volverían críticos.

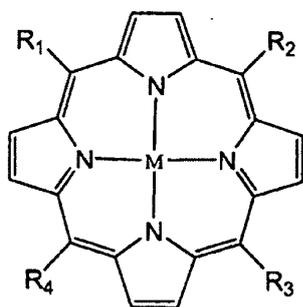
**[0013]** Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos compuestos, especialmente porfirinas que contienen boro, con largos tiempos de retención en tumores, y que se dirigen y destruyen selectivamente las células tumorales con un daño mínimo en el tejido normal. Además, existe una necesidad de métodos más eficaces para el tratamiento de tumores cerebrales, de cabeza y cuello, y tumores relacionados, y más particularmente, tratamientos de XRT y BNCT más eficaces y compuestos de administración de boro utilizados en la presente.

**[0014]** Las porfirinas meso - sustituidas que transportan unidades de carboranos y oligo (etilenglicol) para su uso en la BNCT son descritas por Frixia et al 2003; Organic & Biomolecular Chemistry, vol. 1, 306 - 317. La Patente U.S 2005 / 0260128 describe compuestos de 5, 10, 15, 20 - tetrafenilporfirina que contienen carborano para su uso en la BNCT y PDT. Las porfirinas que contienen uno o más sustituyentes neutros o cargados negativamente, closo - o nido - carborano vinculados al anillo de porfirina por enlaces carbono - carbono se describen en la Patente U.S 2004 / 0106592.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

**[0015]** La presente invención está dirigida a compuestos boronados de baja toxicidad y métodos para su uso en el tratamiento, visualización, y diagnóstico de tumores. Más específicamente, la presente invención se dirige a compuestos de nitroporfirina de baja toxicidad que contienen carborano y métodos para su uso en particular en la terapia de captura de neutrones por boro (BNCT) o radioterapia (XRT) para el tratamiento de tumores cerebrales, de cabeza y cuello, y tejido circundante.

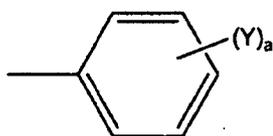
**[0016]** En particular, la presente invención se dirige a compuestos de porfirina que contienen carborano de la fórmula:



(1)

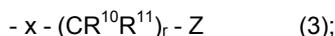
donde:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son independientemente  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , halógeno, o un sustituyente representado por la siguiente fórmula:



(2);

donde Y se encuentra independientemente en la posición orto, meta o para en los anillos de fenilo, y es independientemente hidrógeno o un sustituyente representado por la fórmula (3)



siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por la fórmula (2) donde Y representa la fórmula (3);  
donde:

X es oxígeno o azufre;

$R^{10}$ , y  $R^{11}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidrocarbilo  $C_1$  a  $C_4$ ;

Z es un grupo carborano que comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro, o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, en una estructura de jaula;

r es 0 o un número entero de 1 a 20;

a representa un número entero de 1 a 4; y

siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , o halógeno; y M sea dos iones de hidrógeno, un ión metálico monovalente, dos iones metálicos monovalentes, un ión metálico divalente, un ión metálico trivalente, un ión metálico tetravalente, un ión metálico pentavalente, un ión metálico hexavalente, en donde el complejo metal – porfirina derivado de un único ión metálico monovalente se equilibre en términos de carga por un contra – catión, y el complejo metal – porfirina derivado de un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente, hexavalente se equilibre en términos de carga por un número apropiado de contra – aniones, dianiones, o trianiones.

**[0017]** Z se selecciona preferiblemente de los carboranos  $-C_2HB_9H_{10}$  o  $-C_2HB_{10}H_{10}$ , donde  $-C_2HB_9H_{10}$  es *nido* orto -, meta -, o para - carborano, y  $-C_2HB_{10}H_{10}$  es *closo* orto -, meta -, o para - carborano.

**[0018]** M es preferiblemente vanadio (V), manganeso (Mn), hierro (Fe), rutenio (Ru), tecnecio (Tc), cromo (Cr), platino (Pt), cobalto (Co), níquel (Ni), cobre (Cu), zinc (Zn), germanio (Ge), indio (In), estaño (Sn), itrio (Y), oro (Au) bario (Ba), tungsteno (W), o gadolinio (Gd). En una realización más preferente, M es cobre (Cu) o níquel (Ni).

**[0019]** En una realización, dos de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son sustituyentes representados por la fórmula (2); a es 1; Y es representada por  $-X-(CR^{10}R^{11})_r-Z$ ;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son H; r es 1; Z es  $-C_2HB_{10}H_{10}$ ; los sustituyentes  $-X-(CR^{10}R^{11})_r-Z$  se encuentran en las posiciones meta de los anillos de fenilo; las dos  $R^1$  -  $R^4$  no representadas por la fórmula (2) son  $-NO_2$  o  $-Br$ ; y los sustituyentes representados por la fórmula (2) se encuentran en la conformación *cis* en el anillo de porfirina.

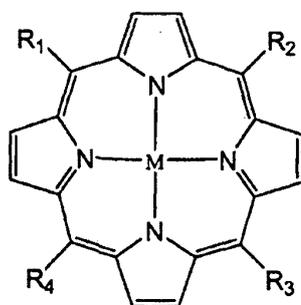
[0020] En otra realización, dos de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son sustituyentes representados por la fórmula (2); a es 1; Y es representada por  $-X-(CR^{10}R^{11})_r-Z$ ;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son H; r es 1; Z es  $-C_2HB_{10}H_{10}$ ; los sustituyentes  $-X-(CR^{10}R^{11})_r-Z$  se encuentran en las posiciones meta de los anillos de fenilo; las dos  $R^1 - R^4$  no representadas por la fórmula (2) son  $-NO_2$  o  $-Br$ ; y los sustituyentes representados por la fórmula (2) se encuentran en la conformación *trans* en el anillo de porfirina.

[0021] En otra realización, cuando el compuesto de porfirina requiere un contra - dianión, el contra - dianión es un compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente. El compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente puede ser un compuesto de porfirina que contiene carborano tal y como se describe en la presente, con la condición de que M está ausente.

[0022] Asimismo, se describen en la presente métodos para visualizar tumores por SPECT, PET, o MRI, así como métodos de tratamiento de cáncer bimodal tales como BNCT, XRT y PDT que requieren la administración de una composición a un sujeto que comprende uno o más de los compuestos de porfirina aquí descritos. En una realización preferente, la composición es esencialmente uno o más de los compuestos de porfirina aquí descritos.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

[0023] La invención se refiere a compuestos de nitroporfirina que contienen carborano con fórmula



(1)

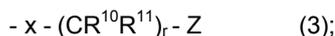
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son independientemente  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , halógeno, o un sustituyente representado por la siguiente fórmula:



(2);

siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por la fórmula (2) y siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , halógeno.

[0024] Y se encuentra independientemente en cualquiera de o ambas posiciones orto y / o meta o en la posición para en los anillos de fenilo y a representa un número entero de 1 a 4. Y es hidrógeno o un sustituyente representado por la fórmula (3)



siempre que al menos una Y sea un sustituyente representado por la fórmula (3).

[0025] En la fórmula (3), X es oxígeno o azufre;  $R^{10}$ , y  $R^{11}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidrocarbilo  $C_1$  a  $C_4$ ; y r es 0 o un número entero de 1 a 20.

[0026] Z es un grupo carborano. Un grupo carborano se compone de átomos de boro y carbono. Los carboranos son poliedros.

[0027] Z comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro, o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, en una estructura de jaula. Algunos ejemplos de grupos de carborano incluyen grupos carborano poliédricos regulares, también conocidos como estructuras *closo*, así como fragmentos ionizados de grupos poliédricos, también conocidos como estructuras *nido*. Algunos ejemplos de carboranos preferidos de la presente invención incluyen  $-C_2HB_9H_{10}$  o  $-C_2HB_{10}H_{10}$ , donde  $-C_2HB_9H_{10}$  es *nido* orto -, meta -, o

para - carborano, y - C<sub>2</sub>HB<sub>10</sub>H<sub>10</sub> es *closo* orto -, meta -, o para - carborano.

- 5 **[0028]** La adición de un grupo electroceptor tal como un grupo nitro o halógeno unido directamente a las posiciones meso en el anillo de porfirina incrementaría la afinidad de electrones del macrociclo de porfirina y por lo tanto, convertiría al compuesto en un sensibilizador de radiación más efectivo.
- 10 **[0029]** Los grupos electroceptores pueden ser - NO<sub>2</sub>, - NH<sub>2</sub>, halógeno. El halógeno puede ser cloro, bromo, o yodo. El halógeno es preferiblemente bromo.
- 15 **[0030]** En una realización preferente, dos de las R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son - NO<sub>2</sub>. En otra realización preferente, dos de las R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son - Br.
- 20 **[0031]** El hidrocarbilo es un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 - 20 átomos de carbono incluyendo, opcionalmente, hasta tres enlaces dobles o enlaces triples. Algunos ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen metilo, etilo, n - propilo, isopropilo, n - butilo, isobutilo, sec - butilo, terc - butilo, propenilo, 2 - butenilo, 3 - butenilo, 3 - butinilo, 2 - metil - 2 - butenilo, n - pentilo, dodecilo, hexadecilo, octadecilo, y eicosilo.
- 25 **[0032]** El grupo hidrocarbilo puede ser sustituido o no sustituido con tantos grupos hidrófilos como pueda tolerar el grupo hidrocarbilo, por ejemplo 1 a 4. Algunos ejemplos de grupos hidrófilos adecuados incluyen hidroxilo, alcoxi, - C(O)OR<sup>5</sup>, -SOR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, nitro, amido, ureido, carbamato, - SR<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, y poli - óxido de alquileo. R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente de grupos hidrógeno e hidrocarbilo tal y como se definen en la presente, excepto que los grupos hidrocarbilo para R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> contienen entre 1 y 4 átomos de carbono.
- 30 **[0033]** Los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden sustituirse también con 1 a 4 heteroátomos. En esta especificación, los heteroátomos son O, S, N, o NR<sup>10</sup>. R<sup>10</sup> se selecciona entre los grupos hidrógeno e hidrocarbilo tal y como se define aquí. Los heteroátomos normalmente no están adyacentes, y están separados preferiblemente entre sí por al menos un átomo de carbono. Preferiblemente, no hay más de un heteroátomo por cada dos átomos de carbono.
- 35 **[0034]** El anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. El anillo puede estar saturado, o puede contener tantos enlaces no saturados (es decir, dobles o triples) como pueda tolerar el anillo carbocíclico.
- 40 **[0035]** Algunos ejemplos de anillos carbocíclicos saturados incluyen anillos de ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y ciclopentano. Algunos ejemplos de anillos carbocíclicos no saturados incluyen anillos de ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, y 1,3 - cicloheptadieno.
- 45 **[0036]** El anillo heterocíclico comprende tantos heteroátomos, es decir, O, S, N, o NR<sup>10</sup>, como puede tolerar el heteroátomo, por ejemplo, 1 a 4. Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos no aromáticos saturados y no saturados incluyen anillos de pirrolidinilo, piperidina, piperazina, tetrahidrofurano, furano, tiofeno, 1,3 - oxazolidina; imidazol, y pirrol. Los anillos heterocíclicos pueden ser opcionalmente sustituidos con hidrocarbilo tal y como se ha definido anteriormente, o con 1 a 4 grupos hidrófilos, también tal como se ha definido anteriormente.
- 50 **[0037]** El anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático puede ser un anillo bicíclico. Algunos ejemplos de anillos carbocíclicos son biciclo [2.2.2.] octano, biciclo [3.1.1.] heptano, biciclo [3.3.0.] octano y biciclo [4.3.0.] no - 3 - eno. Ejemplos de anillos heterocíclicos no aromáticos incluyen 1,4 azabicyclo [2.2.2.] octano y 2 - azabicyclo [3.1.1.] heptano.
- 55 **[0038]** Un grupo arilo puede ser un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático. Un anillo carbocíclico aromático es preferiblemente fenilo.
- 60 **[0039]** Los anillos arilo pueden ser opcionalmente sustituidos con hidrocarbilo tal y como se definió anteriormente para producir grupos alquilarilo o arilalquilo. Los grupos arilo, alquilarilo, y arilalquilo pueden ser sustituidos con 1 a 4 grupos hidrófilos, tal y como se definió anteriormente.
- 65 **[0040]** Los anillos heterocíclicos aromáticos comprenden de 1 a 4 heteroátomos, es decir, O, S, N, o NR<sup>10</sup>. Los anillos tienen normalmente 5, 6, o 7 miembros. Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos aromáticos incluyen anillos de tiofeno, piridina, oxazol, tiazol, oxazina, y pirazina. El anillo heterocíclico aromático puede ser sustituido con grupos hidrófilos de 1 a 4, tal y como se definió anteriormente.
- [0041]** Cualquiera de los anillos anteriores puede también fusionarse a anillos de arilo de 1 a 3, 5, 6, o 7 miembros adicionales. Algunos ejemplos de anillos fusionados incluyen anillos de naftaleno, antraceno, fenantreno, trifenileno, criseno, indolina, quinolina, y tetraazanaftaleno (pteridina).
- [0042]** En esta especificación, un grupo alcoxi contiene una parte de hidrocarbilo tal y como se definió anteriormente. Algunos ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, n - butoxi, t - butoxi, y dodeciloxi.

- 5 **[0043]** Un óxido de polialquileno se define según la fórmula  $-(\text{CH}_2)_d-\text{O}-[(\text{CH}_2)_c-\text{O}-]_x-[(\text{CH}_2)_f-\text{O}-]_y-(\text{CH}_2)_g-\text{OR}'$ , donde, independientemente, d es 0, o un número entero de 1 a 10, e es 0, o un número entero de 1 a 10, f es 1 a 10, g es 1 a 10, x e y son independientemente cada uno 1 o 0, y R' es H o un grupo hidrocarbilo tal y como se ha definido anteriormente, siempre que cuando e sea 0, entonces x es 0; cuando f sea 0, entonces y es 0; cuando e no sea 0, entonces x es 1; y cuando f no sea 0, entonces y es 1.
- 10 **[0044]** Un óxido de polialquileno preferible es el óxido de polietileno. El óxido de polietileno se define según la fórmula  $-(\text{CH}_2)_d-\text{O}-[(\text{CH}_2)_c-\text{O}-]_x-[(\text{CH}_2)_f-\text{O}-]_y-(\text{CH}_2)_g-\text{OR}'$ , donde, independientemente, d es 0 o 2, e es 0 o 2, f es 0 o 2, g es 2, x e y son independientemente cada uno 1 o 0, y R' es H o un grupo etilo, siempre que cuando e sea 0, entonces x es 0; cuando f sea 0, entonces y es 0; cuando e no sea 0, entonces x es 1; y cuando f no sea 0, entonces y es 1.
- 15 **[0045]** En la fórmula (1), M puede ser dos iones de hidrógeno, un único ión metálico monovalente, o dos iones metálicos monovalentes. Algunos ejemplos de iones metálicos monovalentes adecuados incluyen  $\text{Li}^{+1}$ ,  $\text{Na}^{+1}$ ,  $\text{K}^{+1}$ ,  $\text{Cu}^{+1}$ ,  $\text{Ag}^{+1}$ ,  $\text{Au}^{+1}$ , y  $\text{Ti}^{+1}$ . Cuando M es un solo ión metálico monovalente, el complejo metal – porfirina de anión resultante se equilibra en términos de carga por un contra – catión. Algunos ejemplos de contra – cationes incluyen cualquiera de los iones metálicos monovalentes anteriores, y cationes de amonio y fosfonio, tales como tetrametilamonio, tetrabutilamonio, tetrafenilamonio, tetrametilfosfonio, tetrabutilfosfonio, y tetrafenilfosfonio. El contra – catión puede unirse o asociarse a alguna forma con el complejo metal – porfirina.
- 20 **[0046]** M también puede ser un ión metálico divalente. Algunos ejemplos de iones metálicos divalentes adecuados incluyen  $\text{V}^{+2}$ ,  $\text{Mn}^{+2}$ ,  $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{Ru}^{+2}$ ,  $\text{Co}^{+2}$ ,  $\text{Ni}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Pd}^{+2}$ ,  $\text{Pt}^{+2}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$ , y  $\text{Ba}^{+2}$ .
- 25 **[0047]** Alternativamente, M puede ser un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente o hexavalente. Algunos ejemplos de iones metálicos trivalentes adecuados incluyen  $\text{Gd}^{+3}$ ,  $\text{Y}^{+3}$ ,  $\text{Er}^{+3}$ ,  $\text{Cr}^{+3}$ ,  $\text{Ga}^{+3}$ ,  $\text{Al}^{+3}$ ,  $\text{Eu}^{+3}$  y  $\text{Dy}^{+3}$ . Algunos ejemplos de iones metálicos tetravalentes adecuados incluyen  $\text{Tc}^{+4}$ ,  $\text{Ge}^{+4}$ ,  $\text{Sn}^{+4}$ , y  $\text{Pt}^{+4}$ . Un ejemplo de un ión metálico pentavalente adecuado es  $\text{Tc}^{+5}$ . Algunos ejemplos de iones metálicos hexavalentes adecuados incluyen  $\text{W}^{+6}$ ,  $\text{Tc}^{+6}$ , y  $\text{Mo}^{+6}$ .
- 30 **[0048]** El complejo catión metal – porfirina resultante se equilibra en términos de carga por un número adecuado de contra – aniones. Los aniones pueden ser monoaniones, dianiones, o trianiones. Por ejemplo, un catión complejo metal – porfirina derivado de un ión metálico trivalente puede que se equilibre en términos de carga por un solo contra – monoanión, y dicho complejo derivado de un ión metálico tetravalente puede, por ejemplo, equilibrarse en términos de carga por un único contra – dianión o dos contra – monoaniones, etcétera.
- 35 **[0049]** Algunos ejemplos de contra – monoaniones adecuados incluyen cloruro, perclorato, sulfato, nitrato, y tetrafluoroborato. Algunos ejemplos de contra – dianiones adecuados incluyen óxido, sulfuro, o un compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente. El compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente puede ser un compuesto de porfirina descrito en la presente con la condición de que M está ausente. Un ejemplo de un contra – trianión adecuado incluye fosfato.
- 40 **[0050]** El contra – monoanión, dianión, o trianión pueden unirse o asociarse de alguna forma con un compuesto de porfirina que contiene carborano de la presente invención. El compuesto de porfirina que contiene carborano también puede unirse a o asociarse con moléculas de carga neutra, tales como moléculas solvatadas, por ejemplo, agua, acetonitrilo, metanol, etcétera.
- 45 **[0051]** M puede ser un ión metálico radiactivo capaz de visualizarse por la tomografía computada de emisión de un fotón único (SPECT) o por tomografía de emisión de positrones (PET). Algunos ejemplos de metales radiactivos adecuados para SPECT son  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ , y para PET incluyen  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{55}\text{Co}$ . M también puede ser un metal radiactivo útil, tal como un radiofármaco para terapia. Algunos ejemplos de metales radiactivos adecuados para dicha terapia incluyen  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ .
- 50 **[0052]** M también puede ser un ión metálico paramagnético detectable por resonancia magnética (MRI). Algunos ejemplos de tales metales incluyen Mn, Fe, Co, y Gd.
- 55 **[0053]** Además, M puede ser un ión metálico adecuado para la terapia de captura de neutrones por boro (BNCT), radioterapia (XRT), o terapia fotodinámica (PDT); o una combinación de las mismas. Los iones metálicos adecuados para la BNCT incluyen los descritos hasta el momento, con la exclusión de aquellos que son fotoactivos, tales como Zn y Sn. Dichos metales fotoactivos, y en particular aquellos con estados tripletes de larga vida, son preferibles para la PDT. Dado que la dosis de BNCT es de 100 a 1000 veces mayor que la dosis de PDT, se produciría una importante acumulación de metales fotoactivos en la piel si se utilizan tales metales fotoactivos en la BNCT. Esta acumulación de metales fotoactivos puede causar un daño biológico. Por estas razones, los metales fotoactivos tales como Zn y Sn no son deseables para la BNCT o XRT ya que incluso las bajas acumulaciones en la piel pueden causar daños. Se preferirían metales no fotoactivos tales como Cu, Co, Ni. Por otra parte, para la XRT, los iones con Z elevada como Pt o Au, pueden incluso provocar efectos adicionales que destruyen las células si las energías de los rayos X están por encima de su borde K.
- 60
- 65

- 5 [0054] La invención también se refiere a métodos para tratar tumores. En una realización preferente, el método para el tratamiento de tumores malignos, especialmente tumores cerebrales, es la BNCT. La BNCT utilizada clínicamente para tumores cerebrales malignos se llevó a cabo en el *Brookhaven National Laboratory Medical Department* utilizando p - boronofenilalanina (BPA) como portador de boro (Chanana et al., *Neurocirugía*, 44, 1182 - 1192, 1999).
- 10 [0055] La descripción de la BNCT del artículo de Chanana et al. se incorpora aquí por referencia. Los expertos en la técnica pueden adaptar fácilmente el método a los compuestos de la invención.
- 15 [0056] En la BNCT de los tumores cerebrales malignos, el paciente recibe en primer lugar una infusión de una porfirina que contiene carborano de la fórmula (1), altamente enriquecida en boro - 10. La porfirina que contiene carborano se concentra entonces preferentemente en el tumor cerebral en el volumen de irradiación eficaz que, para los tumores cerebrales puede ser una parte sustancial del cerebro. Por ejemplo, pueden acumularse porfirinas boronadas en los tumores localizados en parte o en la totalidad de un hemisferio y en alguno o la totalidad del hemisferio contralateral del cerebro.
- 20 [0057] El área del tumor se irradia luego con neutrones termalizados (irradiación primaria), algunos de los cuales son capturados por el boro - 10 concentrado en el tumor. La probabilidad relativa de que los neutrones térmicos de movimiento lento sean capturados por el núclido de boro - 10 es alta en comparación con la probabilidad de captura por parte de los otros núclidos normalmente presentes en los tejidos de mamíferos, siempre que las concentraciones de boro - 10 en los tejidos tumorales sean mayores a 30 µg / g.
- 25 [0058] Desde una proporción minúscula de los núcleos de boro - 10 en y alrededor de, un tumor se somete a la reacción nuclear inmediatamente después de la captura de un neutrón, una alta concentración de boro - 10 en el tejido diana es necesaria para que la BNCT sea clínicamente eficaz. Por tanto, para maximizar la concentración de boro - 10 en el tejido diana, los grupos carboranos están altamente enriquecidos en boro - 10. Específicamente, el boro en el grupo carborano enriquece a al menos el 95% de átomos en boro - 10.
- 30 [0059] Una ventaja de la presente invención sobre la técnica anterior para el tratamiento del cáncer es que las porfirinas que contienen boro de la presente invención se acumulan selectivamente en las neoplasias en relaciones de concentración de boro en tumor cerebro normal y en sangre mayores a los compuestos que contienen boro utilizados clínicamente en este momento.
- 35 [0060] Adicionalmente, los compuestos de porfirina de la presente invención que se han testado *in vivo* no son tóxicos en dosis terapéuticas teóricamente eficaces. La mayor selectividad y menor toxicidad de las porfirinas que contienen carborano de la presente invención permiten la destrucción selectiva del tejido tumoral con una alteración mínima de los tejidos normales y la función del tejido cuando se irradian.
- 40 [0061] Otra ventaja de las porfirinas que contienen carborano de la presente invención es su mayor polaridad, conferida a través de los grupos polares NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, y halógeno. La mayor polaridad de dichos grupos representa los compuestos de porfirina menos los lipófilos, que puede efectuar una reducción de la cantidad de un codisolvente emulsionante durante la administración. Por lo tanto, la microlocalización dentro de la célula tumoral puede mejorarse produciendo un mayor efecto biológico relativo. Los resultados de la HPLC muestran que las dinitroporfirinas y las dibromoporfirinas son más polares, ya que tienen tiempos de retención más cortos que la tetracarboranilmetoxifenilporfirina de cobre (CuTCPH) o la octabromotetracarboranilmetoxifenilporfirina de cobre (CuTCPBr).
- 45 [0062] Además, cuando la X de las porfirinas sea oxígeno, los enlaces éter en las porfirinas que contienen carborano de la presente invención son más polares que los enlaces carbono - carbono y por lo tanto, presentan una mayor reducción de lipofilia. Al mismo tiempo, los enlaces éter poseen casi la misma resistencia a la hidrólisis y otras formas de ataque químico como un enlace carbono - carbono.
- 50 [0063] Para acumular la cantidad requerida de un compuesto de la presente invención en un tumor, generalmente se administra al paciente una dosis inyectada o infundida de alrededor de 10 - 50 miligramos de boro - 10 por kg de peso corporal en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede incluir disolventes disponibles comercialmente, tales como Cremophor EL, propilenglicol, Tween 80, polietilenglicol, o liposomas. El compuesto se administra en una o más dosis, administrándose la última dosis entre una hora y una semana aproximadamente antes de la irradiación de neutrones epitérmicos.
- 55 [0064] La duración de la exposición a neutrones depende de la concentración de la porfirina en sangre, la cual disminuye más rápidamente con el tiempo en comparación con la concentración de porfirina en el tumor. Sin embargo, la duración de la administración de la porfirina que contiene carborano depende de varios factores que son ya conocidos por los expertos en la técnica de la BNCT clínica, incluyendo el comportamiento farmacocinético del compuesto, (por ejemplo, la velocidad de absorción del compuesto en el tumor y en la vasculatura tumoral) y la velocidad de excreción, desde y / o metabolismo del compuesto en el tumor y otros tejidos que absorben el compuesto.
- 60
- 65

**[0065]** En otra realización preferente, el método de tratamiento de tumores malignos de la presente invención es XRT. Normalmente, la XRT es la radioterapia convencional que implica radiación de baja LET dada en múltiples fracciones durante semanas. Además, también puede abarcar la radiocirugía, tal como bisturí de rayos gamma, que se administra significativamente en fracciones inferiores o incluso en una sola fracción. En cualquier caso, un agente potenciador de la radiación se puede administrar antes de la irradiación como tratamiento bimodal. Actualmente, tales agentes potenciadores han comprendido compuestos tales como nitroimidazol o Gd texafirina. En el método aquí descrito, la mejora se basa en la acumulación selectiva de la porfirina en el tejido tumoral dentro del volumen de tratamiento, por lo que la irradiación posterior dañaría selectivamente el tejido tumoral sobre tejidos normales circundantes.

**[0066]** En otra realización preferente, el método de tratamiento de tumores malignos es PDT. La PDT es un tratamiento de cáncer bimodal basado en la acumulación selectiva de porfirina en un tumor, con posterior irradiación del tumor con luz láser roja. Tras la activación con luz, un electrón de la porfirina se excita desde el estado fundamental singlete a un estado excitado singlete. El electrón puede entonces volver al estado fundamental singlete con la emisión de luz que causa la fluorescencia, o puede cambiar su espín a través del intersistema que atraviesa el estado triplete. En la desintegración del triplete que vuelve al estado fundamental singlete, se puede transferir energía para mantener el estado fundamental triplete del dióxígeno que forma el oxígeno singlete altamente reactivo. Las biomoléculas que reaccionan más fácilmente con el oxígeno singlete incluyen lípidos no saturados y residuos aminoácidos alfa, los cuales son los constituyentes principales de las membranas biológicas. Más allá de un cierto umbral reversible o reparable, el daño a las membranas, en especial a las membranas celulares endoteliales, puede dar lugar a la trombosis vascular local y la detención de la circulación sanguínea.

**[0067]** Utilizando la PDT, al paciente se le administra en primer lugar una inyección o infusión de una porfirina que contiene carborano fotosensibilizante de la fórmula (1). Las sondas de fibra óptica se utilizan para iluminar el tejido tumoral. Para los tumores malignos, es preferible que los fotosensibilizadores de la PDT tengan picos de absorbancia óptica en longitudes de onda suficientemente largas para la máxima penetración en el tumor.

**[0068]** En una realización preferente, el tratamiento terapéutico de los tumores malignos se ve aumentado por el uso de SPECT o PET. En la SPECT, al paciente se le administra en primer lugar una infusión o inyección de un compuesto de la fórmula (1) en donde M es un ión metálico radiactivo emisor de rayos gamma. Se escanea la cabeza del paciente de forma no invasiva y se visualiza la concentración de radionúclidos, y por tanto indirectamente, la concentración del promedio de boro en cada píxel o vóxel que representa un tejido tumoral cerebral o de cerebro. Las líneas de contorno representan zonas de igual concentración de boro - 10 que pueden de este modo extraerse en cada imagen del cerebro.

**[0069]** La SPECT del cerebro es al menos un tipo de magnitud más sensible a los trazadores isotópicos que la radiografía convencional o la tomografía computarizada. Además, los resultados de la SPECT, en contraposición a los resultados de la radiografía convencional, pueden ser analizados para proporcionar información cuantitativa ya sea en volúmenes o vóxeles de las imágenes cerebrales definidas, en las concentraciones de boro relevantes para la planificación del tratamiento de BNCT y aplicación. La SPECT puede indicar la presencia de un tumor en el paciente, así como su ubicación en el cerebro o en otro lugar del cuerpo. La SPECT es no invasiva, rápida y práctica.

**[0070]** Sin embargo, el positrón emisor del radioisótopo Cu - 64 visualizado por la PET, se consigue más rápidamente que el Cu-67, utilizado en la SPECT. Debido a la mayor disponibilidad de Cu - 64, hemos llevado a cabo estudios de PET preclínicos utilizando una porfirina marcada Cu - 64.

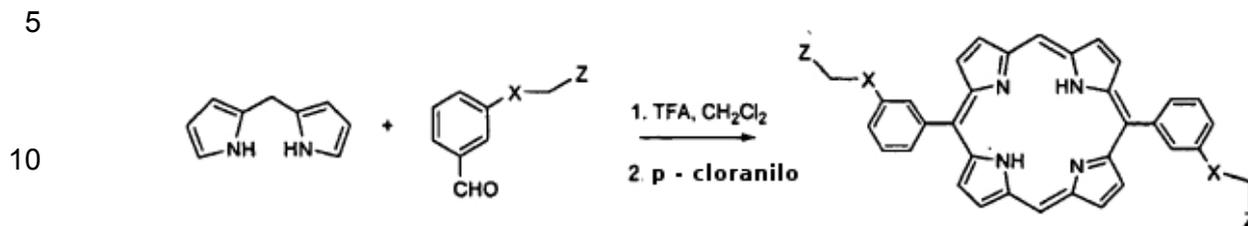
**[0071]** En otra realización preferente, el tratamiento terapéutico de los tumores malignos se ve aumentado por el uso de MRI. En la MRI, al paciente se le administra en primer lugar una infusión o inyección de una solución que contiene una porfirina que contiene carborano quelado de la fórmula (1) a un ión metálico paramagnético adecuado. Para un tumor cerebral, la cabeza del paciente se escanea y se visualiza, y se cuantifica la concentración de iones metálicos paramagnéticos, y por tanto, la concentración de boro en el cerebro. La MRI que utiliza los compuestos de la presente invención puede permitir una mayor especialización y planificación del tratamiento para la irradiación de neutrones en BNCT antes, durante y después de la infusión cuando el compuesto boronado se está redistribuyendo en la sangre, tumor, y tejido sano.

**[0072]** Las porfirinas que contienen carborano de la presente invención se sintetizan a través de una serie de etapas separadas. A continuación se proporciona en primer lugar, un resumen de las etapas de síntesis necesarias para la preparación de las nitroporfirinas preferentes que contienen carborano de la presente invención, donde dos de las R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son grupos carboranilmetoxifenilo y dos son grupos nitro. Los expertos en la técnica serán capaces de determinar fácilmente dichas condiciones de reacción.

**[0073]** Los ejemplos específicos describen un método preferente para sintetizar los compuestos de la presente invención. El alcance de esta invención no está de ninguna manera limitado por los ejemplos expuestos en este documento. Por ejemplo, las carboranilporfirinaminas y carboranilporfirinaluro pueden sintetizarse utilizando una mezcla de diferentes materiales de partida y procediendo con una reacción sintética similar tal como la ciclización

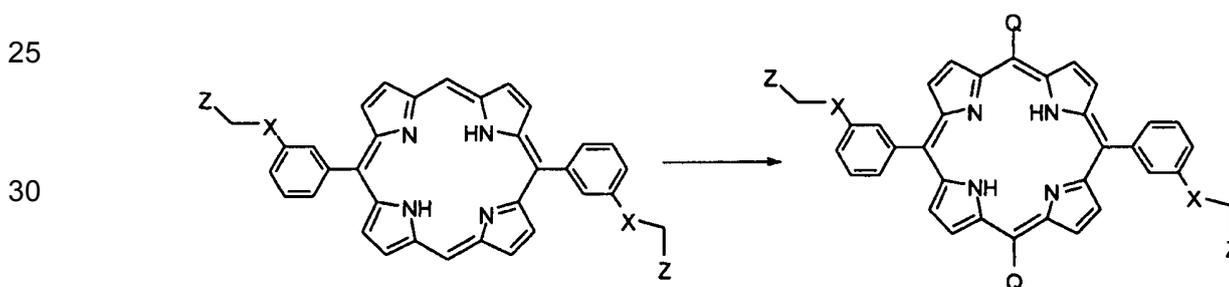
Lindsey mostrada en el esquema de reacción 2.

**Esquema de reacción 1**



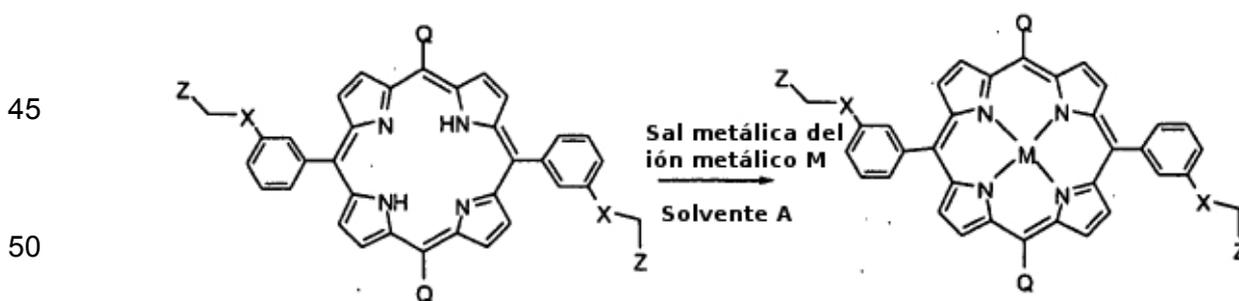
15 **[0074]** donde X es O o S y Z representa cualquier grupo carborano que comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro, o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, en una estructura de jaula. Utilizando las condiciones de ciclización Lindsey, un ácido Lewis tal como trifluoruro de boro o un ácido Bronsted tal como un ácido trifluoroacético se utiliza como un catalizador ácido en un disolvente aprótico no polar tal como diclorometano (DCM). Por ejemplo, el grupo carborano puede ser - C<sub>2</sub>HB<sub>9</sub>H<sub>10</sub> o - C<sub>2</sub>HB<sub>10</sub>H<sub>10</sub>, donde - C<sub>2</sub>HB<sub>9</sub>H<sub>10</sub> es *nido* orto -, meta -, o para - carborano, y - C<sub>2</sub>HB<sub>10</sub>H<sub>10</sub> es *closo* orto -, meta - o para - carborano.

**Esquema de reacción 2**



35 **[0075]** donde X y Z son tal y como se han definido anteriormente. Q es - NO<sub>2</sub>, - NH<sub>2</sub>, o un halógeno. Véanse a continuación los ejemplos 4 y 6 para los detalles de la reacción.

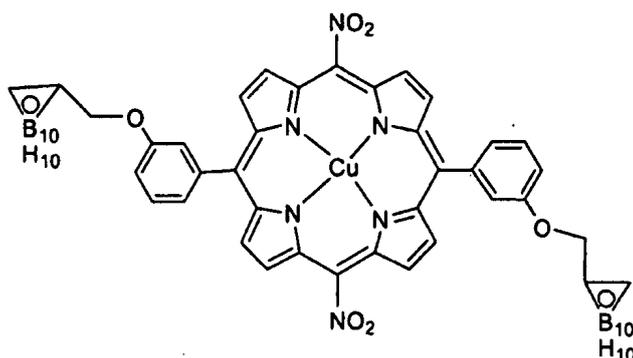
**Esquema de reacción 3**



55 donde X, Z y Q son tal y como se han definido previamente. En una realización preferente, M se selecciona del grupo constituido por vanadio (V), manganeso (Mn), hierro (Fe), rutenio (Ru), tecnecio (Tc), cromo (Cr), platino (Pt), cobalto (Co), níquel (Ni), cobre (Cu), zinc (Zn), germanio (Ge), indio (In), estaño (Sn), itrio (Y), oro (Au) bario (Ba), tungsteno (W), o gadolinio (Gd). En una realización más preferente, M es cobre (Cu) o níquel (Ni). La sal metálica utilizada contiene el ión metálico M quelado en la porfirina. Por ejemplo, para el compuesto donde M se desea que sea cobre, acetato de cobre, es decir, Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, puede utilizarse como sal metálica. El disolvente A es cualquier disolvente o mezcla de disolvente capaz de solubilizar al menos parcialmente la porfirina y la sal metálica, y que no interfiera con la incorporación del metal en la porfirina.

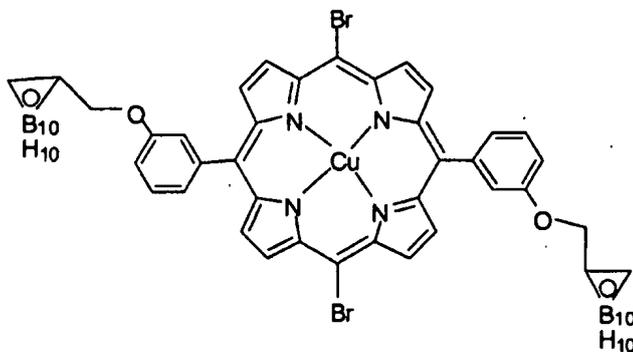
60 **[0076]** Se preparó porfirina V utilizando los esquemas de reacción 1 – 3. Véanse a continuación los ejemplos 1 – 5 para los detalles de la síntesis. La porfirina V tiene la siguiente estructura:

65



10 **[0077]** En la porfirina V anterior,  $R^1$  y  $R^3$  son -  $\text{NO}_2$ ;  $R^2$  y  $R^4$  se representan por la fórmula (2); Y se representa por la fórmula (3);  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son H; r es 1; Z es -  $\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$  carborano; Y se encuentra en la posición meta de los anillos de fenilo; y M es Cu.

15 **[0078]** Se preparó porfirina VII utilizando los esquemas de reacción 1 – 3. Véanse a continuación los ejemplos 1 – 4 y 6 – 7 para los detalles de la síntesis. La porfirina VII tiene la siguiente estructura:



35 **[0079]** En la porfirina VII anterior,  $R^1$  y  $R^3$  son - Br;  $R^2$  y  $R^4$  se representan por la fórmula (2); Y se representa por la fórmula (3);  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son H; r es 1; Z es -  $\text{C}_2\text{M}_{10}\text{H}_{10}$  carborano; Y se encuentra en la posición meta de los anillos de fenilo; y M es Cu.

### **EJEMPLOS**

40 **[0080]** Los siguientes ejemplos han sido descritos para ilustrar y describir el mejor modo de la invención actualmente. El alcance de la invención no está limitado de ninguna manera por los ejemplos aquí descritos.

#### Ejemplo 1

##### Síntesis de pirrometano (I)

45 **[0081]** Se preparó pirrometano I según los procedimientos en Clezy and Smythe, Aust J Chem, 1969, 22, 239 y Bruckner et al, J Porph Phthal, 1998, 2, 455. Brevemente, una dipiriltiona, sintetizada a partir de pirrol y tiofosgeno, se redujo con borohidruro de sodio para proporcionar pirrometano (I).

#### Ejemplo 2

##### Síntesis de 3 – o – carboranilmetoxibenzaldehído (II)

55 **[0082]** Se sintetizó 3 – o – carboranilmetoxibenzaldehído (II) utilizando el método descrito en Miura et al, Tet Let, 1990, 31, 2247 - 2250.

#### Ejemplo 3

##### Síntesis de dicarboranilfenilporfirina (III)

60 **[0083]** Se siguió un procedimiento similar al descrito por Bruckner et al, J Porph Phthal, 1998, 2, 455. Se disolvió pirrometano (I) (97 mg, 0,66 mmol) en DCM anhidro (120 mL) en un matraz seco y limpio de 250 mL equipado con

una barra agitadora magnética. La solución se desoxigenó al burbujear nitrógeno en la solución y al agitarla durante 10 minutos. Se añadió 3 - o - carboranilmetoxibenzaldehído (II) (172 mg, 0,699 mmol) y la solución se desoxigenó durante otros 5 minutos. Se añadió ácido trifluoroacético [TFA] (11,5 mL, 0,155) y la solución se dejó mezclarse en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después de ~ 18 horas, se añadió p - cloranilo (500 mg, 2,03 mmol), después de lo cual la solución se convirtió inmediatamente en un color bermellón oscuro. La solución se dejó refluir durante 1 hora cuando se mostró el espectro de absorción óptica de la porfirina deseada. Se añadió bisulfito de sodio acuoso para reducir el exceso de p - cloranilo en la hidroquinona para una purificación más fácil. Después de 10 minutos, la reacción se preparó por dilución con DCM, lavando la capa orgánica con agua / salmuera varias veces y secando la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro. Se eliminaron los disolventes y se trituró el residuo rojo con metanol para eliminar la hidroquinona. Se purificó el sólido morado por cromatografía en columna flash (sílice, hexano / DCM al 30 %) proporcionando ~ 27 mg (~ 9 % de rendimiento).

**[0084]** El producto dio los siguientes espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$  NMR) en ppm (en disolvente  $\text{CDCl}_3$ ): 10,344 (s, 2H, metino H); 9,419 (d (J = 4,6 Hz), 4H, pirrol H); 9,058, (d (J = 4,6 Hz), 4H, pirrol H); 7,973 (d (J = 7,1 Hz), 2H, ArH); 7,720 - 7,768 (m, 6H, ArH); 4,656 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$  - carborano); 4,220 (s, 2H, carborano CH); 1,5 - 2,9 (br m, 20H, BH) - 3,177 (s, 2H, NH). El espectro de absorción ultravioleta visible del producto (en disolvente diclorometano) mostró los siguientes picos en nanómetros de longitud de onda: 406, 502, 535, 574.

#### 20 Ejemplo 4

##### Síntesis de 5, 15 - dinitro - 10, 20 - bis (3 - [o - carboranilmetoxi] fenil) porfirina (IV)

**[0085]** Se siguió un procedimiento similar al descrito en Arnold et al, Aus J Chem, 1997, 50, 495 - 503. Se disolvió dicarboranilfenilporfirina (III) (20 mg, 0,025 mmol) en 1, 2 - dicloroetano anhidro (DCE) (15 mL) y acetronilo anhidro (15 mL) en un matraz seco y limpio de 100 mL equipado con una barra agitadora magnética en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yodo (64 mg, 0,25 mmol) disuelto en acetronilo (5 mL) a la solución de porfirina que se dejó mezclarse en reflujo durante 1 hora. En este momento se añadió nitrito de plata (80 mg, 0,53 mmol) en acetronilo (5 mL) a la solución de porfirina que se dejó mezclarse en reflujo durante otras 2 horas y después a temperatura ambiente durante la noche. TCL (sílice, hexano /DCM al 30 %) mostró un nuevo producto en casi el mismo  $R_f$ , aunque era verde en lugar de rojo. El espectro óptico mostró lo que parecía ser el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de vidrio sinterizado y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo y se eluyó a través de una almohadilla de sílice pequeña.

**[0086]** El producto dio los siguientes espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$  NMR) en ppm (en disolvente  $\text{CDCl}_3$ ): 9,31 (d (J = 4,1 Hz) 4H, pirrol H); 9,00 (d (J = 4,1 Hz), 4H, pirrol H); 7,889 (m, 2H, ArH); 7,739 - 7,778 (m, 2H, ArH); 7,65 - 7,671 (m, 2H, ArH); 7,339 - 7,365 (m, 2H, ArH); 4,650 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$  - carborano); 3,490 (s, 2H, carborano CH); 1,5 - 2,9 (br m, 20H, BH); - 3,10 (s, 2H, NH). El espectro de absorción ultravioleta visible del producto (en disolvente diclorometano) mostró los siguientes picos en nanómetros de longitud de onda: 421, 513, 555, 589, 652.

#### 40 Ejemplo 5

##### Síntesis de cobre (II) 5, 15 - dinitro - 10, 20 - bis (3 - [o - carboranilmetoxi] fenil) porfirina (V)

**[0087]** Se disolvió la base libre de 5, 15 - dinitro - 10, 20 - bis (3 - [o - carboranilmetoxi] fenil) porfirina (IV) en cloroformo y se le añadió acetato de cobre monohidrato (II). La mezcla se dejó mezclarse en reflujo durante la noche. La espectroscopia óptica mostró que la metalación fue completa. La reacción se preparó al diluyéndola con DCM, lavándola tres veces con agua, secándola (sulfato de sodio anhidro) y eliminando los disolventes.

**[0088]** El espectro de absorción ultravioleta visible del producto (en disolvente diclorometano) mostró los siguientes picos en nanómetros de longitud de onda: 426, 545, 583.

#### 55 Ejemplo 6

##### Síntesis de 5, 15 - dibromo - 10, 20 - bis (3 - [o - carboranilmetoxi] fenil) porfirina (VI)

**[0089]** Se trató dicarboranilporfirina III con N - bromosuccinimida (NBS) en un procedimiento similar al descrito por C. Liu et al. (Chem Comm 2006, 770 - 772) por medio del cual la porfirina de partida IV (126 mg, 0,156 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM: metanol (9 / 1 v / v; 30 mL). A esta solución en agitación a temperatura ambiente, se añadió NBS (55,6 mg, 0,312 mmol). Después de ~ 15 minutos, el espectro de absorción óptica y la TLC (en hexano al 50 % en DCM) no mostraron el material de partida. El espectro óptico mostró que la banda Soret se volvió roja del 406 a 421 nm y la TCL mostró un producto menos polar. La reacción se enfrió mediante la adición de agua y se produjo la reacción. El producto crudo se purificó utilizando una almohadilla de sílice eluyéndola con DCM. Se realizó una purificación adicional filtrando el producto 848 mg) que no era soluble en DCM y se combinó con el producto (44 mg) que se purificó por la TCL preparativa (sílice; acetato de etilo al 10 % en hexano). Mediante el

análisis por HPLC, el producto filtrado era puro al 90 % y con la TLC era puro al 83 %. El rendimiento combinado para una pureza del 100 % fue de 84 mg (53 % de rendimiento).

5 **[0090]** La RMN de protón mostró que los protones meso ya no estaban presentes. Espectro ( $^1\text{H}$  NMR) en ppm (en disolvente  $\text{CDCl}_3$ ): 9,628 (d ( $J = 3,6$  Hz) 4H, pirrol H); 8,815 (d ( $J = 4,4$  Hz), 4H, pirrol H); 7,867 (d, 2H, ArH); 7,654 - 7,725 (m, 4H, ArH); 7,296 - 7,324 (m, 2H, ArH); 4,628 (s, 4H,  $\text{OCH}_2$  - carborano); 4,190 (s, 2H, carborano CH); 1,5 - 3,0 (br m, 20H, BH); - 2,766 (s, 2H, NH).

#### 10 Ejemplo 7

##### Síntesis de cobre (II) 5, 15 – dibromo – 10, 20 – bis (3 – [o – carboranilmetoxil] fenil) porfirina (VII)

15 **[0091]** Se metaló la base libre de la dibromoporfirina VI para formar la porfirina de Cu (II) con acetato de cobre utilizando el mismo procedimiento escrito en el Ejemplo 5. Se obtuvieron 124 mg de porfirina de cobre VII que eran puros al 90 % mediante el análisis por HPLC. Espectro de absorción ultravioleta visible en  $\text{DCM}_{\text{max}}$  (nm): 418, 546.  $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2\text{B}_{20}\text{Br}_2\text{Cu}$  requiere 1026,330; MALDI - TOF en matriz ditranol:  $m/z = 1026,93$ .

#### 20 Ejemplo 8

##### Preparación de soluciones de porfirina

**[0092]** El compuesto de porfirina se emulsionó en Cremophor EL al 9 % y propilenglicol al 18 % en solución salina.

25 **[0093]** Para preparar un solución de ~3,7 mg / mL de porfirina en Cremophor al 9 % (CRM) y propilenglicol al 18 % (PRG), la porfirina se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (1,5 % del volumen total) y después se calentó a 40 °C durante 15 minutos. El CRM (9 % del volumen total) se añadió después y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas, lo que eliminó la mayor parte del THF. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, se añadió PRG (18 % del volumen total) seguido por la adición lenta de gota a gota de la solución salina (71,5 % del volumen total) con rápida agitación. La solución se desgasificó mezclándola al vacío (~ 30 mm Hg) durante 30 – 60 minutos y luego se filtró (Milipore, 8  $\mu\text{m}$ ).

#### 30 Ejemplo 9

##### Biodistribución del compuesto de porfirina V en ratones portadores de carcinomas EMT – 6

35 **[0094]** A los ratones BALB / c portadores de carcinomas mamarios EMT – 6 subcutáneamente implantados en el tórax dorsal se les administró una dosis de 105 miligramos del compuesto de porfirina V por kilogramo de peso corporal (23,7 mg B / kg). Al primer y al segundo día después de la última inyección, los ratones se sacrificaron, y el tumor, la sangre, el cerebro y el hígado fueron extraídos para los análisis de boro. La sangre se analizó en primer lugar por los parámetros hematológicos que indican la toxicidad antes de que se analicen por boro. La Tabla 1 muestra las concentraciones medias de boro para los tipos diferentes de tejido de ratones BALB / c.

TABLA 1

45 Media de las concentraciones de boro ( $\mu\text{g}$ / tejido húmedo) en diversos tejidos en ratones ( $n = 5$ ) administradas a 105 mg / kg del compuesto de porfirina V (23,7 mg B / kg) en 3 inyecciones intraperitoneales durante un periodo de 8 horas 1 o 2 días después de la última inyección. Los valores se presentan como la desviación media y estándar.			
50	Tiempo tras la última inyección (días)	1	2
	Número de ratones	5	5
	Tumor ( $\mu\text{g}$ B / g)	39,2 $\pm$ 14,4	49,8 $\pm$ 12,9
	Sangre ( $\mu\text{g}$ B / g)	34,6 $\pm$ 26,9	1,5 $\pm$ 0,4
55	Piel (oreja) ( $\mu\text{g}$ B / g)	3,6 $\pm$ 13,0	4,8 $\pm$ 1,6
	Cerebro ( $\mu\text{g}$ B / g)	0,5 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,1
	Hígado ( $\mu\text{g}$ B / g)	145 $\pm$ 38	226 $\pm$ 25
	Bazo ( $\mu\text{g}$ B / g)	76,1 $\pm$ 8,6	158 $\pm$ 19
60	Riñones ( $\mu\text{g}$ B / g)	12,7 $\pm$ 6,9	7,1 $\pm$ 0,5
	Pulmones ( $\mu\text{g}$ B / g)	--	8,5 $\pm$ 3,0
	Corazón ( $\mu\text{g}$ B / g)	9,1 $\pm$ 3,8	7,5 $\pm$ 0,6
65	Heces ( $\mu\text{g}$ B / g)	--	15,2 $\pm$ 20,8

Ejemplo 10

**[0095]** Cambios de peso y parámetros hematológicos de la porfirina V

5 TABLA 2

10 Cambios de peso y parámetros hematológicos en ratones que recibieron 105 mg / kg del compuesto de porfirina V (23,7 mg B / kg) 1 o 2 días tras la última inyección. Los valores se presentan como la desviación media y estándar.

Compuesto	Compuesto de porfirina V	Control	Compuesto de porfirina V	Control
Tiempo tras la última inyección (días)	1	1	2	2
% de cambio de peso	-0,8 ± 1,8	0 ± 2,7	-1,7 ± 1,7	2,1 ± 1,4
Recuento de plaquetas (m / m <sup>3</sup> )	1349 ± 294	1276 ± 83	515 ± 160	1138 ± 258
Recuento de glóbulos blancos (m / m <sup>3</sup> )	9,9 ± 2,6	4,9 ± 2,2	11,8 ± 1,8	7,5 ± 2,0

15 **[0096]** Los resultados del estudio de la biodistribución preliminar demuestran que el compuesto de porfirina V parece ser un candidato prometedor como sensibilizador tanto para la BNCT como para la XRT. Aunque la relación de boro en tumor: sangre es solo 1:1 un día después de las inyecciones, aumentó a > 30:1 dos días después de las inyecciones. A partir de una dosis de porfirina relativamente baja de solo ~ 100 mg / kg (24 mg / kg B), se administró al tumor una considerable cantidad de boro, ~ 50 ppm. Por el contrario, los valores del hígado y bazo son más bajos de lo que se esperaba incluso con esta baja dosis. La capacidad de la porfirina y el boro para atacar al tumor midió el porcentaje de dosis inyectada en el tumor por gramo de tejido húmedo (~ 10,5 %) se consideraría bastante eficiente en comparación a la CuTCPH, la porfirina más estudiada en esta clase tiene un valor de 6,1 % / g en el mismo modelo tumoral.

25 Ejemplo 11

35 Biodistribución del compuesto de porfirina VII en ratones portadores de carcinomas EMT – 6

40 **[0097]** Similar al Ejemplo 8, se administró el compuesto VII a ratones portadores de tumores excepto en una dosis total ligeramente mayor a 143 mg / kg de peso corporal en 3 inyecciones intraperitoneales administradas en un periodo de 8 horas.

45 TABLA 3

50 Media de las concentraciones de boro (µg / tejido húmedo) en diversos tejidos en ratones (n = 5) administradas en 143 mg / kg del compuesto de porfirina VII (30 mg B / kg) en 3 inyecciones intraperitoneales durante un periodo de 8 horas 1 o 2 días después de la última inyección. Los valores se presentan como la desviación media y estándar.

Tiempo tras la última inyección (días)	1	2
Número de ratones	5	5
Tumor (µg B / g)	67,1 ± 8,5	76,9 ± 14,1
Sangre (µg B / g)	105 ± 20	12,1 ± 9,7
Piel (oreja) (µg B / g)	9,2 ± 1,8	7,7 ± 1,7
Cerebro (µg B / g)	1,9 ± 0,5	0,1 ± 0,2
Hígado (µg B / g)	183 ± 19	263 ± 34
Bazo (µg B / g)	107 ± 11	160 ± 15
Riñones (µg B / g)	38,7 ± 7,0	13,0 ± 3,6
Pulmones (µg B / g)	35,8 ± 3,7	17,8 ± 6,2
Corazón (µg B / g)	20,4 ± 4,6	9,4 ± 1,1
Heces (µg B / g)	11,2 ± 2,3	4,9 ± 0,6

65 Ejemplo 12

**[0098]**

TABLA 4

Cambios de peso y parámetros hematológicos en ratones que recibieron 143 mg / kg del compuesto de porfirina VII (30 mg B / kg) 1 o 2 días tras la última inyección. Los valores se presentan como la desviación media y estándar.				
Compuesto	Compuesto de porfirina VII	Control	Compuesto de porfirina VII	Control
Tiempo tras la última inyección (días)	1	1	2	2
% de cambio de peso	-0,3 ± 1,4	0 ± 2,7	0,2 ± 2,2	2,1 ± 1,4
Recuento de plaquetas (m / m <sup>3</sup> )	1461 ± 229	1276 ± 83	790 ± 227	1138 ± 258
Recuento de glóbulos blancos (m / m <sup>3</sup> )	8,8 ± 1,3	4,9 ± 2,2	11,8 ± 1,8	11,0 ± 0,7

[0099] Los datos de la biodistribución de la porfirina VII en la Tabla 3 indican que pueden administrarse cantidades altas de boro y porfirina al tejido tumoral similares a otras porfirinas lipófilas que poseen cuatro restos de tetracarboranilfenil en la posición meso en lugar de las dos de esta invención. Aunque la relación de boro en tumor: sangre fue menor a 1:1 1 día después de la última inyección, un día después se incrementó a ~ 7:1 con una concentración de boro en el tumor ligeramente superior. Hubo poca o ninguna toxicidad asociada a la porfirina en esta dosis.

25

30

35

40

45

50

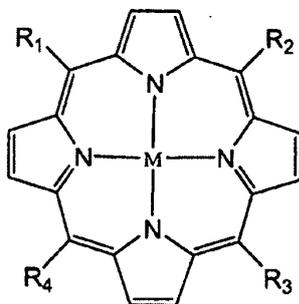
55

60

65

## Reivindicaciones

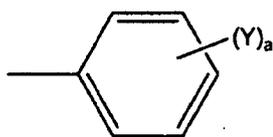
1. Un compuesto de la fórmula



(1)

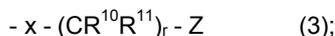
donde:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son independientemente  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , halógeno, o un sustituyente representado por la siguiente fórmula:



(2);

donde Y se encuentra independientemente en la posición orto, meta o para en los anillos de fenilo, y es independientemente hidrógeno o un sustituyente representado por la fórmula (3)



siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por la fórmula (2) donde Y representa la fórmula (3);

donde:

X es oxígeno o azufre;

$R^{10}$ , y  $R^{11}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidrocarbilo  $C_1$  a  $C_4$ ;

Z es un grupo carborano que comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro, o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, en una estructura de jaula;

r es 0 o un número entero de 1 a 20;

a representa un número entero de 1 a 4; y

siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , o halógeno; y M sea dos iones de hidrógeno, un ión metálico monovalente, dos iones metálicos monovalentes, un ión metálico divalente, un ión metálico trivalente, un ión metálico tetravalente, o bien un ión metálico pentavalente, un ión metálico hexavalente, en donde el complejo metal – porfirina derivado de un único ión metálico monovalente se equilibre en términos de carga por un contra – catión, y el complejo metal – porfirina derivado de un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente, hexavalente se equilibre en términos de carga por un número apropiado de contra – aniones, dianiones, o trianiones.

2. El compuesto según la reivindicación 1 donde Z se selecciona preferiblemente de los carboranos -  $C_2HB_9H_{10}$  o -  $C_2HB_{10}H_{10}$ , donde -  $C_2HB_9H_{10}$  es *nido* orto -, meta -, o para - carborano, y -  $C_2HB_{10}H_{10}$  es *closo* orto -, meta -, o para - carborano.
3. El compuesto según la reivindicación 1 donde M es un ión metálico radiactivo útil en la terapia de radiación mediada por radioisótopos o visualización de imágenes por tomografía computada de emisión de un fotón único (SPECT) o por tomografía de emisión de positrones (PET), un ión metálico paramagnético detectable por resonancia magnética (MRI), un ión metálico adecuado para la terapia de captura de neutrones por boro (BNCT), radioterapia (XRT), o terapia fotodinámica (PDT); o una combinación de los mismos.
4. El compuesto según la reivindicación 3, donde M es vanadio, manganeso, hierro, rutenio, tecnecio, cromo,

platino, cobalto, níquel, cobre, zinc, germanio, indio, estaño, itrio, oro, bario, tungsteno, o gadolinio.

5. El compuesto según la reivindicación 1 donde

- 5 I. dos de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son sustituyentes representados por la fórmula (2);  
 II.  $a$  es 1;  
 III.  $Y$  se representa por la fórmula (3);  
 IV.  $Y$  se encuentra en las posiciones meta de los anillos de fenilo; y  
 10 V. dos  $R^1 - R^4$  no representadas por la fórmula (2) son  $-NO_2$  o  $-Br$ ; o halógeno.

6. El compuesto según la reivindicación 5 donde los sustituyentes representados por la fórmula (2) se encuentran en la configuración *cis*.

15 7. El compuesto según la reivindicación 5, donde los sustituyentes representados por la fórmula (2) se encuentran en la configuración *trans*.

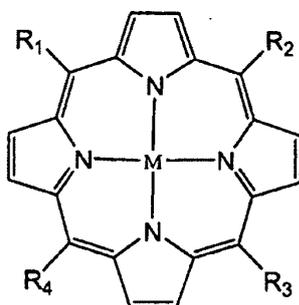
8. El compuesto según la reivindicación 7, donde dos  $R^1 - R^4$  no representadas por la fórmula (2) son  $-NO_2$  o  $-Br$ .

20 9. El compuesto según la reivindicación 8, donde  $Z$  se selecciona de los carboranos  $-C_2HB_9H_{10}$  o  $-C_2HB_{10}H_{10}$ , donde  $-C_2HB_9H_{10}$  es *nido* orto-, meta-, o para-carborano, y  $-C_2HB_{10}H_{10}$  es *closo* orto-, meta-, o para-carborano.

25 10. El compuesto según la reivindicación 9, donde  $M$  es vanadio, manganeso, hierro, rutenio, tecnecio, cromo, platino, cobalto, níquel, cobre, zinc, germanio, indio, estaño, itrio, oro, bario, tungsteno, o gadolinio.

11. El compuesto según la reivindicación 10, donde  $X$  es oxígeno;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son hidrógeno; y  $r$  es 1.

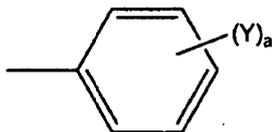
30 12. Una composición que comprende un compuesto de la fórmula



(1)

45 donde:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son independientemente  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , halógeno, o un sustituyente representado por la siguiente fórmula:



(2);

55 donde  $Y$  se encuentra independientemente en la posición orto, meta o para en los anillos de fenilo, y es independientemente hidrógeno o un sustituyente representado por la fórmula (3)

60  $-x-(CR^{10}R^{11})_r-Z$  (3);

siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por la fórmula (2) donde  $Y$  representa la fórmula (3);

donde:

65  $X$  es oxígeno o azufre;

$R^{10}$ , y  $R^{11}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidrocarbilo  $C_1$  a  $C_4$ ;

Z es un grupo carborano que comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro, o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, en una estructura de jaula;

r es 0 o un número entero de 1 a 20;

a representa un número entero de 1 a 4; y

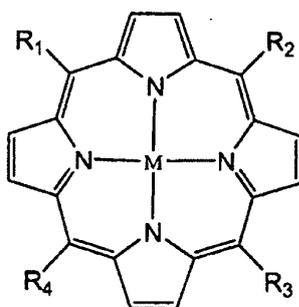
siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , o halógeno; y M sea dos iones de hidrógeno, un ión metálico monovalente, dos iones metálicos monovalentes, un ión metálico divalente, un ión metálico trivalente, un ión metálico tetravalente, un ión metálico pentavalente, un ión metálico hexavalente, en donde el complejo metal – porfirina derivado de un único ión metálico monovalente se equilibre en términos de carga por un contra – catión, y el complejo metal – porfirina derivado de un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente, hexavalente se equilibra en términos de carga por un número apropiado de contra – aniones, dianiones, o trianiones; para su uso en la visualización de un tumor y un tejido circundante en un sujeto.

13. Una composición para su uso según la reivindicación 12, donde:

- I. dos de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son sustituyentes representados por la fórmula (2);
- II. a es 1;
- III. Y se representa por la fórmula (3);
- IV. Y se encuentra en las posiciones meta de los anillos de fenilo; y
- V. dos  $R^1 - R^4$  no representadas por la fórmula (2) son  $-NO_2$  o  $-Br$ ;
- VI. los sustituyentes representados por la fórmula (2) se encuentran en la configuración *trans*.
- VII. Z se selecciona de los carboranos  $-C_2HB_9H_{10}$  o  $-C_2HB_{10}H_{10}$ , donde  $-C_2HB_9H_{10}$  es *nido orto* -, *meta* -, o *para* - carborano, y  $-C_2HB_{10}H_{10}$  es *closo orto* -, *meta* -, o *para* - carborano.
- VIII. M es vanadio, manganeso, hierro, rutenio, tecnecio, cromo, platino, cobalto, níquel, cobre, zinc, germanio, indio, estaño, itrio, oro, bario, tungsteno, o gadolinio.
- IX. X es oxígeno;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son hidrógeno; y r es 1.

14. Una composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, donde dicha visualización de imágenes se lleva a cabo por un método seleccionado de resonancia magnética (MRI), tomografía computada de emisión de un fotón único (SPECT) o por tomografía de emisión de positrones (PET).

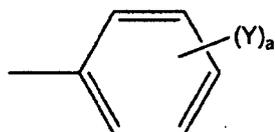
15. Una composición que comprende un compuesto de la fórmula



(1)

donde:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son independientemente  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , halógeno, o un sustituyente representado por la siguiente fórmula:



(2);

donde Y se encuentra independientemente en la posición orto, meta o para en los anillos de fenilo, y es independientemente hidrógeno o un sustituyente representado por la fórmula (3)

$-x - (CR^{10}R^{11})_r - Z$  (3);

siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por la fórmula (2) donde Y representa la fórmula (3);  
donde:

- 5 X es oxígeno o azufre;  
 $R^{10}$ , y  $R^{11}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidrocarbilo  $C_1$  a  $C_4$ ;  
 Z es un grupo carborano que comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro, o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, en una estructura de jaula;  
 10 r es 0 o un número entero de 1 a 20;  
 a representa un número entero de 1 a 4; y

15 siempre que al menos una de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  sea el sustituyente representado por  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , o halógeno; y M sea dos iones de hidrógeno, un ión metálico monovalente, dos iones metálicos monovalentes, un ión metálico divalente, un ión metálico trivalente, un ión metálico tetravalente, un ión metálico pentavalente, un ión metálico hexavalente, en donde el complejo metal – porfirina derivado de un único ión metálico monovalente se equilibre en términos de carga por un contra – catión, y el complejo metal – porfirina derivado de un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente, hexavalente se equilibre en términos de carga por un número apropiado de contra – aniones, dianiones, o trianiones; para su uso en el tratamiento de cáncer bimodal de un sujeto en el que el tratamiento de cáncer bimodal comprende opcionalmente

- 20 I. terapia de captura de neutrones por boro (BNCT), o  
 II. terapia fotodinámica (PDT); o  
 25 III. radioterapia (XRT),

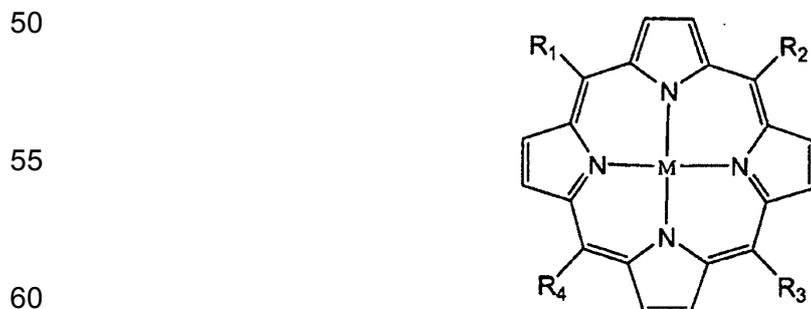
16. Una composición para su uso según la reivindicación 15, donde:

- 30 I. dos de las  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son sustituyentes representados por la fórmula (2);  
 II. a es 1;  
 III. Y se representa por la fórmula (3);  
 IV. Y se encuentra en las posiciones meta de los anillos de fenilo; y  
 V. dos  $R^1 - R^4$  no representadas por la fórmula (2) son  $-NO_2$  o  $-Br$ ;  
 35 VI. los sustituyentes representados por la fórmula (2) se encuentran en la configuración *trans*.  
 VII. Z se selecciona de los carboranos  $-C_2HB_9H_{10}$  o  $-C_2HB_{10}H_{10}$ , donde  $-C_2HB_9H_{10}$  es *nido orto -*, *meta -*, o *para -* carborano, y  $-C_2HB_{10}H_{10}$  es *closo orto -*, *meta -*, o *para -* carborano.  
 VIII. M es vanadio, manganeso, hierro, rutenio, tecnecio, cromo, platino, cobalto, níquel, cobre, zinc, germanio, indio, estaño, itrio, oro, bario, tungsteno, o gadolinio; y  
 40 IX. X es oxígeno;  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son hidrógeno; y r es 1.

17. Un compuesto según la reivindicación 1, donde

45 M es un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente o hexavalente; y donde el complejo metal – porfirina se equilibra en términos de carga por uno o más compuestos de porfirina que contienen un carga negativa divalente.

18. El compuesto según la reivindicación 17, donde los compuestos de porfirina que contienen una carga negativa divalente se representan por la fórmula



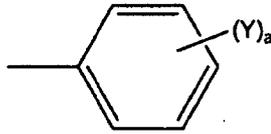
(I)

donde:

65  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  son independientemente  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ , halógeno, o un sustituyente representado por la

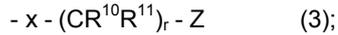
siguiente fórmula:

5



(2);

10 donde Y se encuentra independientemente en la posición orto, meta o para en los anillos de fenilo, y es independientemente hidrógeno o un sustituyente representados por la fórmula (3)



15 siempre que al menos una de las R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> sea el sustituyente representado por la fórmula (2) donde Y representa la fórmula (3);  
donde:

20

X es oxígeno o azufre;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno e hidrocarbilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>;

Z es un grupo carborano que comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro, o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, en una estructura de jaula;

25

r es 0 o un número entero de 1 a 20;

a representa un número entero de 1 a 4; y

siempre que al menos uno de las R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> sea el sustituyente representado por -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, o halógeno.

30

35

40

45

50

55

60

65