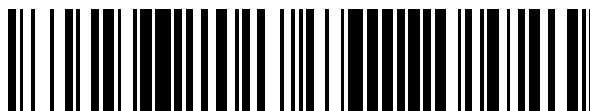


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 367**

51 Int. Cl.:

C07F 15/02 (2006.01)

C07F 15/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2012 E 12786800 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2771015**

54 Título: **Inhibidores de anhidrasa carbónica y método de su producción**

30 Prioridad:

24.10.2011 CZ 20110676

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2016

73 Titular/es:

**ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE
AKADEMIE VED CESKÉ REPUBLIKY, V.V.I.
(25.0%)**

**Flemingovo náměstí 2
166 10 Praha 6, CZ;**

**USTAV MOLEKULARNI GENETIKY AKADEMIE
VED CESKE REPUBLIKY, V.V.I (25.0%);
USTAV ANORGANICKE CHEMIE AKADEMIE VED
CESKE REPUBLIKY V.V.I. (25.0%) y
UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI (25.0%)**

72 Inventor/es:

**BRYNDA, JIRI;
CIGLER, PETR;
GRÜNER, BOHUMIR;
MALOY REZACOVA, PAVLINA;
MADER, PAVEL;
SICHA, VACLAV;
BAKARDJIEV, MARIO;
HOLUB, JOSEF;
DZUBAK, PETR y
HAJDUCH, MARIAN**

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 575 367 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).

INHIBIDORES DE ANHIDRASA CARBÓNICA Y MÉTODO DE SU PRODUCCIÓN**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la técnica**

La presente invención describe nuevos derivados de agrupaciones que contienen boro y su efecto inhibidor específico frente a la enzima anhidrasa carbónica IX, una proteína sobreexpresada en tejidos cancerosos. La invención también incluye el procedimiento de síntesis y el uso de los derivados anteriormente mencionados. Los inhibidores de anhidrasa carbónica IX humana descritos en esta invención pueden usarse como principios activos en productos farmacéuticos usados en la terapia contra el cáncer.

Técnica anterior**15 Anhidrasas carbónicas e inhibidores de las mismas**

Diversas formas de la enzima anhidrasa carbónica (CA) catalizan la hidratación de dióxido de carbono para generar anión bicarbonato (HCO_3^-) y un protón. Los sustratos de la reacción que se cataliza mediante CA regulan varios procesos fisiológicos que incluyen la formación y el transporte de CO_2 , protones y anión bicarbonato, tales como respiración, mantenimiento de niveles de pH, desarrollo de los huesos y otros procesos. En el organismo humano, se identificaron 12 isoenzimas de CA catalíticamente activas que se diferencian en cuanto a su ubicación celular y su expresión en diversos tejidos.

La regulación clínica de la actividad de anhidrasa carbónica humana (hCA) mediante inhibidores moleculares pequeños demostró ser un método terapéutico fiable para varias enfermedades en seres humanos y desde hace ya varias décadas sigue siendo un componente principal de la terapia para tensión arterial elevada, glaucoma, hipertirois e hipoglucemia (revisado en: Supuran, Nat. Rev. Drug Discov., 7, 2008, 168). Los inhibidores clásicos de anhidrasas carbónicas, que se unen al sitio activo de CA, son sulfonamidas aromáticas o heteroaromáticas.

Los inhibidores de hCA usados clínicamente que son derivados de derivados heterocíclicos de sulfonamida incluyen por ejemplo brinzolamida (véanse las patentes US 5646142, US 5424448, US 5093332, US 5538966), dorzolamida (patentes: US 6316443, US 6248735, LT 3368 y otras), etoxzolamida (por ejemplo, patentes US 5059613, US 4975447), acetazolamida y metazolamida (por ejemplo los documentos US 2004/0146955, US 5242937, US 5225424, US 5055480, US 5010204). Los inhibidores del grupo de sulfonamidas aromáticas incluyen los inhibidores usados clínicamente diclorofenamida e indisulam.

Aunque se ha desarrollado un gran número de diversos inhibidores de CA, un problema principal es su falta de especificidad y falta de selectividad. Como consecuencia de la inhibición no específica de todas las formas de hCA presentes en el cuerpo humano, los inhibidores usados clínicamente tienen muchos efectos secundarios incluyendo toxicidad. Por tanto, el desarrollo de inhibidores específicos frente a determinada isoforma de hCA sigue siendo una tarea actual e importante.

La anhidrasa carbónica IX humana (hCA IX) es una isoforma unida a la membrana celular exterior (su dominio catalítico está ubicado en el espacio extracelular). En condiciones fisiológicas, hCAIX se expresa únicamente en tejidos específicos del tracto gastrointestinal. Su sobreexpresión se mostró durante la hipoxia en células cancerosas tanto *in vitro* como *in vivo*. Se detectó expresión de hCAIX en carcinomas de cuello uterino, ovarios, riñones, esófago, pulmones, mama y cerebro. En los tumores, hCAIX es una molécula crucial para el mantenimiento del pH intracelular al nivel normal y su expresión proporciona a las células tumorales hipóxicas una ventaja en cuanto al crecimiento en condiciones ácidas (J. Chiche *et al.*, Cancer Res., 69, 2009, 358). Por tanto, la enzima hCAIX es una diana conveniente para el desarrollo de inhibidores específicos usados como productos terapéuticos anticancerígenos con un nuevo mecanismo de acción (D. Neri y C. Supuran, Nature Reviews, 10, 2011, 767).

Compuestos de agrupación de boro y su uso en química medicinal

El arquetipo básico para la geometría espacial de borano de agrupación estable es el icosaedro cerrado altamente simétrico (compuestos closo) y sus fragmentos abiertos, que pueden derivarse mediante retirada teórica de uno a tres (o incluso más) vértices seguido por adición de protones adicionales para agrupar los bordes presentes en la cara de agrupación abierta. Esto conduce de manera sencilla a estructuras abiertas clasificadas como tipos de esqueletos nido, aracno e hifo. La sustitución teórica de una o más unidades de BH de la jaula de borano por elementos de grupo principal proporciona heteroboranos (por ejemplo carboranos, tiaboranos, azaboranos, etc.), mientras que en el caso de fragmentos que contienen un átomo de metal de transición conduce a metaloheteroboranos. La estructura de la molécula, el número de electrones de unión del esqueleto, el número de heteroátomos que pueden estar presentes en el tipo de agrupación particular y la carga global de la agrupación pueden predecirse usando el formalismo de recuento de electrones/estructura introducido por Wade y Williams (por ejemplo Williams, R. E., Chem. Rev. 92, 1992, 177). Al menos un átomo de hidrógeno está unido a cada uno de los átomos de boro o carbono del esqueleto. Esto se une mediante un enlace clásico de dos electrones y dos centros y

se dirige hacia el exterior de la molécula. En el caso de jaulas abiertas, átomos de hidrógeno adicionales pueden o bien conectarse de la misma manera o bien, más frecuentemente, ubicarse en el borde de interconexión de dos átomos de boro, y en este caso unirse mediante un enlace de tres centros como hidrógeno de puente. Los átomos de hidrógeno pueden sustituirse por una variedad de sustituyentes conocidos en química orgánica. La variedad de arquetipos estructurales conocidos es actualmente bastante rica y puede estimarse que el número de compuestos conocidos es de más de 50.000. Las especies de agrupaciones de boro representan por tanto un homólogo interesante a los farmacóforos orgánicos como resultado de sus geometrías espaciales, diferentes tipos de enlaces de esqueleto y, en general, estabilidades químicas superiores de compuestos closo y nido.

Hasta hace poco, los compuestos de agrupaciones de boro han encontrado aplicaciones médicas casi exclusivamente en la terapia de captura de neutrones de boro (BNCT) de tumores de cerebro (glioblastoma) y cáncer de piel (melanoma). En principio, este método se basa en la acumulación selectiva de compuestos ricos en núcleo ^{10}B en el tejido maligno y la posterior irradiación mediante un haz de neutrones térmicos o epitérmicos. Una reacción nuclear posterior destruye las células malignas. Se han diseñado varios cientos de compuestos que varían entre compuestos sencillos tales como $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}]^2$ y sistemas sofisticados basados en poliaminas, esteroides, porfirinas, ftalocianinas, antígenos, anticuerpos monoclonales, nucleósidos, nucleótidos, liposomas, etc. como vehículos para potenciar la acumulación selectiva del boro en los tumores. El campo de BNCT se ha revisado muchas veces, para más información véanse los artículos de revisión recientes, por ejemplo Soloway *et al.*, Chem. Rev. 98, 1998, 1515; Hawthorne y Lee, J. Neuro-Oncol. 62, 2003, 33.

Otra aplicación de agrupaciones de boro en medicina notifica el uso de compuestos sustituidos con yodo o bromo en la obtención de imágenes por radiación o como agentes de contraste con carga pesada de ^{59}Co o como compuestos tritizados, es decir compuestos marcados mediante radionúclidos para su uso en medicina nuclear (Hawthorne y Maderma, Chem. Rev. 99, 1999, 3421).

Sin embargo, se ha supuesto que todos los compuestos anteriores desempeñan únicamente el papel de portadores inertes de boro o trazadores radiactivos en los tejidos del paciente y habitualmente no se han estudiado para determinar su acción auténticamente terapéutica. Con respecto a esta aplicación, la importancia principal de los resultados adquiridos en un archivo de BNCT consiste en la prueba de que los compuestos de boro pueden penetrar desde el torrente sanguíneo y más dentro de tejidos malignos. Otra característica importante es que se ha demostrado que los compuestos estables con 12 (closo) y 11 (nido) vértices muestran una baja toxicidad incluso a altas concentraciones, cuando hay datos respectivos disponibles. De hecho, las concentraciones necesarias para el tratamiento con BNCT son varios órdenes de magnitud superiores a las supuestas para la acción terapéutica de compuestos similares.

A lo largo de los últimos 10 ó 15 años ha surgido el diseño y desarrollo de compuestos de agrupaciones de boro que tienen un efecto farmacéutico, que se encuentran más allá del alcance de BNCT. El progreso en este campo se describe en varios artículos de revisión recientes (Valliant, Coord. Chem. Rev., 232, 2002, 173; Lesnikowski, Collect. Czech. Chem. Commun., 72, 2007, 1646; Sivaev y Bregadze, Eur. J. Inorg. Chem., 2009, 1433; Fatiah *et al.*, Chem Rev. 111, 2011, 5701). Hasta ahora, el principal interés se ha prestado a los sistemas moleculares, que normalmente contenían carboranos icosaédricos neutros usados en este caso como farmacóforo hidrófobo que sustituye al anillo de fenilo presente en sustancias activas conocidas. Hay varios informes en la bibliografía que describen carboranos icosaédricos como posibles agentes antineoplásicos y citotóxicos, agonistas y antagonistas de estrógenos, moduladores de la proteína cinasa C e inhibidores de la amiloidosis de transtiretina, las referencias respectivas pueden encontrarse en los artículos de revisión mencionados anteriormente.

El campo de los efectos biológicos de metalocarboranos está significativamente menos desarrollado. Se ha descrito un efecto citotóxico de sales que comprenden complejos de ferratricarbadecaboranilo catiónicos de 11 vértices. También se observó un claro efecto citotóxico en el caso de complejos de haluro de vanadio y niobio con ligandos de tricarbadecaboranilo de 10 vértices, que demostraron ser potentes agentes citotóxicos frente a crecimiento de leucemia y linfoma murino y humano así como carcinoma uterino en suspensión de HeLa. Se mostró un efecto similar por complejos de polihaluro similares de vanadio y niobio con ligandos de tricarbaborano (Hall y Sneddon, J. Inorg. Biochem. 93, 2003, 125).

Complejos de metalocarborano pequeños que contienen ligandos C_2B_4 o C_2B_3 y Ta, Fe, Co, Mo o W como cationes centrales expresan actividad citotóxica en células cultivadas de tejidos murinos y humanos (Hall *et al.*, Anticancer Res. 20, 2000, 2345; Hall *et al.*, Appl. Organomet. Chem. 14, 2000, 108). Recientemente se ha mostrado que construcciones moleculares iónicas basadas en la conexión de dos o más bis(dicarballuros) de metales a través de un grupo de unión orgánico pueden servir como inhibidores potentes y selectivos de la enzima proteasa viral de VIH-1 (Cigler *et al.*, PNAS 102, 2005, 15394).

Durante la última década también han surgido complejos de algunos metales como análogos de carborano de "cisplatino". En estos compuestos, se emplean orto y meta-closo-carboranos de 12 vértices neutros, sustituidos en C en el exo-esqueleto que llevan cadenas de alquilo o cadenas de alquilo con grupos donadores terminales $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$ como ligandos en complejos de platino planos. Estos complejos muestran eficacia comparable al "cisplatino". Por otro lado, estos compuestos han mostrado una eficacia aumentada hacia líneas celulares de carcinoma resistentes

frente a complejos que llevan ligandos orgánicos. También se muestran características similares mediante complejos de estaño con estructuras curvadas (estos compuestos se han descrito en varios artículos, véase por ejemplo Sivaev y Bregadze, Eur. J. Inorg. Chem. 2009, 1433.)

5 En general, puede mencionarse que la mayor parte de las agrupaciones de 12 vértices originales y las especies de 11 vértices derivadas de las primeras son compuestos de alta estabilidad química, que según la bibliografía muestran una toxicidad relativamente baja (por ejemplo Valliant, Cord. Chem. Rew., 232, 2002, 173; Lesnikowski, Collect. Czech. Chem. Commun., 72, 2007, 1646). Tales compuestos tienen un carácter abiótico y por tanto son estables en entorno biológico, es decir, son habitualmente resistentes frente al catabolismo y las degradaciones mediante sistemas enzimáticos.

10 La superficie de agrupación está compuesta por átomos de hidrógeno hidroxilados $B^{\delta+}H^{\delta-}$, que no pueden formar enlaces de hidrógeno clásicos. Esto provoca repulsión de moléculas de agua fuera de la superficie del fragmento de agrupación. Este efecto potencia las interacciones hidrófobas con receptores y aumenta la estabilidad *in vivo* (por ejemplo Lesnikowski, Collect. Czech. Chem. Commun., 72, 2007, 1646). Concretamente se conoce bien que en el caso de ferra y cobaltocarboranos icosaédricos el átomo de metal central se incorpora en el complejo de manera muy estrecha, lo cual impide su escisión (con excepción del uso de condiciones drásticas extremas), y por tanto no es propenso a ninguna clase de interacción o reacción química.

20 Derivados de sulfamida y sulfonamida de carboranos y sus posibles productos secundarios

Tal como se describió anteriormente, las estructuras de la mayoría de los inhibidores conocidos de hCA IX y hCA II que se basan en compuestos orgánicos contienen grupos sulfonamida $S(O)_2-NH_2$ o sulfamida $NH-S(O)_2-NH_2$ primarios. El extremo amida de la molécula se coordina con un átomo de zinc presente en el centro activo de la enzima. Sin embargo aún no se ha publicado en la bibliografía ningún compuesto que contenga grupo sulfonamida o sulfamida presente simultáneamente junto con una agrupación de carborano o metalocarborano en una única molécula. Por tanto, los compuestos de este tipo son novedosos y son el objeto de esta solicitud de patente.

30 Existe una situación diferente en el caso de derivados de carboranos y metalocarboranos sustituidos con grupo amina primaria ($-NH_2$) o amonio ($-NH_3$) unido o bien directamente a átomos de boro o de carbono del esqueleto o bien a través de una cadena alifática u otra de diversas longitudes, basada principalmente en átomos de carbono. En la bibliografía se ha descrito un número relativamente grande de tales compuestos, existe al menos una entrada para cada uno de los arquetipos de esqueleto; pueden encontrarse detalles hasta 2001 en artículos de revisión (Valliant, Cord. Chem. Rew., 232, 2002, 173, Sivaev y Bregadze, Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1999, 783), o en la bibliografía original publicada durante los últimos años (por ejemplo Woodhouse y Rendina, Dalton Trans. 2004, 3669; Olshevskaya *et al.* Synlet, 2010, 1265).

40 Tal como se describe en la siguiente descripción de la invención, algunas de estas aminas primarias pueden emplearse como compuestos de partida para la introducción de grupo sulfamida en la molécula. La mayor cantidad de derivados de amina conocidos se ha notificado en el caso de dicarboranos icosaédricos, incluyendo compuestos sustituidos con $C-R-NH_2$ ($R =$ alcano que comprende de 1 a 3 átomos de carbono) derivados de la serie básica de o-, m- y p-carborano. En el caso de o-carborano, tales compuestos se prepararon mediante reacciones de inserción de acetilenos, sustituidos con un grupo amina protegido, en una jaula abierta de 10 vértices de bis(acetonitrilo)decaborano. Alternativamente, la síntesis puede realizarse mediante litación directa de enlaces de carborano (usando BuLi) seguido por la posterior reacción con bromoalquil-ftalimidias (para una longitud de alquilo de C_2 y C_3 , pero no para alquilo C_1). Además de esto, se conocen algunos derivados de amonio de 11 vértices derivables de la serie o icosaédrica de 12 vértices mencionada anteriormente, preparados mediante métodos bien elaborados de la degradación de átomo de boro a partir de la jaula. Tales reacciones de degradación avanzan mediante ataque de reactivos básicos en la jaula (por ejemplo Valliant, Coord. Chem. Rew., 232, 2002, 173, Woodhouse y Rendina, Dalton Trans. 2004, 3669). Otros derivados conocidos en la serie de carborano icosaédrico son derivados de amonio del anión $[CB_{11}H_{12}]^-$ sustituidos o bien en los átomos de carbono o bien en el átomo de boro en la posición del esqueleto B(12) (véase Körbe *et al.*, Chem. Rev. 106, 2006, 5208). Además, también se han descrito derivados de NH_3^+ del anión $[B_{12}H_{12}]^{2-}$ (véase Grüner *et al.*, Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 1997, 1185).

55 Se notificaron derivados sustituidos con carbono de metalocarboranos icosaédricos estables que portaban grupos $-NH_2/-NH_3^+$ para la serie de ferratricarballuros de tipo sándwich completos y mixtos. Debe indicarse que estos compuestos no se prepararon mediante sustitución directa, sino sólo mediante reacciones de inserción de metales en ligandos de tricarballuro sustituido con amina (Grüner *et al.*, Eur. J. Inorg. Chem.: 2004, 1402). De manera suficientemente sorprendente, aún no se ha notificado ninguna amina primaria sustituida en C preparada ni mediante el método directo ni mediante inserción de metal en la serie de los bis(dicarballuros) de metal más extensamente estudiados, incluso (véase Sivaev y Bregadze, Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1999, 783, Sivaev y Bregadze, J. Organomet. Chem. 27, 2000, 614-615). Sólo se prepararon compuestos que portaban más sustituyentes en el átomo de nitrógeno, procediendo mediante inserción de metal en ligandos de dicarballuro ya sustituidos.

Al contrario que compuestos sustituidos en C, se ha descrito una amplia serie de bis(dicarballuro) de cobalto sustituido con amonio en B. Estas especies comprenden el grupo amonio unido a modo de puente o unido mediante enlaces sencillos al átomo de boro B(12). Todos ellos pueden prepararse mediante sustitución directa del complejo de tipo sándwich de cobalto. Los compuestos conocidos se resumen en revisiones exhaustivas (Sivaev y Bregadze, Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1999, 783; Sivaev y Bregadze, Eur. J. Inorg. Chem. 11, 2009, 1433), o se describen en la bibliografía original (por ejemplo. Šicha *et al.*, Dalton Trans. 2009, 851).

También se conoce otra serie de derivados de bis(dicarballuro) de cobalto sustituidos en B, que comprenden compuestos con grupo amonio unido mediante un conector de cadena más larga. Pueden accederse a tales derivados a partir de especies reactivas que portan un anillo de dioxano (Plešek *et al.*, Collect. Czech Chem. Commun. 62, 1997, 47), su análogo sustituido con tetrahidropirano (Llop *et al.*, Dalton Trans. 2003, 556), o compuestos paramagnéticos que tienen átomos centrales de Fe^{3+} y Cr^{3+} en sus estructuras (Plešek *et al.*, J. Organomet. Chem. 692, 2007, 4801; Olejniczak *et al.*, Electroanalysis, 21, 2009, 501). Estos compuestos tienen un anillo de éter cíclico unido al átomo de boro de la jaula B(12) mediante un átomo de oxígeno de oxonio y por tanto este anillo puede escindirse fácilmente usando reactivos nucleófilos orgánicos. Tal apertura de anillo da como resultado una disposición de unión de $\text{B}(12)\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{-X}$. Recientemente, estas reacciones se han usado ampliamente para la introducción de fragmento de bis(dicarballuro) de metal en diversas moléculas orgánicas funcionales diseñadas para extracciones y complejaciones de metal, en la síntesis de polímeros conductores, compuestos para BNCT; tal como se ha descrito en un artículo de revisión reciente (Semioshkin *et al.*, Dalton Trans. 2008, 977).

Debe observarse que existe una serie incluso mayor de compuestos conocidos más allá de las descripciones anteriores, en la que el sustituyente en la agrupación icosaédrica o de 11 vértices es un grupo amina secundaria, terciaria o cuaternaria. Sin embargo, estos compuestos no son adecuados para conversiones a los grupos sulfamida y por tanto no se consideran en este caso como elementos estructurales para el diseño de inhibidores de hCA IX, lo que forma el objeto de la invención descrita a continuación.

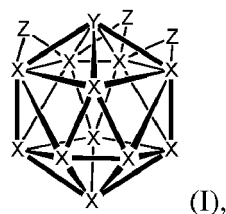
El documento DE 10 2007 026701 da a conocer el uso de agrupaciones que contienen boro para sustituir las estructuras de anillo en inhibidores de COX conocidos.

Chai-ho Lee, Bull. Korean Chem. Soc. 29(2), 2008, 357-362 y Lee J.D. *et al.*, Tetrahedron Lett. 43, 2002, 5483-5486 dan a conocer derivados de carborano unidos a un grupo sulfonamida a través de un resto heteroarileno-amino terciario.

Descripción de la invención

Un objeto de esta invención es proporcionar una nueva clase de inhibidores de enzima anhidrasa carbónica IX, en la que se logra una inhibición selectiva debido a una presencia paralela de dos factores estructurales que son agrupaciones que contienen boro sustituidas como farmacóforo hidrófobo y un grupo que puede unirse al sitio activo de la enzima. El alto efecto inhibitor de los compuestos preparados de manera novedosa puede atribuirse a la obtención de un nuevo tipo de sustitución, específico para la enzima anhidrasa carbónica IX. Se verificó experimentalmente que los compuestos iónicos originales, sustituidos con las agrupaciones hidrófobas de carboranos y metalocarboranos, que portan un grupo amino o grupo amonio, son ineficaces para la inhibición de esta enzima.

El objeto de la invención son compuestos de fórmula general I



en la que

X puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende BH, CH, BR^1 y CR^1 , mientras que simultáneamente como mucho cuatro X, preferiblemente como mucho tres X, pueden ser CH o CR^1 , y mientras que está presente al menos un grupo BR^1 o CR^1 ;

R^1 en al menos un sustituyente X se selecciona de un grupo que comprende A- NHSO_2NH_2 , A- SO_2NH_2 y A-O- SO_2NH_2 , R^1 en otros sustituyentes X puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende A- NHSO_2NH_2 , A- SO_2NH_2 , A- OSO_2NH_2 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_8$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, heteroarilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ que contiene un heteroátomo O, S o N, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquilhidroxilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquilmercapto $\text{C}_1\text{-C}_8$, OH, NH_2 , NH_3^+ ,

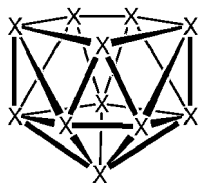
alquilamonio C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, halógeno;

5 A se selecciona de un grupo que comprende un enlace sencillo o cadena de hidrocarburo C₁-C₁₀ lineal bivalente, en el que al menos un átomo de carbono puede sustituirse opcionalmente por heteroátomos seleccionados de un grupo que comprende N, S, O, o por heteroarileno C₄-C₁₀, en el que el heteroátomo se selecciona de O, N y S;

Y es MR², o Y no está presente;

10 M es un metal del grupo VIB o VIIIB de la tabla periódica, preferiblemente Cr, Fe, Ru o Co;

R² se selecciona de un grupo que comprende una estructura de fórmula general II



(II),

15 en la que X es tal como se definió anteriormente mientras que simultáneamente como mucho tres X pueden ser CH o CR¹; R¹ se selecciona independientemente de un grupo que comprende A-O-SO₂NH₂, A-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene O, S o N como heteroátomo, alcoxilo C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamonio C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, halógeno, y A es tal como se describió anteriormente,

20 ciclopentadienilo con enlace en η⁵, opcionalmente sustituido con de 1 a 5 metilos, y

anillo de fenilo con enlace en η⁶, que lleva opcionalmente desde 1 hasta 6 grupos alquilo C₁-C₆;

25 Z es H o no está presente;

mientras que desde uno hasta tres Z son H sólo cuando Y no está presente;

30 alquilo indica un resto de hidrocarburo C₁ - C₈ lineal o ramificado que no comprende múltiples enlaces, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH;

35 alqueno indica una cadena de hidrocarburo C₂ - C₈ lineal o ramificada, que comprende al menos un doble enlace, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH, SO₃H;

40 alquinilo indica una cadena de hidrocarburo C₂ - C₈ lineal o ramificada, que comprende al menos un triple enlace y opcionalmente también al menos un doble enlace, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH, SO₃H;

arilo indica un grupo carbocíclico aromático C₆ - C₁₀, que comprende al menos un anillo aromático o anillos aromáticos condensados, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH, SO₃H;

45 heteroarilo indica un grupo carbocíclico aromático C₄ - C₁₀, que comprende al menos un anillo aromático o anillos aromáticos condensados, en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de un grupo que comprende N, S, O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH, SO₃H;

50 alcoxilo indica un grupo monovalente derivado de alcohol C₁ - C₈ mediante la separación de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo;

alquilamino es un grupo creado mediante una sustitución de uno o dos átomos de hidrógeno de un grupo amino por alquilo C₁ - C₈;

55 alquilmercapto es un grupo monovalente derivado de tiol C₁ - C₈ mediante la escisión de un átomo de hidrógeno de un grupo SH;

60 halógeno es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;

cadena de hidrocarburo C₁-C₁₀ lineal bivalente se refiere a una cadena que contiene enlaces sencillos, opcionalmente también dobles enlaces, que se une mediante carbonos terminales;

y/o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se entiende que sales de cationes o aniones que se encuentran dentro de la fórmula general I con contraiones respectivos que son aceptables para su uso en farmacia son farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales farmacológicamente aceptables son sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, sales de amonio, sales de metales, sales de aniones de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo sales de halógenos, sulfatos, carbonatos, sales acéticas, sales de succinato y muchas otras.

Los solvatos también comprenden, junto con la molécula de compuesto que se encuentra dentro de la fórmula general I, moléculas de agua u otras sustancias, por ejemplo disolventes, que son aceptables para su uso en formulaciones farmacéuticas.

Una realización preferida de la invención son compuestos de fórmula general I en la que

X es tal como se definió anteriormente,

R¹ en al menos un sustituyente X se selecciona de un grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂

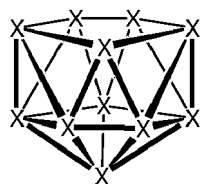
R¹ en otros sustituyentes X puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, ANHSO₂NH₂, arilo C₆-C₁₀, alquilo C₁-C₈ y alcoxilo C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamonio C₁-C₈, halógeno;

A es tal como se describió anteriormente,

Y es MR², o Y no está presente;

M es un metal del grupo VIB o VIIB de la tabla periódica, preferiblemente Cr, Fe, Ru o Co;

R² se selecciona de un grupo que comprende una estructura de fórmula general II



(II),

en la que X es tal como se definió anteriormente mientras que simultáneamente como mucho tres X pueden ser CH o CR¹; R¹ se selecciona independientemente de un grupo que comprende A-O-SO₂NH₂, A-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, arilo C₆-C₁₀, alcoxilo C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamino C₁-C₈, alquilamonio C₁-C₈, halógeno,

en los que A es tal como se describió anteriormente,

ciclopentadienilo con enlace en η⁵, opcionalmente sustituido con de 1 a 5 metilos, y

anillo de fenilo con enlace en η⁶, que lleva opcionalmente desde 1 hasta 6 grupos alquilo C₁-C₆;

Z es H o no está presente;

mientras que desde uno hasta tres Z son H sólo cuando Y no está presente,

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización preferida de la invención el compuesto de fórmula general I se selecciona de [7-CB₁₀H₁₃], [7,8-C₂B₉H₁₂], [7,9-C₂B₉H₁₂], [7,8,9-C₃B₈H₁₁], [7,8,10-C₃B₈H₁₁], en los que un átomo de hidrógeno se sustituye por uno seleccionado del grupo que comprende A-SONH₂, A-O-SO-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂ y además como mucho tres átomos de hidrógeno pueden sustituirse por R¹ seleccionado independientemente de un grupo que comprende A-SONH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene heteroátomo O, S o N, alcoxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamino C₁-C₈, alquilamonio C₁-C₈, halógeno; en los que A tiene el significado descrito anteriormente.

5 En una realización adicional preferida de la invención el compuesto de fórmula general I es $[C_2B_9H_{10}R^1Y]$ o $[C_3B_8H_{10}R^1Y]$, en los que el sustituyente R^1 se selecciona del grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, e Y es MR², mientras que M es Co y R² es $[7,8-C_2B_9H_{11}]^{2-}$, $[7,9-C_2B_9H_{11}]^{2-}$, $[7,8-C_2B_9H_{10}R^1]^{2-}$ o $[7,9-C_2B_9H_{10}R^1]^{2-}$, en los que el sustituyente R^1 se selecciona independientemente de un grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene heteroátomo O, S o N, alcoxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamino C₁-C₈, alquilamonio C₁-C₈, halógeno; en los que A tiene el significado descrito anteriormente.

10 En otra realización preferida de la invención el compuesto de fórmula general I es $[C_3B_8H_{10}R^1Y]$, en el que el sustituyente R^1 se selecciona del grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, e Y es MR², mientras que M es Fe y R² es $[C_3B_8H_{10}R^1]$ o $[C_3B_8H_{11}]$, en el que el sustituyente R^1 se selecciona independientemente de un grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene heteroátomo O, S o N, alcoxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamino C₁-C₈, alquilamonio C₁-C₈, halógeno; en los que A tiene el significado descrito anteriormente.

20 En la siguiente realización preferida de la invención el compuesto de fórmula general I es $[C_3B_8H_{10}R^1Y]$, en el que el sustituyente R^1 se selecciona del grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, e Y es MR², mientras que A tiene el significado descrito anteriormente, M es Fe y R² es ciclopentadienilo con enlace en η^5 , opcionalmente sustituido con de 1 a 5 metilos.

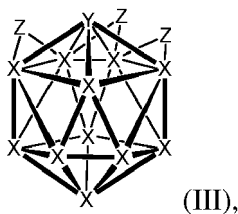
25 En otra realización preferida de la invención el sustituyente R^1 en la fórmula general I consiste en el grupo ANHSO₂NH₂ para al menos un X y R^1 para otro uno o más X puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende A-SO₂NH₂ o A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, fenilo y C₁-C₄ alcoxilo, mientras que A es un enlace o cadena de hidrocarburo C₁-C₆ lineal bivalente, en la que opcionalmente desde 1 hasta 2 átomos de carbono se sustituyen por átomos de oxígeno.

30 En aún otra realización preferida de la invención el sustituyente R^1 en la fórmula general I consiste en el grupo A-SO₂NH₂ o A-O-SO₂NH₂ para al menos un X y R^1 para otro uno o más X puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende A-SO₂NH₂ o A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, fenilo y alcoxilo C₁-C₄, mientras que A es un enlace o cadena de hidrocarburo C₁-C₆ lineal bivalente, en la que opcionalmente desde 1 hasta 2 átomos de carbono se sustituyen por átomos de oxígeno.

35 Compuestos según la fórmula general I para su uso como medicamentos y/o como agentes de diagnóstico son también el objeto de la presente invención.

40 El objeto de la presente invención también consiste en compuestos según la fórmula general I para su uso en el tratamiento y/o diagnóstico de cáncer, enfermedades proliferativas e hipóxicas, en particular en el tratamiento de enfermedades tumorales que comprenden hiperexpresión de anhidrasa carbónica IX, en particular cánceres epiteliales, por ejemplo colorrectal, de pulmón, de mama, de próstata, de cuello uterino, de ovarios, esofágico y de cerebro.

45 El objeto de invención también es un método de producción de compuestos de fórmula general I, en el que compuestos de fórmula general III



en la que

50 X se selecciona independientemente de un grupo que comprende BH, CH, BR³ y CR³, mientras que simultáneamente como mucho cuatro X, preferiblemente como mucho tres X, pueden ser CH o CR³ y al menos un grupo BR³ o CR³ está presente;

55 R³ consiste en el grupo A-NH₂ o A-NH₃⁺ al menos para un X y sustituyentes R³ adicionales puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende A-NH₂ o A-NH₃⁺, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene un heteroátomo O, S o N, alcoxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamonio C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, halógeno;

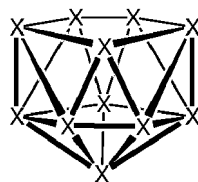
A se selecciona de un grupo que comprende un enlace o cadena de hidrocarburo C₁-C₁₀ lineal, en la que algunos

átomos de carbono pueden reemplazarse por heteroátomos elegidos de un grupo que comprende N, S, O, o por heteroarileno C₄-C₁₀, en el que un heteroátomo se elige de O, N o S;

Y es MR³, o Y no está presente;

M es un metal del grupo VIB o VIIB de la tabla periódica, preferiblemente Cr, Fe, Ru o Co;

R² se selecciona de un grupo que comprende una estructura de fórmula general II



(II),

en la que X es tal como se definió anteriormente, mientras que como mucho tres X pueden ser simultáneamente CH o CR¹; R¹ se selecciona independientemente de un grupo que comprende A-O-SO₂NH₂, A-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquino C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene O, S o N como heteroátomo, alcoxilo C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamonio C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, halógeno, en los que A es tal como se describió anteriormente, ciclopentadienilo con enlace en η⁵, opcionalmente sustituido con de 1 a 5 metilos y anillo de fenilo con enlace en η⁶, que lleva opcionalmente desde 1 hasta 6 grupos alquilo C₁-C₆; Z es H o no está presente; mientras que desde uno hasta tres Z son H sólo cuando Y no está presente,

se tratan mediante una sulfamida de fórmula H₂NSO₂NH₂.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico, especialmente en un disolvente orgánico preferiblemente seleccionado de un grupo que comprende dioxano, dimetilformamida, dimetil éter y dimetil éter de dietilenglicol, mientras que el grupo amino se sustituye por grupo sulfamida.

El objeto de la invención también es un método de preparación del compuesto [8,8'-μ-(CH₂O(CH₃))-(1,2-C₂B₉H₁₀)₂-3-CO] como producto intermedio para la producción de compuestos de fórmula general I, en el que una suspensión de sal de bis(dicarburo) de cobalto en disolvente orgánico que es por ejemplo 1,2-dicloroetano se trata mediante para-formaldehído o formaldehído en presencia de ácido inorgánico fuerte, seleccionado de HCl, H₂SO₄ y HSO₃CF₃, y el producto se aísla entonces mediante extracción y cromatografía o se usa en mezcla con otros productos eléctricamente neutros de la reacción directamente para la producción de compuestos de fórmula general I.

El objeto de la invención también es un método de producción de un compuesto de fórmula general I, caracterizado porque compuestos conocidos de fórmula [(HO-(CH₂)_n)_m(C₂B₉H_{11-p})₂Co]⁻ en la que n = 1-3, m = 1 ó 2, p = 0 ó 1 desprotonados por Cs₂CO₃, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, se tratan mediante cloruro de sulfamoilo de fórmula general Cl-SO₂NH₂ en disolvente orgánico seleccionado de dioxano, dimetilformamida, tetrahydrofurano, dialquil éter de etilenglicol y dialquil éter de dietilenglicol, o en mezcla de disolvente orgánico con tolueno, xileno, cimeno o cumeno, en los que átomos de oxígeno terminales se sustituyen por grupo sulfamoilo.

El objeto de la invención también es un método de preparación de un compuesto de fórmula general I, en el que el compuesto de fórmula [8,8'-μ-(CH₂O(CH₃))-(1,2-C₂B₉H₁₀)₂-3-Co] tal como se describió anteriormente, que lleva el sustituyente de puente {-O⁺(CH₃)-CH₂-} entre dos átomos de boro en metalocarburo, o compuestos conocidos sustituidos con anillo de dioxano o tetrahidropirano, que son [(8-O(CH₂CH₂)₂O)-(1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co] o [(8-(CH₂)₅₀-(1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co], que también comprenden un átomo de oxonio reactivo, se tratan mediante sulfamida en un disolvente orgánico seleccionado de dioxano, dimetilformamida, tetrahydrofurano, dialquil éter de etilenglicol y dialquil éter de dietilenglicol o en una mezcla de un disolvente orgánico con tolueno, xileno, cimeno o cumeno, en el procedimiento se produce una apertura del anillo así como una sustitución en posición terminal con un grupo sulfamida.

El objeto de la invención también es un método de preparación de compuesto de fórmula general I en el que el carburo icosaédrico 1,2-C₂B₁₀H₁₂ que tiene átomos de carbono en posición vecinal, de los que al menos uno está sustituido con un grupo amino, se trata mediante una sulfamida en un disolvente seleccionado de dioxano, dimetilformamida, dimetil éter o en dialquil éteres de etilenglicol o en dialquil éteres de dietilenglicol en el que Y que es BH se divide y simultáneamente se sustituye un grupo amino terminal por un grupo sulfamida y se sustituye un átomo de boro por un grupo de puente Z en el que Z es H.

El objeto de la invención también es un método de preparación de C-aminoderivados de fórmula [(H₂N-(CH₂)_n-C₂B₉H₁₀)(C₂B₉H₁₁)Co] como precursores de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque una sal anhidra de metalocarburo icosaédrico [(C₂B₉H₁₁)₂Co] se trata mediante R³Li, en el que R³ se selecciona de metilo, butilo,

fenilo y t-butilo, en dimetil éter o dietil éter de etilenglicol y, tras establecerse un equilibrio, mediante bromo- o yodoalquilamina con un grupo amino protegido, en el que el grupo protector es ftalimida, bis(trimetilsililo) o t-Bu-carbonilo, se aíslan los productos mediante cromatografía de líquidos y cristalización y después se escinde el grupo protector usando etilendiamina o mediante acción de un agente reductor tal como NaBH₄, ácido o reactivo alcalino.

El objeto de esta invención es un método de producción de C-aminoderivados de fórmula [(H₃N-(CH₂)_n)_m(C₂B₉H_{11-p})Co], en la que n es n=1 a 3, m= 1 ó 2, p= 0 ó 1, como precursores de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque C-hidroalquilderivados conocidos de cobaltocaborano icosaédrico [(HO-(CH₂)_n)_m(C₂B₉H_{11-p})₂-Co], en el que n es n=1 a 3, m= 1 ó 2, p= 0 ó 1, que son sales de trimetilamonio o sales de cesio, se tratan en presencia de clorhidrato de trimetilamina mediante cloruro de toluensulfonilo o mediante cloruro de trifluorometilsulfonilo o mediante anhídrido de trifluorometilsulfonilo en acetonitrilo, tetrahidrofurano o dietil éter de etilenglicol en presencia de carbonato de metal alcalino, preferiblemente carbonato de cesio, o hidruro de sodio; se aíslan los ésteres resultantes mediante recristalización o mediante disolución de producto en metanol o etanol acuoso, después precipitación de las sales de tetrametilamonio y secado a vacío y se calientan las sales así obtenidas en acetonitrilo, tetrahidrofurano o dioxano con exceso de amoniaco y finalmente se aíslan usando una cristalización, precipitación en forma de sales poco soluble tales como R₄N⁺, en el que R es alcano de C₁ a C₄, y recristalización o mediante cromatografía de líquidos. Usando esta ruta pueden prepararse compuestos de alquilamonio/alquilamina tanto monosustituídos como disustituídos de la fórmula mencionada anteriormente con buenos rendimientos.

El objeto de invención también es un método de preparación de C-aminoderivado de fórmula 7-H₂N-(CH₂)_n-C₂B₉H₁₀ como precursor de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se trata un carborano icosaédrico de fórmula 1-Br-CH₂-1,2-C₂B₁₀H₁₁ mediante amoniaco acuoso en etanol o mediante amoniaco acuoso en tolueno y después se aísla el producto mediante una cromatografía de líquidos sobre gel de sílice.

La invención se ilustrará adicionalmente mediante los ejemplos que no se interpretan como limitativos.

Breve descripción de los dibujos

En figuras 1 a 20 los átomos de carbono sustituidos en la agrupación se representan mediante una esfera gris y el grupo CH se representa mediante una esfera negra. Cada vértice sin marcar está formado por un grupo BH o átomo de B si está sustituido.

La figura 1 muestra fórmulas estructurales de compuestos descritos en los ejemplos n.º 1-11.

La figura 2 muestra fórmulas estructurales de precursores descritos en los ejemplos n.º 12-19.

La figura 3 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-2, que es 7-metilsulfamida-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 1.

La figura 4 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-4, que es 8-metilsulfamida-8'-metoxi-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 2.

La figura 5 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-5, que es 1-metilsulfamida-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 3.

La figura 6 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-6, que es 7-metilsulfamida-8-fenil-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 4.

La figura 7 muestra un procedimiento para la preparación de compuestos isoméricos CB-10, que es 10-sulfamida-9'-amina-2,2'-como-(1,7,10-tricarba-1',7',9'-tricarba-2-ferra(II)-ciclo-dodecaborano) y CB-11, que es 9-sulfamida-10'-amina-2,2'-como-(1,7,9-tricarba-1',7',10'-tricarba-2-ferra(II)-ciclo-dodecaborano), descritos en los ejemplos 5 y 6.

La figura 8 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-12, que es 9-sulfamida-9'-amina-2,2'-como-bis(1,7,9-tricarba-2-ferra(II)-ciclo-dodecaborano) descrito en el ejemplo 8.

La figura 9 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-13, que es 8-propilsulfamida-7-fenil-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 8.

La figura 10 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-15, que es 8-sulfamida-8-etilaminometilsulfamida-8'-metoxi-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 9.

La figura 11 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-15, que es 8-butiloxisulfamida-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 10.

La figura 12 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-17, que es 8-dietilenoxisulfamida-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 11.

5 La figura 13 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-4Pre, que es un derivado en puente reactivo 8,8'-m-(CH₂O(CH₃))-(1,2-C₂B₉H₁₀)₂-3-Co, descrito en el ejemplo 12.

La figura 14 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-5am, que es 1-metilenamonio-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 13.

10 La figura 15 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-6am, que es 7-aminometil-8-fenil-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 14.

La figura 16 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-13am, que es 8-propilamonio-7-fenil-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 15.

15 La figura 17 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-15am, que es 8-(2-aminaetil)-amonio-8'-metoxi-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 16.

20 La figura 18 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-16am, que es 8-(5-amonio-pentoxi)-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 17.

La figura 19 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-2am, 7-metilenamonio-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 18.

25 La figura 20 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-17am, que es 8-(5-amonio-3-oxa-pentoxi)-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 19.

30 En la figura 21, átomos individuales están unidos mediante barras (representación mediante modelo de barras; la barra representa un enlace covalente; no se muestra la multiplicidad de enlaces). Las líneas discontinuas en negrita sin números representan enlaces de coordinación de átomos de nitrógeno al catión de zinc (esfera gris), las líneas discontinuas en negrita con números representan enlaces de hidrógeno, el número corresponde a una distancia entre el donador y el aceptor de hidrógeno en nanómetros. Codificación en colores de átomos: los átomos de carbono se muestran en negro, los átomos de nitrógeno se muestran en blanco, los átomos de oxígeno se muestran en gris oscuro, los átomos de azufre se muestran en gris claro y el catión Zn²⁺ se representa como una esfera gris.

35 La figura 21 muestra una interacción de compuesto CB-2 con el sitio activo de hCA II revelado mediante cristalografía de rayos X.

40 La figura 22 muestra fórmulas estructurales de compuestos descritos en los ejemplos n.º 20-23 (compuestos CB-25, 26, 29 y 30).

La figura 23 muestra fórmulas estructurales de precursores descritos en los ejemplos n.º 24, 25 (compuestos CB-29am a 30am).

45 La figura 24 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-25, que es 1,1'-bis(3-sulfamoilpropil)-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) y CB-26, que es 1-(3-sulfamoil-propil)-3,3'-como-(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-undecahidro-1',2'-dicarba-ciclo-dodecaborato) (1-), sal de sodio dihidratada, descrito en el ejemplo 20.

50 La figura 25 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-29, que es 1-propilensulfamida-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-) (ejemplo 29) y CB-30, que es 1-etilensulfamida-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en el ejemplo 23.

55 La figura 26 muestra un procedimiento para la preparación de compuesto CB-29am, que es 1-propilenammonio-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), y CB-30am, que es 1-etilenammonio-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), descrito en los ejemplos 24 y 25.

60 La figura 27 muestra concentraciones en suero de ratones individuales y promedio de compuestos CB-4 (panel A) y CB-16 (panel B) durante 0,5-36 horas tras la administración (CI 50 CAIX = 50 nm en 28A, CI CAIX = 280 nm en 28B). Las marcas ●, ▲, ◆ representan los ratones 1, 2 y 3, □ representa los valores promedio.

Ejemplos

65 La invención se representa mediante ejemplos específicos a continuación; los ejemplos no limitan el alcance de la invención.

Lista de abreviaturas usadas:

h	Hora
TA	Temperatura ambiente
RMN	Resonancia magnética nuclear
ppm	Partes por millón
EM-ESI	Espectrometría de masas con ionización por electropulverización
CCF	Cromatografía de capa fina
HEPES	Ácido hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
Me	Metilo
n-BuOH	n-Butanol
isoPrOH	Alcohol isopropílico
DME	Dimetil éter
DMF	Dimetilformamida
BNCT	Terapia de captura de neutrones de boro
MTT	Bromuro de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio
SDS	Dodecilsulfato de sodio

Identificación de compuestos y control de su pureza

5

Espectroscopía de RMN multinuclear y espectrometría de masas.

Se midieron espectros de ^1H , ^{13}C y ^{11}B -RMN con un instrumento Varian Mercury 400Plus. Los espectros de todos los compuestos se midieron inmediatamente tras la disolución. Los desplazamientos químicos de ^{11}B -RMN (128 MHz) se facilitan en ppm a alta frecuencia (campo bajo) con respecto a $\text{F}_3\text{B-OEt}_2$ como referencia externa. Se usaron resonancias de ^1H de disolvente residual como patrones secundarios internos. Se toman constantes de acoplamiento $^1J(^{11}\text{B-}^1\text{H})$ a partir de espectros de ^{11}B de resolución potenciada con una resolución digital de 2 Hz. Los datos de RMN se presentan en el texto de la siguiente manera: ^{11}B -RMN (9128 MHz): desplazamientos químicos de ^{11}B $\delta(^{11}\text{B})$ (ppm), multiplicidad, las constantes de acoplamiento $J(^{11}\text{B-}^1\text{H})$ se facilitan en Hz. Las asignaciones de señales se basan en espectroscopía de RMN COSY de $[^{11}\text{B-}^1\text{H}]$. ^1H -RMN (400 MHz) y ^{13}C -RMN (100 MHz): los desplazamientos químicos $\delta(^1\text{H})$ se facilitan en ppm con respecto a Me_4Si (0 ppm) como patrón externo, las constantes de acoplamiento $J(\text{H,H})$ se facilitan en Hz, la asignación de resonancias de $\delta(^1\text{H})\{-^{11}\text{B}\}$ corresponde a picos de RMN observados en espectros de $\delta(^1\text{H})\{-\text{selectivo para } ^{11}\text{B}\}$.

Se realizaron mediciones de espectrometría de masas con un instrumento Thermo-Finnigan LCQ-Fleet Ion Trap usando ionización por electropulverización (ESI) para especies iónicas o ionización química a presión atmosférica (APCI) para derivados de carborano neutros con detección de iones negativos o positivos, respectivamente. Se introdujeron muestras disueltas en acetonitrilo (concentraciones de aproximadamente $100 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) en la fuente de iones mediante infusión de $0,25 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$, la temperatura de secado fue de 160°C (ESI) o 300°C (APCI), el flujo de gas de secado de $4 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$, y la presión de gas de nebulización de $55,158 \text{ kPa}$.

Síntesis (método de preparación) de nuevos compuestos

Ejemplo 1

30

7-metilensulfamida-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), (compuesto CB-2)

La fórmula estructural del compuesto CB-2 se representa en la figura 1. El esquema del procedimiento usado para la preparación del compuesto CB-2 se muestra en la figura 3.

35

Se añadió 1,4-dioxano (2 ml) a una mezcla sólida del derivado de amonio de partida $7\text{-H}_3\text{NCH}_2\text{-7,8-nido-C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}$ (50 mg, 0,3 mmol) y sulfamida (145 mg, 1,5 mmol) bajo nitrógeno. Se agitó la suspensión resultante y se calentó a reflujo durante 72 h. Tras enfriar, se añadió gel de sílice (aproximadamente 5 cm^3), se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida y se secó el sólido a vacío. Se vertieron los sólidos sobre una columna de gel de sílice seca ($20 \times 1,5 \text{ cm}$ de D.I.) y se eluyeron los productos mediante cromatografía comenzando desde CH_2Cl_2 puro como fase móvil hasta una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{CN}$ 1:1 aumentando gradualmente el contenido de acetonitrilo. Rendimiento de 56 mg (76 %), sólido blanco.

Hallado: $^1\text{H}\{^{11}\text{B}\}$ ($\delta_{\text{B-H}}$)-RMN (400 MHz; CD_3CN , Me_4Si) δ_{H} /ppm: 4,31 (1H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,14 (1H, t, NH), 3,05 (2H, s, NH_2), 1,89 (2H, s, B9,11-H), 1,64 (1H, s, B2-H), 1,22 (2H, t, CH_2), 1,20 (1 H, s, B3-H), 1,18 (1H, s, B4-H), 1,17 (1H, s, B6-H), 1,07 (1 H, s, B5H), 0,42 (1H, s, B1-H), -2,80 (1H, s, B(10)H); ^{11}B -RMN (128 MHz; CD_3CN ; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: -10,97 (1 B, d, J 143, B9), -11,31 (1 B, d, J 142, B11), -14,90 (1 B, d, J 159, B2), -16,94 (1 B, d, J = 159, B4), -18,39 (1 B, d, J= 140, B5), -19,13 (1 B, d, J= 128, B3), -22,22 (1 B, d, J 147, B6), -33,33 (1B, d, J 189, B10), -37,47 (1 B, d,

45

J 140, B1); ^{13}C -RMN (100 MHz; CD_3CN ; Me_4Si) δ_{C} /ppm: 68,24 (1C, s, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 52,46 (1C, d, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 30,14 (1C, t, CH_2); m/z (ESI $^-$) hallado: 242,17 (100%), 244,17 (10%), calc. 242,18 (100%) 244,18 (10%) [M-H] $^-$.

Ejemplo 2

8-metilensulfamida-8'-metoxi-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-4)

La fórmula estructural del compuesto CB-4 se representa en la figura 1. El esquema del procedimiento usado para la preparación del compuesto CB-4 se muestra en la figura 4.

Se disolvió el derivado en puente electroneutro de partida [$[\mu\text{-}8\text{-CH}_2\text{-}8'\text{-CH}_3\text{O-(1,2-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})_2\text{-}3,3'\text{-Co(III)}]$] (200 mg, 0,5 mmol) en DME (7 ml). Después, se añadió sulfamida $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$ (157 mg, 1,6 mmol) bajo nitrógeno y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 7 días. Se monitorizó periódicamente el transcurso de la reacción con CCF y mediante EM (ESI $^-$) y se detuvo la agitación cuando desapareció el compuesto de partida. Después, se extinguió la reacción mediante evaporación del disolvente a presión reducida. Se trató un sólido naranja con 50 ml de CH_2Cl_2 y se filtró la suspensión resultante a través de un filtro de vidrio. Se vertió el filtrado en un embudo de extracción y se agitó con 30 ml de HCl diluido (3 mol. l^{-1}). Se separó un precipitado naranja que contenía producto zwitteriónico en bruto mientras que los productos secundarios permanecieron en el cloruro de metileno. Se filtró el precipitado y se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) a lo que se le añadió CH_3OH (150 ml), se filtró la disolución y se dispuso en fases la disolución naranja con hexano (60 ml) y se dejó cristalizar durante 3 días. Se obtuvo producto cristalino puro tras la filtración y secado a vacío; rendimiento de 141 mg (55,8%).

Hallado ^1H -RMN (400 MHz; CD_3CN , Me_4Si) δ_{H} /ppm, 3,96 (2 H, s, 2 $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,92 (2 H, s, 2 $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,46 (3H, s, CH_3O), 3,23 (2 H, t, SO_2NH_2), 2,92 (1 H, s, B(10)H), 2,91 (2 H, s, B(4', 7')H), 2,77 (2 H, s, B(4, 7)H), 2,64 (1 H, s, B(10')H), 2,60 (1 H, t, NH), 2,18 (2 H, s, B(9', 12')H), 1,94 (2 H, s, B(9, 12)H), 1,61 (1 H, s, B(6)H), 1,57 (2 H, s, B(5', 11')H), 1,25 (2 H, d, CH_2NH), 1,54 (2H, s, B(5, 11)H), 1,43 (1 H, s, B(6')H); ^{11}B -RMN (128 MHz; CD_3CN ; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: 25,46 (1 B, s, B8'), 9,22 (1 B, s, B8), 0,87 (1 B, d, J 143, B10), -2,13 (1 B, d, J 143, B10'), -4,58 (2 B, d, J 140, B9, 12), -6,29 (4 B, d, J 137, B4, 7, 9', 12'), -7,74 (2 B, d, J 186, B4', 7'), -18,30 (2 B, d, J 125, B5, 11), -18,92 (2 B, d, J 131, B5', 11'), -22,65 (1 B, d, J 180, B6), -27,62 (1 B, d, J 153, B6'); ^{13}C -RMN (100 MHz; CD_3CN ; Me_4Si) δ_{C} /ppm: 57,84 (1 C, t, CH_2), 52,58 (2 C, d, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 49,12 (2 C, d, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 14,58 (1 C, q, CH_3); m/z (ESI $^-$) 462,38 (100%), 465,38 (10%), calc. 462,29 (100%), 465,29 (10%) [M-H] $^-$.

Ejemplo 3

1-metilensulfamida-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-5)

La fórmula estructural del compuesto CB-5 se representa en la figura 1. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-5 se muestra en la figura 5.

Se secó una mezcla del compuesto de partida sólido [$[(1\text{-H}_3\text{N-CH}_2\text{-}1,2\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'\text{-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})\text{-}3,3'\text{-Co}]$] (70 mg, 0,2 mmol) y sulfamida (95 mg, 0,98 mmol) en un matraz de tipo Schlenk durante 8 h a vacío a 50°C. Después, se añadió 1,4-dioxano (15 ml) a través de un septo de caucho y se calentó la mezcla de reacción a temperatura de reflujo con agitación y se calentó después durante 20 h adicionales. Tras enfriar se evaporó el dioxano a presión reducida y se extrajo el residuo sólido resultante mediante una mezcla de CH_2Cl_2 y CH_3CN (3:1 en v., 3x 2 ml). Se vertieron los extractos combinados encima de una columna de gel de sílice (20 x 1,5 cm) y se eluyeron mediante una mezcla de disolventes de CH_2Cl_2 - CH_3CN aumentando gradualmente el contenido de acetonitrilo desde el 15% hasta el 30% en v. La primera fracción recogida contenía derivado de amonio de partida sin reaccionar (15 mg). Se combinaron otras fracciones correspondientes al producto (según RMN y EM) y se evaporaron a presión reducida. Se disolvió el compuesto naranja sólido en CH_2Cl_2 (5 ml) mediante adición de algunas gotas de metanol, se dispuso en fases cuidadosamente la disolución resultante con hexano y se dejó cristalizar durante 3 días. Se separó un producto semicristalino, que se decantó, se lavó con una pequeña cantidad de hexano y se secó durante 8 h a presión reducida; rendimiento de CB₅: 45 mg (43%).

Hallado ^1H -RMN (400 MHz; CD_3CN , Me_4Si) δ_{H} /ppm, 5,233 (2H, s, NHSO_2NH_2), 5,161 (1H, t. a., CH_2NHSO_2), 4,011, 3,933, 3,911 (3H, 3 s. a., $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,857 (2H, d, J = 6,8 Hz, $-\text{CH}_2\text{-NH}$), 3,557, 3,391 (2H, 2s, B(8,8')H), 2,903 (2H, s, B(10,10')H); 2,709, 2,652, 2,585, 1,85 (8H, s, B(4,7,4',7',9,12, 9',12')H); 2,084 (8H, s, H_2O), 1,624 (1H, s, B(6)H), 1,624 (1H, s, B(6')H), 1,587 (1H, s, B(5)H), 1,554 (1H, s, B(11)H), 1,497 (2H, s, B(5',11')H); ^{11}B -RMN (128 MHz; CD_3CN ; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: 6,24 (2B, d, J= 153 Hz, B8,8'), 0,988 (2B, d, J= 143 Hz, B10,10'), -6,29, - 6,86 (8B, 4d, solapamiento, B4,7,4',7',9,12, 9',12'), -14,35, -16,97 (2B, 2d, J= 152 Hz, solapamiento, B5,11), -17,59 (2B, d, J= 159 Hz, B5',11'), -20,53 (1B, d, J = 171 Hz, B6), -22,72 (1B, d, J = 171 Hz, B6'); ^{13}C -RMN (100 MHz; CD_3CN ; Me_4Si) δ_{C} /ppm: 66,47 (1 C, s, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 54,88 (1 C, d, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 52,72 (1 C, d, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 52,04 (1 C, s, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 51,05 (1 C, m, CH_2NH); m/z (ESI $^-$) 432,38 (100%), 436,32 (4%), calc.: 436,28 (100%), 432,29 (4%) [M-H] $^-$.

Ejemplo 4

7-metilensulfamida-8-fenil-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), (compuesto CB-6)

La fórmula estructural del compuesto CB-6 se representa en la figura 1. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-6 se muestra en la figura 6.

5 Se disolvió el 7-NH₂CH₂-8-C₆H₅-7,8-nido-C₂B₉H₁₀ de partida (50 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) y se añadió sulfamida sólida (0,100 g, 1,04 mmol) bajo nitrógeno seguido por K₂CO₃ anhidro (0,100 g, 0,73 mmol). Se calentó la mezcla de reacción y se agitó a reflujo durante 24 h. Tras enfriar, se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se aisló el producto en bruto mediante extracción de sólidos mediante acetonitrilo (2 x 10 ml) y evaporación de los extractos. Se obtuvo el compuesto puro mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (20 x 1,5 cm de D.I.). Rendimiento: 47 mg (70%), sólido incoloro.

15 Hallado ¹H-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm: 7,184 (5H, m, C₆H₅), 5,26 (1H, t, CH₂NH), 3,31 (1H, s, B(9)H), 3,05 (2H, s, SO₂NH₂), 2,84 (2H, d, CH₂N), 2,32 (1H, s, B(11)H), 1,58 (1H, s, B(2)H), 1,55 (1H, s, B(3)H), 1,41 (1H, s, B(6)H), 1,30 (1H, s, B(5)H), 1,20 (1H, s, B(4)H), 0,58 (1H, s, B(1)H); 0,25 (1H, s, B(10)H), -2,22 (1H, s. a., B-H-B); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: -8,62 (1 B, d, J 164, B9), -10,59 (1 B, d, J 131, B11), -14,11 (1 B, d, J 156, B2), -16,63 (1 B, d, J 150, B5), -17,94 (1 B, d, J 143, B4), -18,91 (2 B, d, J 143, B3,6), -33,54 (1 B, d, J 92, B10), -36,72 (1 B, d, J 137, B1), ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 128,16 (4C, m, C₆H₅), 127,06 (2C, m, C₆H₅), 67,47 (1C, s, C(8)_{carborano}), 49,23 (1C, s, C(7)_{carborano}), 30,14 (1C, t, CH₂); m/z (ESI): 318,26 (100%), 320,24 (7%), [M-H]⁻, calc. 318,21 (100%), 320,21 (7%).

Ejemplos 5 y 6

25 10-Sulfamida-9'-amina-2,2'-como-(1,7,10-tricarba-1',7',9'-tricarba-2-ferra (II)-ciclo-dodecaborano) y 9-sulfamida-10'-amina-2,2'-como-(1,7,9-tricarba-1',7',10'-tricarba-2-ferra(II)-ciclo-dodecaborano) isoméricos, (compuestos CB-10 y CB-11)

30 Las fórmulas estructurales de los compuestos CB-10 y CB-11 se representan en la figura 1. El procedimiento preparativo que conduce a los compuestos CB-10 y CB-11 se muestra en la figura 7.

35 Se disolvió el complejo de tipo sándwich de ferratricarballuro de partida [(9-NH₂-1,7,9-C₃B₈H₁₁) (10-NH₂-1',7',10'-C₃B₈H₁₁)-2,2'-Fe] (CB-10am), preparado según un procedimiento conocido (Eur. J. Inorg. Chem.: 1402-1410, 2004), (100 mg, 0,28 mmol) bajo nitrógeno en 1,4-dioxano seco (8 ml), y se añadió sulfamida sólida en una porción (270 mg, 2,8 mmol). Se calentó la suspensión resultante y se agitó a temperatura de reflujo y después durante 60 h adicionales. Tras enfriar, se añadió gel de sílice para cromatografía en columna (Aldrich, 3 g) y se evaporó el dioxano a presión reducida. Se vertió el gel de sílice que contenía una mezcla de los productos sobre una columna de cromatografía (20 x 1,5 cm). Después, se eluyó el compuesto de partida sin reaccionar con benceno y la elución posterior con una mezcla de éter-benceno 1:1 en v. condujo a la separación de las dos sulfamidas isoméricas CB10 y CB11, que se diferencian por la posición geométrica en el esqueleto del grupo sulfamida. Se evaporaron las fracciones 2 y 3, que según CCF (éter-benceno 1:1 en v.) y RMN correspondían a productos isoméricos particulares, a presión reducida y se disolvieron los compuestos rojos sólidos en CH₂Cl₂ (1,5 ml) mediante adición de algunas gotas de metanol. Se dispusieron en fases las disoluciones resultantes con hexano y se dejaron cristalizar durante 3 días hasta que se produjo la separación de un compuesto semicristalino. Se decantaron los productos sólidos, se lavaron con un pequeño volumen de hexano y se secaron durante 8 h a presión reducida; rendimiento fue para CB10 de 40 mg (33%) y para CB11 de 12 mg (10%).

45 Hallado para CB-10: ¹H{¹¹B}-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm, 6,275 (1H, s, CH₂NHSO₂), 5,395 (2H, s, NHSO₂NH₂), 2,952 (2H, s. a., CH_{carborano}), 2,287 (2H, s. a., CH_{carborano}), 2,185 (2H, s. a., NH₂); 3,867 (2H, s, B(3,3')H), 3,827 (1H, s, B(9)H), 3,273 (2H, s, B(6,11)H), 2,967 (2H, s, B(6',11')H), 2,503, 2,340 (4H, 2s, B(5,12,5',12'')H), 2,153 (1H, s, B(10)H), 1,994, 1,530 (4H, 2s, (B_{4,8,4',8'})H); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: -6,22 (2B, d, J = 170 Hz, B6,11), -7,98 (2B, d, J = 152 Hz, B6',11'), -9,81 (1B, d, solapamiento, B9), -11,90 (2B, d, J = 165 Hz, B3,3'), -14,37, -15,07 (4B, 2d, 166 y 174 Hz, B5,12, 5'12'), -16,04 (1B, d, J = 126 Hz, B10'), -21,51, -23,17 (4B, 2d, J = 192 y 177 Hz, B_{4,8,4',8'}); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 69,22 (1 C, s, C_{carborano}), 43,58 (2 C, d, C_{carborano}), 38,82 (2 C, d, C_{carborano}), 30,14 (1 C, s, C_{carborano}), m/z (APCI+) 433,27 (100%), 435,26 (20%), calc. 433,26 (100%), 435,25 (20%) [M+H]⁺.

60 Hallado para CB-11: ¹H{¹¹B}-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm, 5,547 (2H, s, NHSO₂NH₂), 5,428 (1H, s, CH₂NHSO₂), 3,865, 3,688 (2H, 2s, B(3,3')H), 3,18 (2H, s, B(6',11')H), 2,986 (2H, s, B(6,11)H), 2,863 (1H, s, B(9)H), 2,492, 2,367 (4H, 2s, B(5,12,5',12'')H), 2,197 (2H, s. a., CH_{carborano}), 2,157 (2H, s. a., CH_{carborano}), 2,363 (2H, s. a., NH₂), 2,040 (1H, s, B(10)H), 1,459 (4H, s, (B_{4,8,4',8'})H); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: -5,60 (2B, d, J = 168 Hz, B6',11'), -6,88 (1B, d, solapamiento, B9'), -8,22 (2B, d, J = 152 Hz, B6,11), -12,26 (2B, d, J = 163 Hz, B3,3'), -14,26, -14,92 (4B, 2d, 167 y 186 Hz, B5,12, 5'12'), -17,66 (1B, d, J = 165 Hz, B10), -22,77 (4B, d, J = 162 Hz, B_{4,8,4',8'}); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 78,41 (1 C, s, C_{carborano}), 42,67 (2 C, d, C_{carborano}), 39,88 (2 C, d, C_{carborano}), 30,162 (1 C, s, C_{carborano}), m/z (APCI+) 433,33 (100%), 435,30 (20%), calc. 433,26 (100%), 435,25 (20%) [M+H]⁺.

Ejemplo 7

9-sulfamida-9'-amina-2,2'-como-bis(1,7,9-tricarba-2-ferra(II)-ciclo-dodecaborano), (compuesto CB-12)

La fórmula estructural del compuesto CB-12 se representa en la figura 1. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-6 se muestra en la figura 8.

Se hizo reaccionar el complejo de ferratricarballuro de partida [(9-NH₂-1,7,9-ciclo-C₃B₈H₁₁)₂-2,2'-Fe], preparado según un procedimiento conocido (Eur. J. Inorg. Chem.: 1402-1410, 2004), (50 mg, 0,14 mmol) con sulfamida (150 mg) en dioxano a reflujo durante 96 h, de manera similar al procedimiento descrito anteriormente para los compuestos CB10 y CB11. Se realizó también el aislamiento del producto sobre una columna de gel de sílice (20 x 1,5 cm) usando benceno y mezcla de disolventes de éter-benceno 1:1 en v., seguido por la cristalización del producto en diclorometano-hexano. Rendimiento de CB12: 32 mg (52%).

Hallado ¹H{¹¹B}-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm: 6,757 (1H, s, CH₂NHSO₂), 5,510 (2H, s, NHSO₂NH₂), 4,067 (2H, s, B(3,3')H), 2,855 (4H, s, B(6,11,6',11')H), 2,344, 2,22 (4H, 2s, B(5,12,5',12'')H), 2,179 (4H, s. a., CH_{carborano}), 1,964, 1,862 (1H, s, B(10,10')H), 2,169 (4H, 2s, B(B₄,8,4',8')H), 1,978 (2H, s. a., NH₂); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: -8,07 (4B, d, J = 153 Hz, B6,11,6',11'), -11,78 (2B, d, J = 168 Hz, B3,3'), -15,02 (4B, d, J = 183 Hz, B5,12,5',12'), -16,35, -17,92 (2B, 2d, solapamiento y 186 Hz, B10,10'), -21,75, -22,60 (4B, 2d, J = 167 y 135 Hz, B4,8,4',8'); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 68,52 (1 C, s, C_{carborano}), 42,68 (2 C, d, C_{carborano}), 42,04 (2 C, d, C_{carborano}), 39,41 (1 C, s, C_{carborano}), m/z (ESI) 432,32 (100%), 434,30 (M-H-, 20%), calc. 432,26 (100%), 434,25 (20%) [M-H]⁻.

Ejemplo 8

8-propilensulfamida-7-fenil-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), (compuesto CB-13)

La fórmula estructural del compuesto CB-13 se representa en la figura 1. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-13 se muestra en la figura 9.

Se preparó una suspensión a partir del 7-amonio-propil-8-fenil-7,8-nido-dicarbaundecaborato de 11 vértices de partida (0,050 g, 0,14 mmol), sulfamida (0,055 g, 0,57 mmol) y K₂CO₃ (0,075 g, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 24 h. Tras enfriar, se eliminaron después los compuestos volátiles a presión reducida y se extrajo el producto en bruto en acetonitrilo y se purificó sobre una columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂ y CH₃CN 4:1 en v. como fase móvil. Sólido incoloro; rendimiento de 0,058 g (77%).

Hallado ¹H{¹¹B}-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm: 7,70 (2H, d, C₆H₅), 7,45 (1H, d, C₆H₅), 7,32 (2H, d, C₆H₅), 5,22 (4 H, s, NHSO₂NH₃), 2,73 (2H, m, CH₂N), 2,50 (2H, m, CH₂), 1,60 (2H, t, BCH₂), 2,74 (1H, s, B(4)H), 2,32 (1 H, s, B(5)H), 2,25 (1 H, s, B(9)H), 2,16 (1 H, s, B(11)H), 2,00 (1 H, s, B(6)H), 1,45 (1 H, s, B(3)H), 1,19 (1 H, s, B(2)H), 0,54 (1 H, s, B(1)H), 0,07 (1 H, s, B(10)H), -2,22 (1 H, s, m-BH- B); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: -4,24 (1 B, d, J 150, B9), -8,90 (1 B, d, J 125, B11), -9,80 (1 B, d, J 146, B5), -10,83 (1 B, d, J 214, B4), -13,66 (1 B, d, J 156, B6), -17,77 (1 B, d, J 137, B2), -18,91 (1 B, d, J 204, B3), -33,94 (1 B, d, J 137, B10), -36,70 (1 B, d, J 137, B1); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 132,05 (2C, d, C₆H₅), 129,91 (1C, d, C₆H₅), 127,91 (3C, m, C₆H₅), 44,16 (1 C, s, C_{carborano}), 42,71 (1 C, s, C_{carborano}), 33,82 (1C, t, NCH₂), 32,73 (1C, t, CH₂), 30,68 (1C, t, CH₂); m/z (ESI) 348,26 (10%), 346,28 (100%) [M]⁺, calc. 346,24 (10%), 346,24 (100%) [M-H]⁺.

Ejemplo 9

8-etilaminometilsulfamida-8'-metoxi-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-15)

La fórmula estructural del compuesto CB-15 se representa en la figura 1. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-15 se muestra en la figura 10.

Se disolvió el derivado zwitteriónico [μ-8-H₂NC₂H₄NH₂-CH₂-8'-CH₃O-(1,2-C₂B₉H₁₀)₂-3,3'-Co(III)] (50 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió la sulfamida H₂NSO₂NH₂ (112 mg, 1,17 mmol) bajo nitrógeno y se agitó vigorosamente la suspensión resultante y se calentó a temperatura de reflujo y después durante 2 h adicionales. Se siguió el transcurso de la reacción usando CCF (en CH₃CN-CH₂Cl₂, 1:3) y mediante EM y cuando el compuesto de partida desapareció, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se trató el sólido seco con 5 ml de acetonitrilo y se filtró una suspensión resultante. Después, se evaporó el disolvente a presión reducida hasta sequedad, se disolvió el material naranja sólido en dietil éter (10 ml) y se agitó con HCl diluido (3 M, 3x 10 ml). Se separó la fase orgánica y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto en una mezcla de disolventes que contenía 20 ml de CH₂Cl₂ y 2 ml de CH₃OH y se dispuso en fases la disolución con hexano (80 ml) y se dejó reposar durante la noche. Se decantó el producto puro sólido de las aguas de cristalización; rendimiento de 38 mg (64%).

Hallado $^1\text{H}\{^{11}\text{B}\}$ -RMN (400 MHz; CD_3CN , Me_4Si) δ_{H} /ppm, 7,14 (2 H, t. a., NH_2), 5,21 (4 H, s. a., $\text{CH}_2\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$), 3,89 (2 H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,84 (2 H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,44 (3H, s, CH_3O), 3,27 (2H, q, CH_2NH_2), 3,13 (2H, p, CH_2NH_2), 2,98 (2 H, t, $\text{B}(8')\text{H}$), 2,83 (1 H, s, $\text{B}(10)\text{H}$), 2,82 (2 H, s, $\text{B}(4', 7')\text{H}$), 2,72 (2 H, s, $\text{B}(4, 7)\text{H}$), 2,61 (1 H, s, $\text{B}(10')\text{H}$), 1,88 (2 H, s, $\text{B}(9, 12)\text{H}$), 1,76 (2 H, s, $\text{B}(9', 12')\text{H}$), 1,57 (1 H, s, $\text{B}(6)\text{H}$), 1,57 (2 H, s, $\text{B}(5', 11')\text{H}$), 1,54 (2H, s, $\text{B}(5, 11)\text{H}$), 1,41 (1 H, s, $\text{B}(6')\text{H}$); ^{11}B -RMN (128 MHz; CD_3CN ; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: 26,70 (1 B, s, $\text{B}8'$), 9,98 (1 B, s, $\text{B}8$), -0,20 (1 B, d, J 146, $\text{B}10$), -2,48 (1 B, d, J 143, $\text{B}10'$), -5,29 (2 B, d, J 153, $\text{B}9, 12$), -6,52 (4 B, d, J 162, $\text{B}4, 7, 9', 12'$), -8,16 (2 B, d, J 208, $\text{B}4', 7'$), -18,18 (2 B, d, J 143, $\text{B}5, 11$), -19,05 (2 B, d, J 146, $\text{B}5', 11'$), -23,29 (1 B, d, J 198, $\text{B}6$), -28,19 (1 B, d, J 183, $\text{B}6'$); ^{13}C -RMN (100 MHz; CD_3CN ; Me_4Si) δ_{C} /ppm: 58,15 (1 C, t, CH_2), 51,50 (2 C, d, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 50,32 (2 C, t, CH_2N), 48,42 (2 C, d, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 39,74 (1 C, q, CH_3); m/z (ESI): 508,25 (15%), 505,25 (100%), calc. 508,25 (15%) 505,34 (100%) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 10

8-butiloxisulfamida-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-16)

La fórmula estructural del compuesto CB-16 se representa en la figura 1. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-16 se muestra en la figura 11.

Se disolvió el derivado de amonio de partida $[\text{8-H}_3\text{N-C}_4\text{H}_8\text{O-(1,2-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})(1',2'-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})\text{-3,3'-Co(III)}]$, preparado según un procedimiento conocido (por ejemplo. Dalton Trans. 2008, 977-992), (102 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió sulfamida sólida $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$ (225 mg, 2,34 mmol) bajo nitrógeno seguido por Na_2CO_3 anhidro (225 mg, 1,63 mmol) y se agitó intensamente la suspensión y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Se siguió el transcurso de la reacción con CCF (en $\text{CH}_3\text{CN-CH}_2\text{Cl}_2$, 1:3) y mediante EM (ESI) y cuando desapareció el compuesto de partida, se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se trataron los sólidos resultantes mediante acetonitrilo (5 ml), se filtró la suspensión resultante y se evaporó el filtrado a presión reducida hasta sequedad. Se disolvió el residuo sólido en acetato de etilo (10 ml) y se trató en un embudo de extracción con HCl diluido (3 M 3 x 10 ml) a lo que se le añadió disolución saturada de NaCl (5 ml) para la precipitación con sales del producto. Se separó la fase orgánica y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Después, se disolvió el producto en bruto en una mezcla de disolventes que comprendía CH_2Cl_2 y CH_3OH (10:3 en v., 26 ml). Se recubrió en fases la disolución con hexano (80 ml) y se dejó reposar durante 3 d. Se separó el producto sólido naranja mediante decantación y se secó a vacío; rendimiento de 98 mg (82%).

Hallado ^1H -RMN (400 MHz; CD_3CN , Me_4Si) δ_{H} /ppm: 4,10 (2 H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,98 (2 H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,51 (2 H, t, CH_2O), 2,92 (2 H, m, CH_2N), 2,82 (1 H, s, $\text{B}(10)\text{H}$), 2,78 (1 H, s, $\text{B}(8')\text{H}$), 2,65 (2 H, s, $\text{B}(9', 12')\text{H}$), 2,61 (2 H, s, $\text{B}(9, 12)\text{H}$), 2,58 (1 H, s, $\text{B}(10')\text{H}$), 2,21 (4 H, s, $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$), 1,82 (2 H, s, $\text{B}(4, 7)\text{H}$), 1,70 (2 H, s, $\text{B}(4', 7')\text{H}$), 1,66 (1 H, s, $\text{B}(6')\text{H}$), 1,62 (2 H, m, CH_2), 1,55 (2 H, s, $\text{B}(5', 11')\text{H}$), 1,48 (2H, s, $\text{B}(5, 11)\text{H}$), 1,43 (2 H, m, CH_2), 1,41 (1 H, s, $\text{B}(6)\text{H}$), 1,25 (2 H, m, CH_2); ^{11}B -RMN (128 MHz; CD_3CN ; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: 23,87 (1 B, s, $\text{B}8$), 5,06 (1 B, d, J 140, $\text{B}8'$), -0,29 (1 B, d, J 140, $\text{B}10$), -2,88 (1 B, d, J 150, $\text{B}10'$), -2,79 (2 B, d, J 134, $\text{B}9, 12$), -5,12 (4 B, d, J 147, $\text{B}4, 7, 9', 12'$), -6,31 (2 B, d, J 192, $\text{B}4', 7'$), -7,48 (2 B, d, J 150, $\text{B}5, 11$), -17,51 (2 B, d, J 156, $\text{B}5', 11'$), -20,37 (1 B, d, J 173, $\text{B}6$), -22,29 (1 B, d, J 174, $\text{B}6'$), -28,81 (1B, d, J 143, $\text{B}6$); ^{13}C -RMN (100 MHz; CD_3CN ; Me_4Si) δ_{C} /ppm: 69,31 (1 C, t, CH_2O), 53,45 (1 C, t, CH_2N), 47,43 (2 C, d, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 40,93 (2 C, d, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 31,22 (1 C, t, CH_2), 26,94 (1 C, t, CH_2), 23,30 (1 C, t, CH_2); m/z (ESI) 508,33 (10%), 504,42 (100%), calc. 508,33 (10%), 504,34 (100%) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ejemplo 11

8-dietilnoxisulfamida-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-17)

La fórmula estructural del compuesto CB-17 se representa en la figura 1. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-17 se muestra en la figura 12.

Se disolvió el compuesto zwitteriónico conocido $[\text{8-H}_3\text{N-(C}_2\text{H}_4\text{O)}_2\text{-(1,2-C}_2\text{B}_9\text{H}_{10})_2\text{-3,3'-Co(III)}]$ (101 mg, 0,23 mmol), preparado sin embargo mediante el nuevo procedimiento, en 1,4-dioxano (5 ml) bajo nitrógeno. Se añadió sulfamida sólida $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$ (224 mg, 2,33 mmol) seguido por Na_2CO_3 anhidro (246 mg, 2,32 mmol) y se agitó después vigorosamente la suspensión y se sometió a reflujo durante 2 h. Se monitorizó periódicamente la reacción mediante CCF (en $\text{CH}_3\text{CN-CH}_2\text{Cl}_2$, 1:3) y mediante EM-ESI y se evaporó a presión reducida, cuando desapareció el derivado de partida. Se trataron los sólidos mediante acetonitrilo (5 ml), se filtró la suspensión resultante y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se disolvió el sólido naranja en dietil éter (10 ml) y se trató en un embudo de extracción mediante HCl diluido (3 M, 3x 10 ml) y después mediante agua (2x 10 ml). Se separó la fase orgánica y se disolvió el bruto en una mezcla de CH_2Cl_2 y CH_3OH (10:1 en v., 22 ml) y se dispuso en fases la disolución resultante con hexano y se dejó cristalizar durante la noche. Se decantó el producto semisólido y se secó a vacío lo que dio como resultado un sólido de tipo espumoso naranja. También se evaporaron las aguas de cristalización; rendimiento de 110 mg (93%).

65

Hallado ^1H -RMN (400 MHz; CD_3CN , Me_4Si) δ_{H} /ppm: 4,15 (2 H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 4,06 (2 H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,60 (2H, t, CH_2O), 3,53 (2H, t, CH_2O), 3,49 (2H, t, CH_2O), 3,14 (2H, m, CH_2N), 2,80 (1 H, s, B(10)H), 2,77 (2 H, s, B(4', 7')H), 2,66 (1 H, s, B(8')H), 2,65 (2 H, s, B(4, 7)H), 2,58 (2 H, s, B(9, 12)H), 2,57 (1 H, s, B(10')H), 2,27 (5 H, s, $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_3$), 1,67 (2 H, s, B(9', 12')H), 1,63 (1 H, s, B(6')H), 1,54 (2 H, s, B(5', 11')H), 1,45 (2 H, s, B(5, 11)H), 1,38 (1 H, s, B(6)H); ^{11}B -RMN (128 MHz; CD_3CN ; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: 23,67 (1 B, s, B8), 4,77 (1 B, d, J 140, B8'), -0,11 (1 B, d, J 140, B10), -2,72 (1 B, d, J 143, B10'), -5,05 (2 B, d, J 153, B4, 7), -7,62 (4 B, d, J 146, B9, 12, 9', 12'), -9,07 (2 B, d, J 186, B4', 7'), -17,49 (2 B, d, J 153, B5, 11), -20,49 (2 B, d, J 156, B5', 11'), -22,36 (1 B, d, J 167, B6), -28,62 (1 B, d, J 168, B6'); ^{13}C -RMN (100 MHz; CD_3CN ; Me_4Si) δ_{C} /ppm: 72,42 (1 C, t, CH_2O), 70,45 (1 C, t, CH_2O), 69,19 (1 C, t, CH_2O), 53,98 (2 C, d, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 47,53 (2 C, d, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 43,98 (1 C, t, CH_2N); m/z (ESI): 506,42 (100%), 509,33 (14%), calc. 506,32 (100%), 509,33 (14%) [M-H] $^-$.

Ejemplo 12

Síntesis del derivado en puente reactivo [8,8'- μ -($\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_3)$)-(1,2- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$) $_2$ -3-Co], (compuesto CB-4-Pre, el producto intermedio en la preparación de CB-4)

La fórmula estructural del compuesto CB-4-Pre se representa en la figura 2. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-4-Pre se muestra en la figura 13.

A una suspensión de sal de Cs^+ (u otra sal con catión adecuado, por ejemplo Rb^+ , K^+) de bis(dicarballuro) de cobalto (Katchem, s.r.o., Praga) (2,29 g, 5 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) con agitación bajo nitrógeno, se le añadió HCl (al 35% v./v., 5 ml, 60 mmol) seguido por paraformaldehído (0,6 g, 20 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C (temperatura del baño) y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h adicionales. Tras enfriar y reposar durante 2 h, se separó mediante filtración un sólido que precipitó y que contenía productos secundarios y se lavó con 1,2-dicloroetano (2x 10 ml). Se transfirió el filtrado a una extracción y se extrajo mediante agua (20 ml), después con Na_2CO_3 acuoso al 5% (3x 10 ml), agua (3x 10 ml) y se separó después la fase orgánica y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Este procedimiento condujo al aislamiento de una mezcla de dos especies electroneutras en 1,28 g (70% de rendimiento), que contenía una pequeña cantidad de otros compuestos (hasta el 5%). Puede aislarse un compuesto amarillo con fórmula [8,8'- μ -($\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_3)$)-(1,2- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$) $_2$ -3-Co] a partir de la mezcla anterior de productos zwitteriónicos en forma pura mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (2,5 x 30 cm) usando una mezcla de hexano y acetona 5:1 en v., rendimiento que puede aislarse de 0,39 g, 21%. Alternativamente, puede hacerse reaccionar la mezcla de ambos compuestos con sulfamida y puede separarse después el producto puro CB-4 mediante cromatografía de líquidos sobre gel de sílice.

Hallado para [(8,8'- μ -(CH_3OCH_2)-(1,2- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$) $_2$ -3,3'-Co] 0 : Pureza mediante HPLC: 98,4%; Rf (CH_2Cl_2 :hexano 3:1) 0,71; ^1H -RMN δ_{H} (400 MHz, CD_3COCD_3 , Me_4Si): 4,967 (s. a., 2H, CH_2), 4,244 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 4,208 (s, 3H, CH_3O); 3,975 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{carborano}}$); ^{11}B -RMN (128 MHz, CD_3COCD_3 , $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$): 30,70 (s, 1 B), 13,01 (s, 1B), 0,67 (d, 1B, J= 143 Hz), -3,64 (d, 1B, solapamiento), -5,44 (d, 4B, J= 144), -8,82 (d, 4B, = 143 Hz), -14,43 (d, 2B, J= 159 Hz), -16,77 (d, 2B, J= 158 Hz), -23,78 (d, 1B, J= 171 Hz), -28,53 (d, 1 B, J= 174 Hz); ^{13}C -RMN: $\delta_{\text{C}}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CD_3CN , Me_4Si): 98,77 (CH_2) 72,90 (CH_3O), 51,74, 46,99 ($\text{CH}_{\text{carborano}}$); m/z (APCI-) 366,78 (100%), 370,29 (4%), calc. 366,78 (100%), 370,29 (4%) [M] $^+$.

Ejemplo 13

1-metilenamonio-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), [(1- H_3NCH_2 -1,2- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)(1',2'- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}$)-3,3'-Co], (compuesto CB-5am, el producto intermedio en la preparación de compuesto CB-5)

La fórmula estructural del compuesto CB-5am se representa en la figura 2. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-5am se muestra en la figura 14.

Se disolvió sal de cesio seca de bis(dicarballuro) de cobalto (Katchem, s.r.o., Praga), 2,71g (5,9 mmol), bajo argón en dimetil éter de etilenglicol (DME, 40 ml), y se enfrió hasta -78°C (temperatura del baño), y se añadió después BuLi (4,0 ml de BuLi, 1,6 M en hexano; 6,4 mmol) a partir de una jeringa con agitación vigorosa. Tras agitar durante 15 min a baja temperatura, se dejó calentar el matraz hasta temperatura ambiente y volvió a enfriarse después. Después, se añadió lentamente la disolución de bromometil-ftalimida (1,50 g, 6,2 mmol) en 15 ml de DME a partir de una jeringa a lo largo de 15 min a -78°C y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 4 h. Tras reposar durante la noche, se filtraron los sólidos bajo argón, se lavaron con DME (2x 10 ml) y se evaporó un filtrado combinado rojo a vacío. Se disolvió el residuo sólido en una mezcla de CH_2Cl_2 - CH_3CN (85:15, en v.) y se inyectó encima de una columna de gel de sílice (2,5x 25 cm). La elución usando una fase móvil de la misma composición condujo a la recuperación de una banda naranja que contenía el compuesto de partida (780 mg). La posterior elución con la misma mezcla de disolventes a la razón de 3:1 a 1:1 en v. seguida por evaporación de compuestos volátiles a presión reducida condujo al aislamiento de 1,93 g de producto intermedio rojo de la fórmula [(1- C_6H_4 (CO) $_2$ -N- CH_2 -1,2- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)(1',2'- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)-3,3'-Co]Li, según RMN y EM.

Se disolvieron 500 mg (1,04 mmol) del producto intermedio anterior en 10 ml de n-butanol, se añadió etilendiamina

(1,0 ml) y se calentó la mezcla de reacción y se agitó a 95°C bajo nitrógeno durante 6 h. Tras enfriar, se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida (calentados en un baño a una temperatura de 80°C). Se disolvió el residuo en éter, se lavó con HCl diluido (3 M, 3x 30 ml), se lavó la fase orgánica con agua y se evaporó hasta sequedad. Se separó el producto del complejo original, que resulta de la reacción como producto secundario mediante cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de disolventes de CH₂Cl₂-CH₃CN (4:1, en v.); rendimiento de 110 mg (30%).

Hallado ¹H-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm, 4,322 (1H, d, J= 14,4 Hz, CH₂NH₂), 4,069, 4,030, 3,884 (3H, 3 s. a., CH_{carborano}), 3,822 (1H, d, J= 14,4 Hz, -CH₂-NH), 3,501, 3,258 (2H, 2s, B(8,8')H), 2,979, 2,918 (2H, 2s, B(10,10')H); 2,841, 1,828, 1,811 (8H, s, B(4,7,4',7',9,12, 9',12')H); 1,645 (1H, 1s, B(6')H), 1,592 (1H, s, B(6')H), 1,595, 1,592 (4H, 5s, B(5, 11, 5',11')H); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: 7,05 (2B, d, J= 144 Hz, B8,8'), 2,13, 0,774 (2B, 2d, J= 159 a158 Hz, B10,10'), -5,60, -6,55, -4,22 (8B, 3d, solapamiento, B4,7,4',7',9,12, 9',12'), -16,92 (4B, d, J= 162 Hz, B5,11, 5',11'), -21,51 (1B, d, J = 147 Hz, B6), -22,63 (1B, d, J = 159 Hz, B6'); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 66,65 (1 C, s, C_{carborano}), 53,85 (1 C, d, C_{carborano}), 52,05 (1 C, d, C_{carborano}), 51,81 (1 C, s, C_{carborano}), 38,22 (1 C, q, CH₂NH); m/z (ESI⁺) 353,42 (100%), 356,42 (10%), calc.: 353,31 (100%), 356,30 (10%) [M-H]⁺.

Ejemplo 14

7-aminometil-8-fenil-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), (compuesto CB-6am, el producto intermedio en la preparación de compuesto CB-6)

La fórmula estructural del compuesto CB-6am se representa en la figura 2. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-6am se muestra en la figura 15.

Se disolvió el carborano de partida, 1-C₆H₅-1,2-C₂B₁₀H₁₁, 1,00 g (4,53 mmol) secado a vacío, en DME (40 ml) en un matraz de tipo Schlenk bajo argón, y se enfrió la disolución resultante hasta -33°C y se añadió BuLi (2,5 M en hexano, Aldrich, 2,0 ml, 5,0 mmol) con agitación a partir de una jeringa a través de un septo. Se agitó la suspensión de reacción durante 15 min y se dejó calentar después hasta temperatura ambiente. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción y se añadió bromometil-ftalimida, 1,20 g (Aldrich, 5,0 mmol), disuelta en un volumen de 15 ml de DME, gota a gota a partir de una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a -33°C y se dejó calentar después lentamente hasta temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 4 h. Tras reposar durante la noche, se separaron los sólidos mediante filtración bajo argón y se lavaron bajo argón con dos porciones de DME (10 ml). Se añadió ácido acético diluido (3 M, 0,5 ml) a los extractos de DME combinados y se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se disolvió el residuo sólido en benceno y se vertió encima de una columna de gel de sílice (3x 25 cm). La elución con benceno condujo al aislamiento del 1-Ph-carborano de partida (240 mg), la elución continuada usando una mezcla de disolventes de benceno-CH₃CN (4:1, en v.) proporcionó el carborano intermedio sustituido con metilen-ftalimida, 0,85 g (49%).

Se añadió hidrato de hidrazina (2,0 ml, 4,12 mmol, Aldrich) a una parte del derivado intermedio anterior (160 mg, 0,42 mmol) disuelto en etanol acuoso (al 80%, 20 ml). Después, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se extrajo el producto en bruto a partir de una mezcla de sólidos en éter, se evaporó el éter a presión reducida y se secó el producto a vacío; rendimiento de 78 mg (78%).

Hallado CCF (CH₃CN:CH₂Cl₂, 1:3) R_F = 0,33; ¹H-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm: 7,35 (5H, m, C₆H₅), 4,11 (3H, t, CNH₃), 2,67 (2H, q, CH₂N), 2,06 (1H, s, B(11)H), 2,05 (1H, s, B(9)H), 2,02 (1 H, s, B(2)H), 1,61 (1H, s, B(4)H), 1,40 (1 H, s, B(5)H), 1,33 (1H, s, B(6)H), 1,17 (1H, s, B(3)H), 0,66 (1H, s, B(1)H), 0,22 (1H, s, B(10)H), -2,17 (1H, s, BH- B); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: -8,76 (1 B, d, J 140, B9), -10,45 (1 B, d, J 134, B11), -14,23 (1 B, d, J 147, B2), -15,15 (1 B, d, J 125, B5), -18,51 (2 B, d, J 143, B3, 4), -20,13 (1 B, d, J 195, B6), -33,09 (1 B, d, J 92, B10), -36,25 (1B, d, J 140, B1), ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 128,13 (4C, C₆H₅), 127,10 (2C, C₆H₅), 67,45 (1C, C_{carborano}), 49,19 (1C, C_{carborano}), 30,17 (1C, CH₂); m/z (ESI⁺) 241,17 (7%), 238,25 (100%), calc. 238,24 (100%) [M-H]⁺.

Ejemplo 15

8-propilamonio-7-fenil-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), (compuesto CB-13am, el producto intermedio para la preparación de CB-13)

La fórmula estructural del compuesto CB-13am se representa en la figura 2. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-13am se muestra en la figura 16.

Se disolvió C₆H₅-closo-1,2-C₂B₁₀H₁₂ seco, 2,00 g (9,06 mmol), en DME (40 ml) bajo argón, se enfrió después la disolución hasta -33°C y se añadió BuLi (2,5 M en hexano, 4,0 ml, 10,0 mmol) gota a gota a partir de una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min adicionales, se dejó calentar después hasta temperatura ambiente y se enfrió de nuevo hasta -33°C, se añadió lentamente una disolución de bromopropil-ftalimida en DME (15 ml), se

mantuvo después la mezcla de reacción a baja temperatura durante 15 min y se dejó calentar después lentamente con agitación hasta temperatura ambiente a lo largo de 4 h y se dejó reposar durante la noche. Se eliminaron los sólidos mediante filtración bajo argón y se lavaron con DME (2x 10 ml). Se añadió ácido acético diluido (3 M, 0,5 ml) al filtrado y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se disolvieron los sólidos en benceno y se inyectaron encima de una columna de gel de sílice (25x 3 cm de D.I.). Se eluyó el compuesto de partida sin reaccionar (440 mg, al 22%) mediante benceno, mientras que se aisló el producto intermedio de propil-ftalimida mediante elución con benceno-CH₃CN (95:5) y se evaporó hasta sequedad; rendimiento de 1,95 g (53%).

Se disolvió el derivado de propil-ftalimida 500 mg (1,23 mmol) en etanol acuoso (al 80%, 50 ml) y se trató con agitación con hidrato de hidrazina en exceso (0,7 ml, 14,4 mmol, Aldrich) durante 16 h a temperatura ambiente y después durante 4 h a reflujo. Tras enfriar, se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se extrajo el producto en bruto en etil éter a partir del residuo sólido. Se evaporaron los extractos de éter combinados a presión reducida, produciendo un sólido incoloro (226 mg; 69%).

Hallado Rf (CH₃CN:CH₂Cl₂ (1:3) 0,17; ¹H{¹¹B}-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm: 7,70 (2H, d, Ph), 7,45 (1H, d, Ph), 7,32 (2H, d, Ph), 3,88 (3H, t, NH₃), 2,42 (2H, m, CH₂N), 2,15 (1 H, s, B(11)H), 2,00 (1 H, s, B(9)H), 1,99 (1 H, s, B(2)H), 1,92 (2H, p, CH₂), 1,50 (2 H, s, B(3, 6)H), 1,49 (2H, t, CH₂), 1,21 (1H, s, B(4)H), 1,21 (1 H, s, B(5)H), 0,55 (1 H, s, B(1)H), 0,10 (1 H, s, B(10)H), -2,25 (1 H, s, B-H-B); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: -8,95 (1 B, d, J 134, B9), -10,83 (1 B, d, J 140, B11), -13,61 (1 B, d, J 156, B2), -17,34 (1 B, d, J 122, B5), -17,91 (1 B, d, J 92, B4), -19,05 (2 B, d, J 150, B3, 6), -33,85 (1 B, d, J 89, B10), -36,60 (1 B, d, J 137, B1); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 133,05 (2C, d, Ph), 129,11 (1C, d, Ph), 127,54 (3C, m, Ph), 44,15 (1 C, s, C_{carborano}), 42,68 (1 C, s, C_{carborano}), 33,80 (1C, t, NCH₂), 32,66 (1C, t, CH₂), 30,82(1C, t, CH₂); m/z (ESI) 269,42 (10%), 267,25 (100%), calc. 269,27 (10%), 267,27 (100%) [M-H].

132,57 (2C, d, J=1,60, Ph), 132,04 (1C, t, J=1,69, Ph), 129,97 (1C, t, J=1,55, Ph), 128,05 (2C, t, J=1,60, Ph).

Ejemplo 16

8-(2-aminaetil)-amonio-8'-metoxi-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-15am, el producto intermedio para la preparación de CB-15)

La fórmula estructural del compuesto CB-15am se representa en la figura 2. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-15am se muestra en la figura 17.

Se secó el derivado en puente electroneutro de partida [μ -8-CH₂-8'-CH₃O-(1,2-C₂B₁₀H₁₀)₂-3,3'-Co(III)] (281 mg, 0,77 mmol) durante 12 h y se disolvió después en tetrahidrofurano (THF, 5 ml) bajo nitrógeno. Se añadió etilendiamina en exceso (0,51 ml, 7,65 mmol, Aldrich) a la disolución resultante y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de 30 min. Se monitorizó periódicamente el transcurso de la reacción mediante CCF. Se extinguió la reacción mediante adición de HCl diluido (3 M, 3 ml) y mediante eliminación del disolvente en un evaporador rotatorio a presión reducida. Se trató el residuo mediante cloruro de metileno (60 ml) y se separaron los sólidos mediante filtración. Después, se trató el filtrado mediante HCl diluido (3 M, 3x 20 ml) y se filtró el sólido naranja que precipitó y se secó al aire. Se disolvió el producto en bruto en acetato de etilo (10 ml) y se agitó la disolución con disolución acuosa al 10% de Na₂CO₃ (2x 20 ml). Después, se separó la fase orgánica y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Se disolvieron los sólidos en cloruro de metileno (10 ml) a lo que se añadieron algunas gotas de acetato de etilo, se filtró la disolución y se dispuso en fases mediante hexano (20 ml) y se dejó reposar durante 2 días. Se recuperó el producto sólido naranja mediante filtración y se secó, rendimiento de 193 mg (59%).

Hallado ¹H{¹¹B}-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm: 6,15 (1H, t, NH), 3,88 (2 H, s, CH_{carborano}), 3,83 (2 H, s, CH_{carborano}), 3,41 (3H, s, CH₃O), 3,27 (3H, m, CH₂NH₃), 2,92 (4H, p, CH₂N), 2,87 (4H, s, B(4, 7, 9', 12')H), 2,86 (2H, t, BCH₂N), 2,82 (1 H, s, B(10)H), 2,74 (2 H, s, B(4', 7')H), 2,60 (1 H, s, B(10')H), 2,17 (2H, s, B(9, 12)H), 1,92 (3H, s,), 1,87 (2 H, s, B(4', 7')H), 1,59 (1 H, s, B(6)H), 1,54 (4 H, s, B(5, 5', 11, 11')H), 1,40 (1 H, s, B(6')H); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: 26,79 (1 B, s, B8'), 10,36 (1 B, s, B8), -0,43 (1 B, d, J 140, B10), -2,58 (1 B, d, J 137, B10'), -5,38 (2 B, d, J 147, B9, 12), -6,69 (4 B, d, J 171, B4, 7, 9', 12'), -8,16 (2 B, d, J 183, B4', 7'), -18,13 (2 B, d, J 137, B5, 11), -19,10 (2 B, d, J 137, B5', 11'), -23,60 (1 B, d, J 171, B6), -28,40 (1 B, d, J 159, B6'); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 57,96 (1 C, t, CH₂), 51,75 (2 C, t, CH₂N), 51,39 (2 C, d, CH_{carborano}), 48,36 (2 C, d, CH_{carborano}), 37,07 (1 C, q, CH₃); m/z (APCI-): 426,42 (100%), 429,42 (11%), calc. 426,36 (100%), 429,36 (11%), [M-H].

Ejemplo 17

8-(5-amoniopentoxi)-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-16am, el producto intermedio para la preparación de CB-16)

La fórmula estructural del compuesto CB-16am se representa en la figura 2. El procedimiento preparativo que

conduce al compuesto CB-16am se muestra en la figura 18.

Se disolvió el [8-C₅H₁₀O-(1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co(III)] zwitteriónico de partida (500 mg, 1,22 mmol), preparado según un procedimiento notificado (Dalton Trans. 2003, 556-561), bajo nitrógeno en THF (20 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°C. Después, se hizo burbujear amoniaco gaseoso a través de esta disolución a lo largo de un periodo de 5 min y se dejó reposar después la disolución durante 25 min adicionales a temperatura ambiente. Se analizó periódicamente la reacción usando CCF (en CH₃CN-CH₂Cl₂ 3:1 en v.). Se evaporó la disolución hasta sequedad a presión reducida usando un evaporador rotatorio. Se disolvió el producto en bruto en Et₂O (30 ml) y se agitó después con HCl diluido (3 M, 3x 20 ml). Se separó la fase orgánica, se filtró a través de filtro de papel, y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se cristalizó el producto en bruto mediante disolución en cloruro de metileno (20 ml con adición de 1 ml de metanol) y se dispuso cuidadosamente en fases con hexano (80 ml). Se filtró el sólido que se separó y se secó a vacío; rendimiento de 482 mg (92%).

Hallado ¹H-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm: 4,10 (2 H, s, CH_{carborano}), 3,98 (2 H, s, CH_{carborano}), 3,51 (2 H, t, CH₂O), 2,93 (2 H, m, CH₂N), 2,80 (1 H, s, B(10')H), 2,77 (1 H, s, B(8')H), 2,76 (2 H, s, B(4, 7)H), 2,59 (2 H, s, B(4', 7')H), 2,57 (1 H, s, B(10)H), 2,28 (3 H, s, NH₃), 1,69 (4 H, s, B(9, 9', 12, 12')H), 1,63 (1 H, s, B(6')H), 1,62 (2 H, m, CH₂), 1,54 (2 H, s, B(5', 11')H), 1,50 (1 H, s, B(6)H), 1,48 (2 H, m, CH₂), 1,45 (2H, s, B(5, 11)H), 1,41 (2 H, m, CH₂); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: 23,87 (1 B, s, B8), 5,11 (1 B, d, J 140, B8'), -0,27 (1 B, d, J 143, B10), -2,86 (1 B, d, J 146, B10'), -5,21 (2 B, d, J 143, B4'7'), -7,55 (4 B, d, J 146, B 9, 9', 12, 12'), -9,11 (2 B, d, J 201, B4, 7), -17,58 (2 B, d, J 153, B5', 11'), -20,43 (2 B, d, J 153, B5, 11), -22,50 (1 B, d, J 153, B6'), -28,85 (1 B, d, J 168, B6); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 69,33 (1 C, t, CH₂O), 53,44 (1 C, t, CH₂N), 47,45 (2 C, d, CH_{carborano}), 41,00 (2 C, d, CH_{carborano}), 31,20 (1 C, t, CH₂), 26,92 (1 C, t, CH₂), 23,50 (1 C, t, CH₂); m/z (APCI): 426,42 (100%) 430,42 (8%), calc. 426,38 (100%) 430,38 (8%) [M-H]⁻.

Ejemplo 18

7-metilenamonió-(7,8-nido-dicarbaundecaborato) (1-), (compuesto CB₂-am) mediante degradación de Br-CH₂-1,2-carborano-amoniaco (compuesto CB-2am, el producto intermedio para la preparación de CB-2)

La fórmula estructural del compuesto CB-2am se representa en la figura 2. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-2am se muestra en la figura 19.

Se disolvió el 1-Br-CH₂-1,2-C₂B₁₀H₁₁ comercialmente disponible (1,0 g, 4,2 mmol, adquirido de Katchem, Ltd., Praga) en etanol acuoso (al 96%, 10 ml) y se añadió amoniaco acuoso (al 24% en v., 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante 8 h, cuando un punto del compuesto de partida con CCF (R_F 0,91, Silufol, CHCl₃-CH₃CN, 2:1 en v., detección: vapores de yodo y pulverización con AgNO₃ al 1% - una reducción lenta para dar un color gris). Después, se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se secó un residuo sólido, se disolvió en una mezcla de acetona:CH₂Cl₂ (4:1 en v.), y se aisló el producto mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (20 x 2 cm de D.I.). Se monitorizó el transcurso de la cromatografía mediante CCF usando la misma mezcla de disolventes. Se recogió la primera banda principal que eluyó correspondiente a R_F 0,33 con CCF. Se eliminaron inmediatamente los disolventes en frío a presión reducida y se secó después el producto y se cristalizó mediante disolución en CH₂Cl₂, disposición en fases con hexano y dejando reposar durante tres días. Esta reacción puede llevarse a cabo alternativamente con disolución en tolueno (seco) de los compuestos de partida y amoniaco gaseoso al 100% procedente de una botella de presión que se hace burbujear a través de la misma. El tiempo de reacción fue entonces de 3 h proporcionando una mezcla similar de productos idénticos, incluyendo sus razones mutuas; según CCF y RMN. Rendimiento para 1-H₃N-CH₂-1,2-C₂B₁₀H₁₁ de 0,43 g (62%).

Hallado R_F 0,33 (Silufol), ¹H-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm: 3,072 (1H, d, J= 13,4 Hz, CH₂NH₂), 2,866 (1H, d, J= 13,6 Hz, -CH₂-NH), 1,855 (1H, s, CH_{carborano}), 1,988 (2H, s, BH), 1,695, 1,366 (2H, 2s, BH), 1,281, 1,066 (2H, 2s, BH), 1,332 (1 H, s, B(3)H), 0,553 (1H, s, B(1)H), 0,117 (1H, s, B(10)H), -2,738 (1H, s, m-BH); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: -11,09 (2 B, d, J 43), -15,16 (2 B, d, J 142), -19,79 (2 B, d, J 159), -20,06 (1 B, d, J 147), -32,85 (1B, d, J 89, B10), -37,16 (1 B, d, J 140, B1); m/z (E.I.) 148 [C₂B₉H₁₁CH₂] (50), 164 (100), 165 (40), calc. 163,46, 165,21 [M]. Los datos espectrales concuerdan con los notificados anteriormente en la bibliografía (J.G. Wilson *et al.*, Inorg. Chem. 36, 4756-4761, 1997).

El procedimiento dado a conocer comienza desde productos químicos comercialmente disponibles y representa un enfoque sencillo de una etapa, en comparación con el procedimiento de tres etapas notificado comenzando desde nido-decaborano (14) (J.G. Wilson, véase anteriormente), y proporciona un rendimiento superior del producto.

Ejemplo 19

8-(5-amonió-3-oxa-pentoxi)-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-cioso-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-17am) (compuesto CB-17am, el producto intermedio para la preparación de CB-17)

La fórmula estructural del compuesto CB-17am se representa en la figura 2. El procedimiento preparativo que

conduce al compuesto CB- 17am se muestra en la figura 20.

El nuevo procedimiento descrito anteriormente para la preparación de CB-16am puede aplicarse a la preparación del compuesto CB-17am que ya se ha notificado en la bibliografía (J. Orgmet. Chem. 2002, 649, 1). Se hizo reaccionar el derivado de partida [8-C₄H₈O₂-(1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co(III)] (500 mg, 1,22 mmol), preparado según un procedimiento notificado (Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 1997, 47) (500 mg, 1,22 mmol) con amoniaco gaseoso en THF de manera similar al caso de CB-16am. Se llevó a cabo también el aislamiento mediante el mismo procedimiento que el usado en el caso de CB-16am; rendimiento de 511 mg (98%).

Hallado ¹H-RMN (400 MHz; CD₃CN, Me₄Si) δ_H/ppm: 7,86 (3H, t, NH₃), 4,07 (2 H, s, CH_{carborano}), 3,98 (2 H, s, CH_{carborano}), 3,92 (2H, t, CH₂O), 3,77 (2H, t, CH₂O), 3,67 (2H, t, CH₂O), 3,50 (2H, m, CH₂N), 3,10 (1 H, s, B(10)H), 2,86 (2 H, s, B(4', 7')H), 2,64 (1 H, s, B(8')H), 2,65 (2 H, s, B(4, 7)H), 2,10 (1 H, s, B(10')H), 2,06 (2 H, s, B(9, 12)H), 1,85 (2 H, s, B(9', 12')H), 1,62 (1 H, s, B(6')H), 1,55 (2 H, s, B(5', 11')H), 1,48 (2 H, s, B(5, 11)H), 1,38 (1 H, s, B(6)H); ¹¹B-RMN (128 MHz; CD₃CN; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: 24,53 (1 B, s, B8), 6,91 (1 B, d, J 140, B8'), 0,61 (1 B, d, J 140, B10), -2,56 (1 B, d, J 143, B10'), -5,08 (2 B, d, J 195, B4, 7), -6,55 (4 B, d, J 147, B9, 9', 12, 12'), -9,24 (2 B, d, J 153, B4', 7'), -17,20 (2 B, d, J 156, B5, 11), -20,18 (2 B, d, J 156, B5', 11'), -22,39 (1 B, d, J 162, B6), -28,64 (1 B, d, J 168, B6'); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 76,95 (1 C, t, CH₂O), 74,82 (1 C, t, CH₂O), 71,89 (1 C, t, CH₂O), 57,12 (2 C, d, CH_{carborano}), 52,37 (2 C, d, CH_{carborano}), 45,705 (1 C, t, CH₂N); m/z (APCI): 427,42 (100%), 430,50 (14%), calc. 427,35 (100%), 430,34 (14%) [M-H]⁻. Los datos concuerdan con los publicados anteriormente para este compuesto en la bibliografía. (J. Orgmet. Chem. 649, 2002, 1). En comparación con el método publicado anterior que comprende varias etapas, el procedimiento dado a conocer en este caso es claramente más sencillo y proporciona rendimientos esencialmente cuantitativos.

Ejemplo 20

1,1'-bis(3-sulfamoilpropil)-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-) (compuesto CB- 25)

La fórmula estructural del compuesto CB-25 se representa en la figura 22. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-5 se muestra en la figura 24.

Se secó el derivado conocido de partida Cs[HO-(CH₂)₃C₂B₉H₁₀]₂-3,3'-Co] (500 mg, 0,9 mmol), preparado según el procedimiento anteriormente publicado (Grüner *et al.*, Dalton Trans. 41, 2012, 7498), a vacío durante 24 h y se disolvió después bajo argón en 10 ml de acetonitrilo seco en un matraz de tipo Schlenk. Se añadió Cs₂CO₃ sólido (664 mg, 2,2 mmol) en una porción seguido, tras 30 min de agitación, por cloruro de sulfamoilo sólido (Cl-O-SO₂-NH₂, 302 mg, 3,0 mmol). Después, se agitó la mezcla de reacción durante 72 h adicionales a temperatura ambiente. Se monitorizó periódicamente el transcurso de la reacción mediante CCF en CH₃CN:CHCl₃ (1:3, en v.). Cuando casi había desaparecido el compuesto de partida, se retiraron los sólidos mediante filtración y se desecharon. Se evaporó el filtrado rojo hasta sequedad a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto resultante en CH₂Cl₂ (20 ml), se dispuso en fases la disolución resultante con hexano y se dejó cristalizar. Se filtraron los sólidos y se secaron a vacío. Se obtuvo el producto en forma de sal de Cs⁺, rendimiento de 561 mg (88%). Con fines de someter a prueba la inhibición de enzimas CA, se transfirió esta sal a sal de sodio hidratada mediante reacción de doble desplazamiento.

Hallado ¹H-RMN (CD₃CN, 400 MHz, BF₃.Et₂O) δ_H/ppm: 5,66 (4H, s.a., NH₂), 4,01 (2H, t, CH₂O), 3,96 (2H, t, CH₂O), 3,82 (2H, s, B(8,8')H), 3,50 (2H, s, CH_{carborano}), 3,13 (2H, s, B(9,9')H), 3,03 (4H, t, CH₂), 2,83 (4H, s.a., B(4,4',7,7')H), 2,77 (2H, s, B(10,10')H), 2,38 (4H, t, CCH₂), 1,72 (2H, s, B(6,6')H), 1,64 (2H, s, B(12,12')H), 1,61 (4H, s.a., B(5,5',11,11')H); ¹¹B-RMN (CD₃CN, 128 MHz, BF₃.Et₂O) δ_B/ppm: 7,58 (2B, d, J=143, B8,8'), -0,22 (2B, d, J=72, B10,10'), -4,17 (2B, d, J=143, B9,9'), -5,45 (2B, d, J=146, B4,4'), -6,33 (2B, d, J=131, B7,7'), -9,14 (2B, d, J=140, B12,12'), -14,30 (2B, d, J=126, B5,5'), -16,06 (2B, d, J=171, B11,11'), -17,84 (1B, d, J=266, B6'), -19,41 (1B, d, J=156, B6); ¹³C-RMN (CD₃CN, 100 MHz, BF₃.Et₂O) δ_C/ppm: 71,80 (2C, C_{carborano}), 57,50 (2C, CH_{carborano}), 32,45 (2C, CH₂O), 23,20 (2C, CH₂), 14,21 (2C, CH₂); m/z (ESI): 598,40 (M-, (100%), 602,28 (5%), calculado 598,31 (M-, (100%), 602,30 (5%).

Ejemplo 21

1-(3-sulfamoil-propil)-3,3'-como-(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-undecahidro-1',2'-dicarba-ciclo-dodecaborato) (1-), sal de sodio dihidratada (compuesto CB-26)

La fórmula estructural del compuesto CB-26 se representa en la figura 22. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-5 se muestra en la figura 24.

Se secó la sal de cesio conocida de partida de la fórmula Cs[1-HO-(CH₂)₃-1,2-C₂B₉H₁₀](1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co] (500 mg, 1,0 mmol), preparada según el procedimiento anteriormente publicado (Grüner *et al.*, Dalton Trans. 41, 2012, 7498), a vacío a temperatura ambiente durante 24 h y se disolvió después bajo argón en 10 ml de acetonitrilo seco en un matraz de tipo Schlenk. Se añadió Cs₂CO₃ sólido (370 mg, 1,1 mmol) en una porción y se agitó después

vigorosamente la suspensión durante 30 min. Después, se vertió el cloruro de sulfamoilo sólido (225 mg, 2,0 mmol) en el matraz de reacción y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 72 h adicionales a temperatura ambiente. Se evaporó el filtrado hasta sequedad a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto resultante en CH_2Cl_2 (20 ml), se dispuso en fases la disolución con hexano (40 ml), y se dejó cristalizar. Se filtraron los sólidos y se secaron a vacío. Se obtuvo el producto en forma de la sal de Cs^+ respectiva, rendimiento de 548 mg (95%). Con fines de someter a prueba la inhibición de isoenzimas CA, se transfirió esta sal a sal de sodio hidratada mediante reacción de doble desplazamiento.

Hallado ^1H -RMN (CD_3CN , 400 MHz, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$) δ_{H} /ppm: 5,66 (2H, s, NH_2), 4,00 (2H, t, CH_2O), 3,94 (1H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,63 (1H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,56 (1H, s, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,55 (2H, s, B(8,8')H), 2,67 (2H, m, CH_2), 2,85 (2H, s, B(10,10')H), 2,73 (2H, s, B(9,12)H), 2,71 (2H, s, B(4',7')H), 2,67 (2H, s, B(4,7)H), 2,53 (2H, s, B(9',12')H), 2,30 (2H, t, CCH_2), 1,69 (1H, s, B(5)H), 1,64 (1H, s, B(6)H), 1,57 (1H, s, B(11)H), 1,48 (2H, s, B(5',11')H), 1,43 (1H, s, B(6')H); ^{11}B -RMN (CD_3CN , 128 MHz, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$) δ_{B} /ppm: 6,08 (2B, d.a., J=146, B8,8'), -0,39 (2B, d, J=140, B10,10'), -5,40 (2B, d, J=140, B4,7), -6,45 (4B, J=131, B9,9',12,12'), -7,43 (2B, d, J=131, B4',7'), -15,32 (1B, d, J=159, B5), -16,56 (1B, d, J=180, B11), -18,03 (2B, d, J=171, B5',11'), -19,58 (1B, d, J=204, B6'), -23,17 (1B, d, J=174, B6); ^{13}C -RMN (CD_3CN , 100 MHz, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$) δ_{C} /ppm: 84,12 (1C, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 71,18 (1C, CH_2O), 56,79 (1C, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 53,75 (2C, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 37,20 (1C, CH_2), 31,21 (1C, CH_2); m/z (ESI): 461,33 (M-, 100%), 465,42 (3%), calculado 461,30 (M-, 100%), 465,29 (5%).

20 Ejemplo 22

1-propilensulfamida-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-29)

La fórmula estructural del compuesto CB-29 se representa en la figura 22. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-5 se muestra en la figura 25.

Se secó una mezcla del compuesto de partida sólido [(1- $\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_3$ -1,2- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)(1',2'- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)-3,3'-Co] (CB₂₉-Am, 50 mg, 0,13 mmol), sulfamida (100 mg, 0,98 mmol) y carbonato de potasio (200 mg, 14,4 mmol) en un matraz de tipo Schlenk durante 10 h a vacío a temperatura ambiente. Después, se añadió 1,4-dioxano (10 ml) a través de un septo de caucho y se calentó la mezcla de reacción hasta 85°C con agitación y se calentó después a esta temperatura durante 48 h. Tras enfriar, se separaron los sólidos mediante filtración, se lavaron con dioxano (2x 2 ml) y se desecharon. Se evaporaron las fases orgánicas combinadas a presión reducida y se disolvió el residuo sólido resultante en una mezcla de CH_2Cl_2 y CH_3CN (4:1 en v., 2 ml). Se inyectó esta disolución encima de una columna de gel de sílice (20 x 1,5 cm) y se eluyó mediante una mezcla de disolventes de CH_2Cl_2 - CH_3CN aumentando gradualmente el contenido de acetonitrilo desde el 20% hasta el 30% en v. La primera fracción recogida contenía derivado de amonio de partida sin reaccionar (11 mg). Se combinaron otras fracciones puras correspondientes al producto (según RMN y EM) y se evaporaron a presión reducida. Se disolvió el compuesto naranja sólido en CH_2Cl_2 (5 ml) mediante adición de algunas gotas de metanol, se dispuso cuidadosamente en fases la disolución resultante con hexano y se dejó cristalizar durante 2 días. Se separó un producto semicristalino, que se decantó, se lavó con una pequeña cantidad de hexano y se secó durante 4 h a presión reducida a 50°C; rendimiento de CB₂₉: 38 mg (43%).

Hallado ^1H -RMN (400 MHz; Acetona-d₆, Me_4Si) δ_{H} /ppm, 5,82 (2H, s, NHSO_2NH_2), 5,73 (1H, t. a., CH_2NHSO_2), 4,028, 3,709, 3,653 (3H, 3 s. a., $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,038 (2H, m, J= 6,4 Hz, $-\text{CH}_2-\text{NH}$), 2,845 y 2,781 (2H, 2m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$), 3,557, 3,391 (2H, 2s, B(8,8')H), 3,597 (2H, s, B(10,10')H); 2,877 (2H, H_2O), 2,841 (2H, s, B(10,10')H), 2,633, 2,634, 1,958, 1,904 (8H, 4s, B(4,7,4',7',9,12, 9',12')H); 1,714, 1,659, 1,531 (4H, s, B(5, 11,5',11')H), 1,82 (2H, 2m, $\text{C}-\text{CH}_2$), 1,624 1,629 (2H, 2s, B(6, 6')H); ^{11}B -RMN (128 MHz; Acetona-d₆; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: 6,46 (2B, d, J= 141 Hz, B8,8'), 0,56 (2B, d, J= 143 Hz, B10,10'), -6,12, -7,022 (8B, 4d, solapamiento, B4,7,4',7',9,12, 9',12'), -14,94, -16,37 (2B, 2d, J= 177 Hz, B5,11), -17,84 (2B, d, J= 180 Hz, B5',11'), -19,25 (1B, d, J = 200 Hz, B6), -22,98 (1B, d, J = 179 Hz, B6'); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (100 MHz; Acetona-d₆; Me_4Si) δ_{C} /ppm: 69,53 (1 C, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 58,03 (1 C, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 54,13 (1 C, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 51,63 (1 C, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 43,72 (1 C, CH_2NH), 38,12 (1 C, $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}$), 31,55 (1C, $\text{C}-\text{CH}_2$); m/z (ESI) 460,33 (100%), 463,33 (12%), calc.: 460,30 (100%), 463,30 (14%) [M].

55 Ejemplo 23

1-etilensulfamida-3,3'-como-bis(1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), (compuesto CB-30)

La fórmula estructural del compuesto CB-30 se representa en la figura 22. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-30 se muestra en la figura 25.

Se hizo reaccionar una mezcla del compuesto de partida sólido [(1- $\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2$ -1,2- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)(1',2'- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)-3,3'-Co] (CB₃₀-Am, 80 mg, 0,22 mmol) con sulfamida (225 mg, 2,20 mmol) y carbonato de potasio (305 mg, 22,0 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) con agitación en nitrógeno a 85°C durante 48 h. Se aisló el compuesto mediante un procedimiento idéntico al descrito para el compuesto CB-29 en el ejemplo 29.; rendimiento de CB₃₀: 75 mg (69%).

Hallado ^1H -RMN (400 MHz; Acetona- d_6 , Me_4Si) δ_{H} /ppm, 5,88 (2H, s. a., NHSO_2NH_2), 5,71 (1H, t. a., CH_2NHSO_2), 4,08, 3,704, 3,591 (3H, 3 s. a., $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,218 (2H, m, $J = 6,4$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{NH}$), 3,013, 2,950 (2H, 2m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$), 3,785, 3,295 (2H, 2s, B(8,8')H), 3,295, 2,934 (2H, s, B(10,10')H); 3,031 (2H, H_2O), 2,841 (2H, s, B(10,10')H), 2,645, 2,494, 1,910, 1,844 (8H, 4s, B(4,7,4',7',9,12, 9',12')H); 1,911, 1,875, 1,847, 1,659, (4H, 4s, B(5, 11,5',11')H), 1,783, 1,788 (2H, 2s, B(6, 6')H); ^{11}B -RMN (128 MHz; Acetona- d_6 ; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: 6,53 (2B, d, $J = 146$ Hz, B8,8'), 0,85 (2B, d, $J = 140$ Hz, B10,10'), -5,33, -6,05, -6,89 (8B, 4d, solapamiento, B4,7,4',7',9,12, 9',12'), -15,44, -16,37 (2B, 2d, $J = 161$ Hz, B5,11), -17,82 (2B, d, $J = 171$ Hz, B5',11'), -19,72 (1B, d, solapamiento, B6), -22,98 (1B, d, $J = 180$ Hz, B6'); ^{13}C { ^1H }-RMN (100 MHz; Acetona- d_6 ; Me_4Si) δ_{C} /ppm: 67,01 (1 C, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 57,95 (1 C, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 54,30 (1 C, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 51,87 (1 C, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 44,85 (1 C, CH_2NH), 40,00 (1 C, $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}$), m/z (ESI) 446,50 (100%), 449,33 (14%), calc.: 446,29 (100%), 449,29 (14%) [M] $^-$.

Ejemplo 24

1-propilenamonio-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-closododecaborato) (1-), [(1- $\text{H}_3\text{N}-(\text{CH}_2)_3$ -1,2- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)(1',2'- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11}$)-3,3'-Co], (compuesto CB-29am, el producto intermedio en la preparación de compuesto CB-29)

La fórmula estructural del compuesto CB-29am se representa en la figura 23. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-29am se muestra en la figura 26.

Se secó una sal de trimetilamonio seca de 1-propilendihidroxi-1,2-cobalto-bis(dicarballuro), preparado según un procedimiento conocido (Grüner *et al.*, Dalton Trans. 41, 2012, 7498), 0,50 g (1,13 mmol) durante 5 h a 80°C y se disolvió después bajo nitrógeno en CH_3CN seco (15 ml). Se añadió Cs_2CO_3 sólido (400 mg, 1,23 mmol) y se agitó la suspensión a 80°C durante 30 min. Después, se añadió una disolución de cloruro de toluensulfonilo en acetonitrilo (480 mg, 2,51 mmol en 10 ml) a partir de una jeringa y se continuó la agitación y el calentamiento durante 2,5 h adicionales. Tras enfriar, se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se disolvió el residuo sólido rápidamente en el volumen más pequeño de metanol, se añadió después agua (25 ml) y se precipitó el producto en bruto mediante adición de un exceso de disolución acuosa de Me_4NCl y se filtró rápidamente tras reposar brevemente durante 5 min. Se lavó el sólido naranja con agua y varias porciones de hexano (3x 15 ml) y se secó inmediatamente a vacío a temperatura ambiente durante 1 h, se disolvió después en CH_2Cl_2 , se dispuso en fases con hexano y se dejó cristalizar durante la noche. Se decantó el producto semicristalino, se lavó con hexano y se secó a vacío durante 8 h. Este procedimiento proporcionó tosilato esencialmente puro de la fórmula [(1- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_3$ -1,2- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)(1',2'- $\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{10}$)-3,3'-Co][Me_4N], según RMN y EM, que puede usarse como producto intermedio para la preparación del derivado de amonio CB-29am; rendimiento de 0,66 g (96%).

Hallado ^1H -RMN (400 MHz; acetona- d_6 , Me_4Si) δ_{H} /ppm, 7,782 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, ArH), 7,473 (2H, d, $J = 5,2$ Hz, ArH), 4,031 (2H, 2m, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 3,694, 3,530, 3,402 (3H, 3 s. a., $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,791, 3,726 (2H, 2s, B(8,8')H), 3,447 (12H, s, NMe_4^+), 2,934 (2H, s, B(10,10')H), 2,698 y 2,359 (2H, 2m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 2,808, 2,636, 1,948, 1,920 (8H, 4s, B(4,7,4',7',9,12, 9',12')H); 2,373 (3H, s, CH_3), 1,843 (2H, m, $\text{C}-\text{CH}_2$), 1,63, 1,62 (2H, 2s, B(5, 11)H), 1,582 (2H, s, B(5',11')H), 1,618 (1H, s, B(6')H), 1,605 (1H, s, B(6)H); ^{11}B -RMN (128 MHz; Acetona- d_6 ; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: 6,44 (2B, d, $J = 162$ Hz, B8,8'), 0,80 (2B, d, $J = 143$ Hz, B10,10'), -6,02, -7,04 (8B, 4d, solapamiento, B4,7,4',7',9,12, 9',12'), -15,20, -16,37 (2B, 2d, $J = 150$ y 177 Hz, B5,11), -17,84 (2B, d, $J = 171$ Hz, B5',11'), -19,43 (1B, d, $J = 200$ Hz, B6), -23,05 (1B, d, $J = 171$ Hz, B6'); ^{13}C { ^1H }-RMN (100 MHz; Acetona- d_6 ; Me_4Si) δ_{C} /ppm: 145,91 (1C, CAr), 134,14 (1C, CAr), 130,92 (2C, CAr), 128,60 (2C, CAr), 71,14 (1C, $-\text{CH}_2-\text{O}$), 68,81 (1C, $\text{C}_{\text{carborano}}$), 57,96 (1 C, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 56,07 (4C, Me_4N^+), 55,99 (1C, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 53,99 (1 C, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 51,74 (1 C, $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 37,34 (1 C, $\text{C}-\text{CH}_2$), 21,61 (1C, CH_3); m/z (ESI) 536,42 (100%), 539,33 (14%), calc.: 536,34 (100%), 539,33 (16%) [M] $^+$.

Se disolvieron 100 mg (0,14 mmol) del tosilato anterior bajo nitrógeno en una mezcla de disolventes compuesta por tolueno seco (5 ml) y acetonitrilo (10 ml) en un tubo de presión Ace (Aldrich) equipado con un septo de caucho con dos agujas inoxidables y una barra de agitación. Después, se enfrió la disolución con agitación hasta -33°C (temperatura del baño) y se condensó un exceso de amoniaco (1 ml) en este tubo a través de una aguja. Después, se reemplazó el septo por un tapón de rosca apretado y se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente y se colocó después el tubo en un baño de aceite caliente a 80°C y se mantuvo la mezcla de reacción a presión de amoniaco y con agitación a esta temperatura durante 48 h. Tras enfriar hasta -33°C , se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida (con lento calentamiento hasta temperatura ambiente y después hasta 40°C). Se disolvió el residuo en éter, se lavó con HCl diluido (3 M, 3x 30 ml), se lavó la fase orgánica con agua y se evaporó hasta sequedad. Se aisló el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de disolventes de $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{CH}_3\text{CN}$ (4:1, en v.); rendimiento de 55 mg (87%).

Hallado ^1H -RMN (400 MHz; Acetona- d_6 , Me_4Si) δ_{H} /ppm, 7,741 (3H, s. a., NH_3), 4,031, 3,761, 3,656 (3H, 3 s. a., $\text{CH}_{\text{carborano}}$), 3,822 (2H, d, $J = 14,4$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{NH}$), 3,767, 3,602 (2H, 2s, B(8,8')H), 2,935 (2H, s, B(10,10')H); 2,937, 2,663, 1,971, 1,936 (8H, 4s, B(4,7,4',7',9,12, 9',12')H); 2,751 y 2,473 (2H, 2m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1,998, 1,659 (4H, 2s, B(5,11)H) 1,744 (2H, t. a., $\text{C}-\text{CH}_2$), 1,658 (1H, 1s, B(6)H), 1,611 (1H, s, B(6')H), 1,522 (4H, s, B(5',11')H); ^{11}B -RMN (128 MHz; Acetona- d_6 ; $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) δ_{B} /ppm: 6,51 (2B, d, $J = 149$ Hz, B8,8'), 0,707 (2B, d, $J = 144$ Hz, B10,10'), -6,02, (8B, 4d, solapamiento, B4,7,4',7',9,12, 9',12'), -14,70, -16,37 (2B, 2d, solapamiento, B5,11), -17,865 (2B, d, $J = 190$

H_z, B 5',11'), -19,221 (1B, d, J= 177 Hz, B6), -23,12 (1B, d, J= 165 Hz, B6'); ¹³C{¹H}-RMN (100 MHz; Acetona-d₆; Me₄Si) δ_C/ppm: 68,71 (1C, C_{carborano}), 57,71 (1 C, CH_{carborano}), 53,82 (1 C, CH_{carborano}), 51,74 (1 C, CH_{carborano}), 48,39 (1 C, -CH₂-NH₃), 41,21 (1 C, CH₂-CH₂-NH₃), 37,57 (1C, C-CH₂); m/z (ESI⁺) 381,42 (100%), 385,42 (10%), calc.: 381,34 (100%), 385,34 (10%) [M-H].

5

Ejemplo 25

1-etilenamonio-3,3'-como-bis(decahidro-1,2-dicarba-3-cobalta(III)-ciclo-dodecaborato) (1-), [(1-H₃N-(CH₂)₂-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co], (compuesto CB-30am, el producto intermedio en la preparación de compuesto CB-30)

10

La fórmula estructural del compuesto CB-29am se representa en la figura 23. El procedimiento preparativo que conduce al compuesto CB-29am se muestra en la figura 26.

Se secó sal de trimetilamonio seca de 1-etilhidroxi-1,2-cobalto-bis(dicarballuro), preparado según un procedimiento conocido (Grüner *et al.*, Dalton Trans. 41, 2012, 7498), 0,50 g (1,17 mmol) durante 5 h a 80°C y se disolvió después bajo nitrógeno en CH₃CN seco (15 ml). Se añadió Cs₂CO₃ sólido (400 mg, 1,53 mmol) y se agitó la suspensión a 80°C durante 30 min. Después, se añadió una disolución de cloruro de toluensulfonilo en acetonitrilo (490 mg, 2,56 mmol en 10 ml) a partir de una jeringa y se continuó la agitación y el calentamiento durante 1,5 h adicionales. Tras enfriar, se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida. Se trató el residuo sólido mediante el mismo procedimiento que el descrito anteriormente en el ejemplo 24 para el compuesto CB-29am. De manera similar al caso anterior, se obtuvo el tosilato esencialmente puro de la fórmula [(1-CH₃-C₆H₄-SO₂-O-(CH₂)₂-1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₀)-3,3'-Co]Me₄N, según RMN y EM, que puede usarse como producto intermedio para la preparación del derivado de amonio CB-30am; rendimiento de 0,58 g (83%).

15

Hallado ¹H-RMN (400 MHz; Acetona-d₆, Me₄Si) δ_H/ppm, 7,799 (2H, d, J= 7,32 Hz, ArH), 7,497 (2H, d, J= 7,5 Hz, ArH), 4,155 (2H, 2q, -CH₂-O), 3,728, 3,557, 3,456 (3H, 3 s. a., CH_{carborano}), 3,735, 3,668 (2H, 2s, B(8,8')H), 3,456 (12H, s, NMe₄⁺), 2,97, 2,877 (2H, 2s, B(10,10')H), 3,046 y 2,706 (2H, 2m, -CH₂-CH₂-O), 2,671, 2,656, 2,009, 1,963 (8H, 4s, B(4,7,4',7',9,12, 9',12')H); 2,472 (3H, s, CH₃), 1,617, 1,485 (2H, 2s, B(5, 11)H), 1,53 (2H, s, B(5',11')H), 1,618 (1H, s, B(6')H), 1,557 (1H, s, B(6)H); ¹¹B-RMN (128 MHz; Acetona-d₆; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: 6,77 (2B, d, J= 144 Hz, B8,8'), 1,11, 0,78 (2B, 2d, J= 147 y 149 Hz, B10,10'), -5,76, -6,99 (8B, 4d, solapamiento, B4,7,4',7',9,12, 9',12'), -15,65, -16,42 (2B, 2d, J= 150 y 146 Hz, B5,11), -17,58 (2B, d, J= 156 Hz, B5',11'), -19,91 (1B, d, J = 180 Hz, B6), -23,00 (1B, d, J = 169 Hz, B6'); ¹³C{¹H}-RMN (100 MHz; Acetona-d₆; Me₄Si) δ_C/ppm: 146,07 (1C, CAr), 134,08 (1C, CAr), 131,01 (2C, CAr), 128,63 (2C, CAr), 70,88 (1C, -CH₂-O), 64,94 (1C, C_{carborano}), 57,29 (1 C, CH_{carborano}), 56,07 (4C, Me₄N⁺), 53,95 (1 C, CH_{carborano}), 51,94 (1 C, CH_{carborano}), 38,78 (1C, C-CH₂), 21,58 (1 C, CH₃); m/z (ESI⁺) 522,25 (100%), 525,17 (15%), calc.: 522,32 (100%), 525,31 (16%) [M].

20

25

Se disolvieron 150 mg (0,25 mmol) del tosilato anterior bajo nitrógeno en una mezcla de disolventes compuesta por tolueno seco (5 ml) y acetonitrilo (10 ml) en un tubo de vidrio de presión de Aldrich equipado con un septo de caucho con dos agujas inoxidable y una barra de agitación. Después, se enfrió la disolución con agitación hasta -33°C (temperatura del baño) y se condensó un exceso de amoniaco (1 ml) en este tubo a través de una aguja. Después, se reemplazó el septo por un tapón de rosca apretado y se dejó calentar la disolución hasta temperatura ambiente y se colocó después el tubo en un baño de aceite caliente a 85°C y se mantuvo la mezcla de reacción a presión de amoniaco y con agitación a esta temperatura durante 48 h. Tras enfriar hasta -33°C, se eliminaron los compuestos volátiles a presión reducida (con lento calentamiento hasta temperatura ambiente). Se disolvió el residuo en éter, se lavó con HCl diluido (3 M, 3x 30 ml), se lavó la fase orgánica con agua y se evaporó hasta sequedad. Se aisló el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de disolventes de CH₂Cl₂-CH₃CN (4:1, en v.); rendimiento de 85 mg (92%).

30

35

Hallado ¹H-RMN (400 MHz; Acetona-d₆, Me₄Si) δ_H/ppm, 7,8 (3H, s. a., NH₃), 4,156, 3,843, 3,714 (3H, 3 s. a., CH_{carborano}), 3,983 y 3,464 (2H, 2q, -CH₂-NH), 3,768, 3,558 (2H, 2s, B(8,8')H), 3,411, 2,928 (2H, 2q, CH₂CH₂NH₂), 3,080, 3,004 (2H, 2s, B(10,10')H); 2,731, 2,705, 1,923, 1,875 (8H, 4s, B(4,7,4',7',9,12, 9',12')H); 1,989, 1,849 (2H, 2s, B(5,11)H), 1,748 (1H, 1s, B(6)H), 1,611 (1H, s, B(6')H), 1,626 (2H, s, B(5',11')H); ¹¹B-RMN (128 MHz; Acetona-d₆; Et₂O.BF₃) δ_B/ppm: 6,99 (2B, d, J= 140 Hz, B8,8'), 1,35, 0,66 (2B, 2d, J= 143 y 144 Hz, B10,10'), -5,60, -7,00 (8B, 4d, solapamiento, B4,7,4',7',9,12, 9',12'), -15,58, -16,32 (2B, 2d, solapamiento, B5,11), -17,45 (2B, d, J= 156 Hz, B 5',11'), -19,67 (1B, d, J = 178 Hz, B6), -23,00 (1B, d, J = 171 Hz, B6'); ¹³C-RMN (100 MHz; CD₃CN; Me₄Si) δ_C/ppm: 65,50 (1C, C_{carborano}), 57,58 (1 C, CH_{carborano}), 53,59 (1 C, CH_{carborano}), 51,85 (1 C, CH_{carborano}), 49,35 (1 C, -CH₂-NH₃), 37,77 (1C, C-CH₂); m/z (ESI⁺) 367,33 (100%), 370,33 (10%), calc.: 367,32 (100%), 370,31 (10%) [M-H].

40

45

Ejemplo 26

Pruebas para determinar la eficacia de sustancias *in vitro*

Se sometieron a ensayo los compuestos para determinar la actividad de inhibición de dos isoformas de anhidrasa carbónica humana: hCA II y hCA IX. Se adquirió la anhidrasa carbónica II humana (HCA II) de Sigma Aldrich (n.º de

50

cat. C6165) en forma de proteína liofilizada, que se disolvió antes de su uso en HEPES 10 mmol.l⁻¹, pH 7,0 hasta una concentración de 300 μmol.l⁻¹ y se diluyó adicionalmente según se requirió. Se preparó anhidrasa carbónica IX humana (HCA IX) mediante un sistema de expresión recombinante en insecto (sistema de expresión en *Drosophila*, Invitrogen). El constructo contenía el dominio de CA extracelular (residuos de aminoácido 139-390) clonado en el vector pMT/BiP/V5-His (Invitrogen) y se expresó la proteína diana en medio libre de suero SF 900 II (Gibco, Invitrogen). Se purificó adicionalmente esta proteína a partir del medio mediante soporte de cromatografía de quelación gel de afinidad de níquel His-Select (Sigma, n.º de cat. P6611) y cromatografía en gel (Superdex 200 GL 30/300, GE Healthcare) según las recomendaciones del fabricante.

Se realizaron pruebas para determinar la eficacia inhibidora de compuestos *in vitro* usando un método colorimétrico convencional (Maren, TH, Ellison, AC, Mol. Pharmacol. 3, 1967, 503-508) con algunas modificaciones según: (Brion, LP *et al.*, Anal. Biochem. 175, 1988, 289-297). El principio del método se basa en medir la velocidad de acidificación de la disolución que se observa como el cambio de color del indicador de ácido-base (rojo de fenol). Se realizó la reacción en un tubo de vidrio colocado en un baño de hielo (0°C, todas las disoluciones madre y enzimas se mantuvieron a la misma temperatura). En un experimento típico, a una enzima 5 μmol.l⁻¹ (HCA II y HCA IX) en 10 ml de HEPES 10 mmol.l⁻¹, pH 7,0 se le añadieron cantidades variables de inhibidor de prueba disuelto en DMSO (de modo que la concentración final de DMSO no superó el 2% vol./vol.). Se añadió el volumen de una muestra a 100 ml de agua y se añadió la mezcla a una disolución de 800 ml de NaHCO₃ 1 mmol.l⁻¹, pH 10,2 que contenía el 0,01% (p./vol.) de rojo de fenol. A esto le siguió una saturación de CO₂ (flujo de corriente de 50 ml/min) usando una aguja (18G) hasta la transición de color del rojo de fenol de rojo a amarillo (normalmente 60 segundos por defecto). Tras la saturación, se añadió a la mezcla de 100 ml de NaHCO₃ con una concentración de 500 mmol.l⁻¹ y pH 10,2 (acompañado por una transición de color de vuelta a un color púrpura rojizo), se continuó después la saturación de CO₂ en las mismas condiciones, y se midió el tiempo de cambio de color de vuelta al color amarillo. Se determinó el punto final de la reacción mediante comparación visual con un tubo de referencia que contenía indicador de ácido-base (rojo de fenol al 0,01% (p./vol.)) y se ajustó el pH a 7,0. El control negativo (sin enzima añadida) alcanzó normalmente el punto final dentro de un plazo de 58 ± 2 s, en presencia de actividad enzimática se midió un tiempo correspondientemente más corto. La unidad de actividad enzimática (UE) de anhidrasa carbónica se define como la cantidad de enzima requerida para reducir el tiempo a la mitad, en comparación con el control negativo (Brion, LP, *et al.*, Anal. Biochem. 175, 1988, 289-297). Se calculó la actividad molar según la fórmula:

$$CA(UE/mol \text{ de proteína}) = \frac{\log(t_b/t_s)}{n_{prot} \log 2}$$

donde t_B es el tiempo de control negativo sin enzima y t_S es el tiempo medido con una muestra de enzima (e inhibidor), n_{prot} es el número de moles de proteína presentes en la muestra. El valor de Cl₅₀ para la concentración de inhibidor corresponde a la concentración de inhibidor requerida para reducir la actividad específica a la mitad del valor de enzima sin inhibición. Se calculó la selectividad hacia el inhibidor de CA IX como la razón de valores de Cl₅₀ para la inhibición de HCA II frente al valor de Cl₅₀ para la inhibición de enzima CA IX. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: valores de Cl₅₀ para sustancias individuales con enzimas hCA II y hCA IX.

	Cl ₅₀ (hCA II) [μmol.l ⁻¹]	Cl ₅₀ (hCA IX) [μmol.l ⁻¹]	Selectividad hacia hCA IX, Cl ₅₀ (hCA II) / Cl ₅₀ (hCA IX)
CB-2	4,60	2,60	1,77
CB-4	5,00	0,05	100
CB-5	3,70	0,04	92,5
CB-6	39,10	1,08	36,2
CB-10	67,9	9,68	7,0
CB-11	83,90	1,50	55,9
CB-12	14,90	1,49	10,0
CB-13	4,00	0,08	48,8
CB-15	14,00	2,00	7,00
CB-16	0,68	0,28	2,43
CB-17	12,00	0,35	34,3
CB-25	0,04	0,004	10
CB-26	0,11	0,014	7,9
CB-29	3,9	0,022	177
CB-30	0,57	0,0007	814

Ejemplo 27

La estructura cristalina de HCA II complejada con sustancia CB-2

Se preparó el complejo de anhidrasa carbónica II humana (HCA II) con un compuesto de CB-2 mediante adición de 1,1 exceso molar de CB-2 (disolución madre a 20 mmol.l⁻¹ en DMSO) en una disolución de proteína HCA II con una concentración de 10 mg/ml (Sigma, n.º de cat. C6165) en un tampón compuesto por Tris-HCl 100 mmol.l⁻¹, pH 8,5.

Se prepararon cristales con dimensiones de 0,4 x 0,2 x 0,1 mm mediante difusión en la fase de gas (método de gotas colgantes) según las siguientes instrucciones: se mezclaron 2 µl de complejo con 2 µl de disolución precipitante compuesta por (NH₄)₂SO₄ 2,5 mol.l⁻¹, NaCl 0,3 mol.l⁻¹, Tris-Cl 100 mmol.l⁻¹, pH 8,2. Se equilibró la gota de cristalización en un recipiente cerrado (EasyXtal Tool, Quiagen) frente a 1 ml de disolución precipitante de composición idéntica.

Para experimentos de difracción, se lavaron los cristales con una disolución de precipitación con glicerol al 20% (porcentaje en volumen) y se congelaron en nitrógeno líquido. Se recogieron datos de difracción para los cristales del complejo a una temperatura de -173,15°C con la fuente de sincrotrón (BESSY, Berlín), la longitud de onda usada fue de 0,09537 nm y el detector fue MAR Mosaic 225 CCD. Se procesaron los datos de difracción con los programas MOSFLM (Leslie, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 62, 2006, 48-57) y SCALA (Evans, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 62, 2006, 72-82). Se resolvió la estructura mediante métodos de Fourier de diferencia, en los que como modelo inicial se usó la estructura cristalina de HCA II con el código de acceso 1H9N del banco de datos de proteínas. Se refinaron los modelos usando un refinamiento de cuerpos rígidos y después mediante refinamiento restringido de átomos individuales al tiempo que se mantenía la estereoquímica apropiada usando REFMAC (Murshudov *et al.*, *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 53, 1997, 240-255), que es parte de los programas CCP4 (CCP4, *Acta crystallographic Section D*, 50, 1994, 760-763).

Análisis estructurales de rayos X llevados a cabo con cristales individuales descritos anteriormente mostraron a la resolución de 0,160 nm para el complejo de HCA II + CB 2 que la molécula de la sustancia CB-2 se une estrechamente al sitio activo de HCA II y bloquea eficazmente la actividad de la enzima. En la figura 21 se muestra la interacción de la molécula de CB-2 en el sitio activo de HCA II y se describe a continuación.

La unión de la molécula de CB-2 es muy compleja, la interacción más fuerte es un enlace covalente coordinado del grupo amino desprotonado del resto sulfonamida con el catión Zn²⁺ catalítico, que se une estrechamente a través de tres cadenas laterales de histidina (His 94, His 96 y His 119) de la enzima. La coordinación tetraédrica resultante del catión Zn²⁺ catalítico con pares de electrones solitarios de átomos de nitrógeno es característica para inhibidores de sulfonamida de anhidrasa carbónica. Se forman enlaces de hidrógeno fuertes entre el átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de la cadena principal de treonina 199 y el átomo de oxígeno del grupo sulfonamida a costa de enlaces de hidrógeno del grupo NH de puente. Esta interacción es típica para la unión de grupos sulfonamida en el sitio de unión de HCA II. Además, a la fuerza de enlace de la unión del inhibidor contribuyen múltiples enlaces de hidrógeno H-H (interacción de átomos de hidrógeno de la proteína con una carga positiva parcial y átomos de hidrógeno unidos al átomo de boro con una carga negativa parcial) (véase Fanfrik *et al.*, *Physical Chemistry Chemical Physics* 9 (17), 2085-2093) así como múltiples interacciones de tipo de van der Waals de la jaula de carborano con la cavidad del sitio activo (His 64, Gln 92, His 94, Leu 198, Thr 200 y to 201). La unión también se estabiliza mediante contribución de entropía, varias moléculas de agua unidas en el sitio activo de la molécula de enzima libre se libran tras la unión de CB-2 al disolvente.

Ejemplo 28

Pruebas para determinar la actividad citotóxica sobre líneas celulares malignas frente a no malignas

Uno de los parámetros usados como base para ensayos colorimétricos es la actividad metabólica de células viables. Por ejemplo, ahora se usa ampliamente un ensayo de microtitulación que usa la sal de tetrazolio MTT para cuantificar la proliferación y citotoxicidad celulares (Hajduch *et al.*, *Cytotechnology*, 19, 1996, 243-245). Por ejemplo, este ensayo se usa en programas de selección de fármacos y en pruebas de quimiosensibilidad. Dado que las sales de tetrazolio se escinden únicamente mediante células metabólicamente activas, estos ensayos detectan exclusivamente células viables. En el caso del ensayo de MTT, la sal de tetrazolio soluble amarilla se reduce para dar una sal de formazán insoluble en agua coloreada. Tras solubilizarse, el formazán formado puede cuantificarse de manera rápida y sencilla en un lector de placas de ELISA convencional a 570 nm (absorbancia máxima). La cantidad de formazán reducido corresponde al número de células vitales en el cultivo.

Líneas celulares

Se adquirieron todas las células de la colección americana de cultivos tisulares (ATCC), a menos que se indique lo contrario: la línea CEM son células de leucemia linfoblástica T altamente quimiosensibles, se derivaron células K562 de un paciente con leucemia mieloide aguda con translocación bcr-abl, la línea A549 es adenocarcinoma de pulmón, HCT116 es una línea celular de tumor colorrectal y su homólogo con silenciamiento del gen de p53 (HCT116p53-) es un modelo de cánceres humanos con mutación de p53 frecuentemente asociada con un mal pronóstico. La sublínea resistente a daunorubicina de células CEM (CEM-DNR a granel) y la sublínea resistente a paclitaxel K562-tax se seleccionaron en el laboratorio mediante el cultivo de líneas de células maternas en concentraciones

crecientes de daunorubicina o paclitaxel, respectivamente (Noskova *et al.*, Neoplasnw 49, 2002, 418). Las células CEM-DNR a granel sobreexpresan la proteína MRP-1, mientras que las células K562-tax sobreexpresan la glicoproteína P, ambas proteínas pertenecen a la familia de transportadores de ABC y están implicadas en el fenómeno de resistencia a múltiples fármacos primaria y/o adquirida (Noskova *et al.*, Neoplasma 49, 2002, 418). Se mantuvieron las células en matraces de cultivo tisular de plástico de 80 cm² de Nunc/Corning y se cultivaron en medio de cultivo celular (DMEM/RPMI 1640 con glucosa 5 g/l, glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml, suero de ternero fetal al 10% y NaHCO₃).

Ensayo de MTT

Se realizó este ensayo según Hajdich *et al.*, Anti-Cancer Drugs 10, 1997, 1007. Se prepararon suspensiones celulares y se diluyeron según el tipo de célula particular y la densidad celular objetivo esperada (2500-30000 células/pocillo basándose en las características de crecimiento celular). Se añadieron células mediante pipeta (80 µl) en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se permitió a los inoculados un tiempo de preincubación de 24 h a 37°C y CO₂ al 5% para la estabilización. Se añadieron diluciones cuádruples, en alícuotas de 20 µl, de la concentración de prueba prevista a los pocillos de la placa de microtitulación en el momento cero. Todas las concentraciones de compuestos de prueba se examinaron por duplicado. La incubación de las células con los compuestos de prueba duró 72 h a 37°C, en una atmósfera de CO₂ al 5% con una humedad del 100%. Al final del periodo de incubación, se sometieron a ensayo las células usando MTT. Se introdujeron con pipeta alícuotas (10 µl) de la disolución madre de MTT en cada pocillo y se incubaron durante 1-4 h adicionales. Tras este periodo de incubación se disolvió el formazán producido mediante la adición de 100 µl/pocillo de SDS ac. al 10% (pH = 5,5), seguido por una incubación adicional a 37°C durante la noche. Se midió la densidad óptica (DO) a 540 nm con un instrumento Labsystem iEMS Reader MF. Se calculó la supervivencia de células tumorales (TCS) usando la siguiente ecuación: $TCS = (DO_{\text{pocillo expuesto a fármaco}} / DO_{\text{pocillos de control media}}) \times 100\%$. Se calculó el valor de TCS₅₀, la concentración de fármaco mortal para el 50% de las células tumorales, a partir de curvas de dosis-respuesta apropiadas.

Tabla 2: valores de CI₅₀ para compuestos individuales determinados para nueve tipos de líneas celulares (no malignas)

Línea celular	CI ₅₀ [µM.l ⁻¹]				
	CCRF-CEM	CEM-DNR	A549	K562	K562-TAX
CB-2	98,3 ± 3,8	96,7 ± 3,8	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	99,9 ± 0,2
CB-4	61,7 ± 17,8	74,5 ± 2,8	95,5 ± 3,7	74,3 ± 3,7	55,2 ± 4,7
CB-5	85,4 ± 22,6	99,8 ± 0,4	100,0 ± 0,0	98,6 ± 2,2	66,4 ± 8,0
CB-6	20,2 ± 1,7	98,1 ± 3,0	77,8 ± 10,8	27,5 ± 7,1	56,9 ± 15,1
CB-10	79,5 ± 22,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	99,6 ± 1,1	73,6 ± 11,1
CB-12	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
CB-13	62,0 ± 3,0	68,0 ± 1,6	86,5 ± 4,6	71,8 ± 1,4	64,2 ± 4,5
CB-15	17,3 ± 1,2	47,9 ± 7,6	33,7 ± 7,7	17,7 ± 0,7	16,6 ± 1,2
CB-16	89,9 ± 6,0	95,1 ± 7,9	100,0 ± 0,0	98,6 ± 2,1	95,8 ± 4,4
CB-17	95,1 ± 5,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0

Línea celular	CI ₅₀ [µM.l ⁻¹]			
	HCT116	HCT116p53 ^{-/-}	BJ	MRC-5
CB-2	100,0 ± 0,0	99,9 ± 0,3	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
CB-4	69,2 ± 3,0	71,9 ± 3,4	76,4 ± 3,3	779 ± 1,0
CB-5	75,3 ± 4,1	64,7 ± 9,1	100,0 ± 0,0	93,2 ± 7,0
CB-6	78,4 ± 17,0	24,2 ± 3,2	100,0 ± 0,0	99,7 ± 0,7
CB-10	96,4 ± 4,5	99,6 ± 0,9	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
CB-12	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
CB-13	55,5 ± 1,8	61,3 ± 4,9	88,4 ± 6,1	75,6 ± 1,5
CB-15	16,6 ± 0,2	17,6 ± 0,9	65,2 ± 4,4	227,0 ± 4,8
CB-16	84,8 ± 3,0	78,4 ± 3,9	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
CB-17	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0

De manera sistemática con el mecanismo de acción propuesto (inhibición de anhidrasa carbónica IX), sólo se observó actividad citotóxica moderada en células tumorales independientemente de las características de origen histogenético, genéticas y de resistencia a fármacos. Sin embargo, los compuestos fueron sistemáticamente menos citotóxicos en líneas celulares de fibroblastos no malignas BJ y MRC-5, demostrando por tanto un perfil toxicológico *in vitro* favorable.

Ejemplo 29

Farmacología de los compuestos

Estudio de determinación de la dosis

5 Con el fin de demostrar el aprovechamiento farmacéutico de los presentes compuestos, se determinó la dosis máxima tolerada (MTD) y la toxicidad limitante de la dosis (DLT) de dos inhibidores prometedores de la anhidrasa carbónica IX (CB-4 y CB-16) tras la administración de una única dosis. Se disolvieron ambos compuestos en dimetilsulfóxido al 10%/agua (vol/vol) a una concentración madre de 10 mg/ml y se aplicaron por vía intraperitoneal a ratones hembra NMRI (mínimo de 3/grupo) en dosis ascendentes hasta que se alcanzó la MTD. Se alojaron los animales en condiciones libres de patógenos específicas, con agua y alimentos a voluntad. Se observaron clínicamente los ratones tratados cada hora durante las primeras 8 horas, después cada 12 horas hasta que se resolvieron los posibles efectos secundarios. Finalmente, se estimó que la MTD era de 125 mg/kg para CB-4 y 166 mg/kg para CB-16, respectivamente. La toxicidad limitante de la dosis fue similar para ambos de estos compuestos e incluyó algo de somnolencia, apatía e irritación local. En conjunto, la MTD alcanzada y la MDT observada respaldan un uso farmacéutico adicional de los inhibidores de anhidrasa carbónica IX.

Farmacocinética orientativa

20 Se sometió a prueba la capacidad de los compuestos para alcanzar concentraciones terapéuticamente relevantes en líquidos biológicos en un experimento de farmacocinética orientativa. Se administraron los compuestos CB-4 y CB-6 por vía intraperitoneal a ratones NMRI hembra a la MTD (125 y 166 mg/kg, respectivamente). Se sacrificaron los animales con anestesia mediante sangrado del plexo braquial tras 0,5, 1, 3, 6, 9, 12, 24 y 36 horas (3 ratones por grupo). Se recogió la sangre en hielo y se procesó para la separación de suero en el plazo de 60 minutos tras la toma de muestras. Se evaporó el suero hasta sequedad con un dispositivo ThermoScientific SPD SpeedVac (72 h, 50°C) hasta que se analizó. Se precipitaron los residuos mediante 225 μ l de acetonitrilo con una adición de 25 μ l de SDS al 10% (p/p en agua), se agitaron después con vórtex durante 5 min y se centrifugaron durante 5 min a 14000 rpm a temperatura ambiente. Se transfirió una alícuota del sobrenadante a un vial de inyector automático de 250 μ l. Se determinaron las concentraciones de CB-4 o CB-16 en suero mediante el sistema de cromatografía de HPLC de Merck-Hitachi LaChrom 7000 equipado con un detector por red de diodos 7450 (DAD) y un inyector L7250 de Intelligent en la columna Merck LichroCARTR PurospherR STAR RP-8e, 250x2 mm, con un tamaño de partícula de 5 μ m. Condiciones de HPLC: la fase móvil contiene acetato de hexilamina 6,25 mmol/l (ajustado a pH 6,25) en acetonitrilo acuoso al 72%. Detección DAD (220-600 nm) con longitudes de onda fijadas a 312, 315, 318 y 286 nm. Intervalo de sensibilidad de 0,2 ó 0,02 A.U.F.S. (unidades de absorbancia a escala completa). Se usó un método de cromatografía de fase inversa de pares de iones con una elución isocrática a 300 μ l/min. Inyección de muestra: 20 μ l. La figura 22 muestra las concentraciones en suero de ratones individuales y promedio de los compuestos 0,5-36 horas tras la administración. Los datos sugieren que ambos de CB-4/CB-16 mostraron en condiciones *in vivo* una farmacocinética lineal con concentraciones en suero que superaron 120-12x la CI_{50} de anhidrasa carbónica IX *in vitro* (calculada a partir de los valores de $C_{m\acute{a}x}$) siendo $T_{1/2}$ de 6,5-5 horas, lo que sugiere por tanto potencial para su uso farmacológico.

Ejemplo 30

El efecto de inhibidores de CAIX sobre el pH intracelular (pHi) en células tumorales que (no) expresan CA IX.

45 Se evaluó el efecto de inhibidores de carborano de CAIX (anhidrasa carbónica IX) sobre la línea celular de cáncer colorrectal HCT116 que expresa la enzima CAIX frente a la línea celular de leucemia linfoblástica T CCRF-CEM negativa para CA IX. Se usó acetazolamida, un inhibidor conocido de CAIX, como patrón. Se cultivaron células HCT116/CCRF-CEM en medio McCoy/RPMI complementado con FCS al 10% y antibióticos y se sembraron a alta densidad (1,5⁶ células por placa de 3,5 cm) para inducir hipoxia pericelular y por tanto estimular la expresión de CA IX. Se evaluó la medición del pHi tal como se describe en Cianchi *et al.* [Cianchi F., *et al.* Selective inhibition of carbonic anhydrase IX decreases cell proliferation and induces aramide-mediated apoptosis in human cancer cells. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2010, vol. 334, n.º 3, 710-719].

55 En resumen, se trataron las células mediante carboranos/acetazolamida durante 24 horas a una concentración subcitotóxica de 1/50 μ M. Se midió el pHi mediante citometría de flujo en cultivos celulares previamente tratados con 10 μ M de sonda sensible al pH éster 1-acetoximetílico de carboxiseminaftoroda-fluor (SNARF, Invitrogen, CA) durante 15 min a 37°C. Tras la incubación, se lavaron las células dos veces con PBS. Dado que la adición de bicarbonato puede afectar al pHi, todas las incubaciones y lavados de células se realizaron en tampón libre de bicarbonato. Se excitó SNARF a 488 nm y se emitió a 580 y 640 nm. Después, se usó la razón de las longitudes de onda de emisión a 640/580 nm para estimar el pHi a partir de una curva de calibración. Se preparó la curva de calibración mediante la técnica de nigericina. En este método, tras marcar con SNARF las células no tratadas, se resuspendieron alícuotas de suspensiones celulares en un tampón con alto contenido en potasio a pH específico (habitualmente de 6,8, 7,0, 7,2, 7,4, 7,6 y 7,8). Después, se fijaron las suspensiones celulares a un valor de pH específico mediante la adición de nigericina 0,03 μ M (Sigma-Aldrich). La nigericina es un ionóforo que permite el intercambio de iones H por K, eliminando por tanto el gradiente pH a través de la membrana celular. Cuando las

concentraciones de K interna y externa son aproximadamente iguales, el pH se equilibra rápidamente al pH de la disolución de baño. Se adquirió un total de 20.000 acontecimientos en un citómetro de flujo FACS ARIA II (Becton Dickinson) para su análisis adicional.

5 Se usaron adicionalmente los valores de razón de fluorescencia (640/580 nm) calculados para cada punto de pH para construir una curva de calibración en el software Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), a partir de la cual se determinaron los valores de pHi en células tratadas (tabla 3).

10 Estos datos sugieren que el inhibidor de CAIX de control, acetazolamida, indujo una acidificación intracelular leve, mientras que diversos derivados de carborano (CB-6, CB-15) fueron mejores que la acetazolamida a concentraciones 50 veces inferiores (50 frente a 1 μ M). Sin embargo, los compuestos no fueron activos en células CCRF-CEM sin expresión de CAIX, demostrando esto la especificidad de la inhibición. De manera interesante, no hubo ninguna correlación directa en entre los ensayos de CAIX enzimáticos y celulares, lo que sugiere una farmacología compleja, que implica lo más probablemente la estabilidad, unión a proteína y metabolismo de los compuestos expuestos a células/organismos vivos.

20 Tabla 3: Medición mediante citometría de flujo de pHi. Efectos de acetazolamida 50 μ M y carboranos individuales a 1 μ M sobre células HCT116 tras 24 horas de incubación. Los valores en negrita indican los compuestos con mayor actividad inhibidora que la acetazolamida en células HCT116.

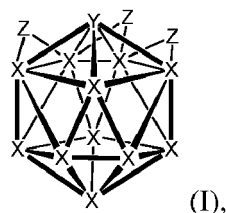
Compuesto	pHi	
	HCT116	CCRF-CEM
control	7,516	7,362
acetazolamida	7,47	7,34
CB-2	7,572	7,308
CB-4	7,538	7,385
CB-5	7,483	7,378
CB-6	7,192	7,352
CB-10	7,688	7,328
CB-12	7,704	7,395
CB-13	7,51	7,452
CB-15	7,343	7,472
CB-16	7,563	7,442
CB-17	7,571	7,412

Aplicabilidad industrial

25 La invención puede usarse en la industria farmacéutica y en medicina para el tratamiento de enfermedades tumorales.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I



5

en la que

10 el sustituyente X puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende BH, CH, BR¹ y CR¹, mientras que simultáneamente como mucho cuatro X, preferiblemente como mucho tres X, pueden ser CH o CR¹ y mientras que está presente al menos un grupo BR¹ o CR¹;

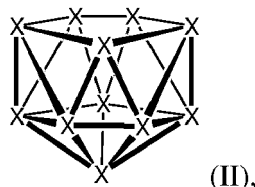
15 R¹ en al menos un sustituyente X se selecciona de un grupo que comprende A-NHSO₂NH₂, A-SO₂NH₂ y A-O-SO₂NH₂, y R¹ en otros sustituyentes X puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende A-NHSO₂NH₂, A-SO₂NH₂, A-OSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene un heteroátomo O, S o N, alcoxilo C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamonio C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, halógeno;

20 A se selecciona de un grupo que comprende un enlace sencillo o cadena de hidrocarburo C₁-C₁₀ lineal bivalente, en el que al menos un átomo de carbono puede sustituirse opcionalmente por heteroátomos seleccionados de un grupo que comprende N, S, O, o por heteroarileno C₄-C₁₀, en el que el heteroátomo se selecciona de O, N y S;

25 Y es MR², o Y no está presente;

M es un metal del grupo VIB o VIIB de la tabla periódica, preferiblemente Cr, Fe, Ru o Co;

R² se selecciona de un grupo que comprende una estructura de fórmula general II



30

en la que X es tal como se definió anteriormente mientras que simultáneamente como mucho tres X pueden ser CH o CR¹;

35 R¹ se selecciona independientemente de un grupo que comprende A-O-SO₂NH₂, A-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene O, S o N como heteroátomo, alcoxilo C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamonio C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, halógeno,

40 y A es tal como se describió anteriormente,

ciclopentadienilo con enlace en η⁵, opcionalmente sustituido con de 1 a 5 metilos, y

45 anillo de fenilo con enlace en η⁶, que lleva opcionalmente desde 1 hasta 6 grupos alquilo C₁-C₆;

Z es H o no está presente; mientras que desde uno hasta tres Z son H sólo cuando Y no está presente;

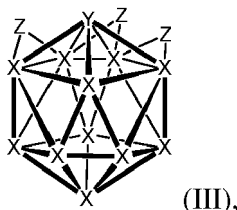
en la que

50 alquilo indica un resto de hidrocarburo C₁ - C₈ lineal o ramificado que no comprende múltiples enlaces, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH;

- alquenilo indica una cadena de hidrocarburo C₂ - C₈ lineal o ramificada, que comprende al menos un doble enlace, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH, SO₃H;
- 5 alquinilo indica una cadena de hidrocarburo C₂ - C₈ lineal o ramificada, que comprende al menos un triple enlace y opcionalmente también al menos un doble enlace, que puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH, SO₃H;
- 10 arilo indica un grupo carbocíclico aromático C₆ - C₁₀, que comprende al menos un anillo aromático o anillos aromáticos condensados, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH, SO₃H;
- 15 heteroarilo indica un grupo carbocíclico aromático C₄ - C₁₀, que comprende al menos un anillo aromático o anillos aromáticos condensados, en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de un grupo que comprende N, S, O, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que comprende OH, halógeno, NH₂, COOH, CONH₂, CN, NO₂, SH, SO₃H;
- 20 alcoxilo indica un grupo monovalente derivado de alcohol C₁ - C₈ mediante la separación de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo;
- alquilamino es un grupo creado mediante una sustitución de uno o dos átomos de hidrógeno de un grupo amino por alquilo C₁ - C₈;
- 25 alquilmercapto es un grupo monovalente derivado de tiol C₁ - C₈ mediante la escisión de un átomo de hidrógeno de un grupo SH;
- halógeno es átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- 30 cadena de hidrocarburo C₁-C₁₀ lineal bivalente se refiere a una cadena que contiene enlaces sencillos, opcionalmente también dobles enlaces, que se une mediante carbonos terminales;
- y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 35 2. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmulas [7-CB₁₀H₁₃], [7,8-C₂B₉H₁₂], [7,9-C₂B₉H₁₂], [7,8,9-C₃B₈H₁₁], [7,8,10-C₃B₈H₁₁], en las que un átomo de hidrógeno se sustituye por uno seleccionado del grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂ y además como mucho tres átomos de hidrógeno pueden sustituirse por R¹ seleccionado independientemente de un grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene heteroátomo O, S o N, alcoxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamino C₁-C₈, alquilamonio C₁-C₈, halógeno; en los que A tiene el significado según la reivindicación 1.
- 40 3. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula [C₂B₉H₁₀R¹Y] o [C₃B₈H₁₀R¹Y], en las que sustituyente R¹ se selecciona del grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, e Y es MR², mientras que M es Co y R² es [7,8-C₂B₉H₁₁]²⁻, [7,9-C₂B₉H₁₁]²⁻, [7,8-C₂B₉H₁₀R¹]²⁻ o [7,9-C₂B₉H₁₀R¹]²⁻, en las que el sustituyente R¹ se selecciona independientemente de un grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene heteroátomo O, S o N, alcoxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamino C₁-C₈, alquilamonio C₁-C₈, halógeno; en los que A tiene el significado según la reivindicación 1.
- 45 4. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula [C₃B₈H₁₀R¹Y], en la que el sustituyente R¹ se selecciona del grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, e Y es MR², mientras que M es Fe y R² es [C₃B₈H₁₀R¹] o [C₃B₈H₁₁], en los que el sustituyente R¹ se selecciona independientemente de un grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene heteroátomo O, S o N, alcoxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamino C₁-C₈, alquilamonio C₁-C₈, halógeno; en los que A tiene el significado según la reivindicación 1.
- 50 5. Compuestos según la reivindicación 1 de fórmula [C₃B₈H₁₀R¹Y], en la que el sustituyente R¹ se selecciona del grupo que comprende A-SO₂NH₂, A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, e Y es MR², mientras que A tiene el significado descrito anteriormente, M es Fe y R² es ciclopentadienilo con enlace en η⁵, opcionalmente sustituido con de 1 a 5 metilos.
- 60 6. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ consiste en un grupo A-NHSO₂NH₂ para al menos un X y R¹ para otro uno o más X puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende A-
- 65

SO₂NH₂ o A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, fenilo y alcoxilo C₁-C₄, mientras que A es un enlace o cadena de hidrocarburo C₁-C₆ lineal bivalente, en la que opcionalmente desde 1 hasta 2 átomos de carbono se sustituyen por átomos de oxígeno.

- 5 7. Compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, en los que R¹ consiste en un grupo A-SO₂NH₂ o A-O-SO₂NH₂ para al menos un X y R¹ para otro uno o más X puede seleccionarse independientemente de un grupo que comprende A-SO₂NH₂ o A-O-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, fenilo y alcoxilo C₁-C₄, mientras que A es un enlace o cadena de hidrocarburo C₁-C₆ lineal bivalente, en la que opcionalmente desde 1 hasta 2 átomos de carbono se sustituyen por átomos de oxígeno.
- 10 8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como medicamentos y/o agentes de diagnóstico.
- 15 9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento y/o diagnóstico de cáncer, enfermedades proliferativas e hipóxicas, en particular en el tratamiento de enfermedades tumorales que comprenden hiperexpresión de anhidrasa carbónica IX, preferiblemente cánceres epiteliales, más particularmente cánceres colorrectales, de pulmón, de mama, de próstata, de cuello uterino, de ovarios, de esófago o de cerebro.
- 20 10. Método de preparación de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque compuestos de fórmula III



25 en la que

X se selecciona independientemente de un grupo que comprende BH, CH, BR³ y CR³, mientras que simultáneamente como mucho cuatro X, preferiblemente como mucho tres X, pueden ser CH o CR³ y al menos un grupo BR³ o CR³ está presente;

30 R³ consiste en un grupo A-NH₂ o A-NH₃⁺ al menos para un X y sustituyentes R³ adicionales pueden seleccionarse independientemente de un grupo que comprende A-NH₂ o A-NH₃⁺, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo C₄-C₁₀ que contiene un heteroátomo O, S o N, alcoxilo C₁-C₈, alquilhidroxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamonio C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, halógeno;

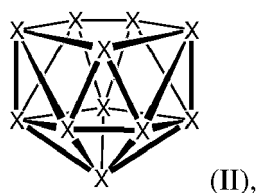
35 A se selecciona de un grupo que comprende un enlace o cadena de hidrocarburo C₁-C₁₀ lineal, en el que algunos átomos de carbono pueden sustituirse por heteroátomos elegidos de un grupo que comprende N, S, O, o por heteroarileno C₄-C₁₀, en el que un heteroátomo se elige de O, N o S;

40 Y es MR³, o Y no está presente;

M es un metal del grupo VIB o VIIIB de la tabla periódica, preferiblemente Cr, Fe, Ru o Co;

45 R² se selecciona de un grupo que comprende

una estructura de fórmula general II



50 en la que X es tal como se definió anteriormente, mientras que como mucho tres X pueden ser simultáneamente CH o CR¹; R¹ se selecciona independientemente de un grupo que comprende A-O-SO₂NH₂, A-SO₂NH₂, A-NHSO₂NH₂, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, arilo C₆-C₁₀, alquinilo C₂-C₈, heteroarilo

C₄-C₁₀ que contiene O, S o N como heteroátomo, alcoxilo C₁-C₈, alquihidroxilo C₁-C₈, alquilmercapto C₁-C₈, OH, NH₂, NH₃⁺, alquilamonio C₁-C₈, alquilamino C₁-C₈, halógeno, en los que A es tal como se describió anteriormente,

5 ciclopentadienilo con enlace en η^5 , opcionalmente sustituido con de 1 a 5 metilos y
 anillo de fenilo con enlace en η^6 , que lleva opcionalmente desde 1 hasta 6 grupos alquilo C₁-C₆;
 Z es H o no está presente; mientras que desde uno hasta tres Z son H sólo cuando Y no está presente,
 10 se tratan mediante una sulfamida de fórmula H₂NSO₂NH₂.

11. Método de preparación según la reivindicación 10, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un
 disolvente orgánico, mientras que el grupo amino se sustituye por un grupo sulfamida, preferiblemente el
 15 disolvente orgánico se selecciona de un grupo que comprende dioxano, dimetilformamida, dimetil éter y
 dimetil éter de dietilenglicol.

12. Método de preparación de un compuesto [8,8'- μ -(CH₂O(CH₃))-(1,2-C₂B₉H₁₀)₂-3-Co] como producto
 20 intermedio para una preparación de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1,
 caracterizado porque se trata una suspensión de sal de bis(dicarballuro) de cobalto en disolvente orgánico
 mediante para-formaldehído o formaldehído en presencia de ácido orgánico fuerte y se aísla el producto o
 se usa en mezcla con otros productos eléctricamente neutros de la reacción directamente para una
 producción de compuestos de fórmula general I.

13. Método de preparación de un compuesto de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado
 25 porque compuestos de fórmula [(HO-(CH₂)_n)_m(C₂B₉H_{11-p})₂Co] en la que n = 1-3, m = 1 ó 2, p = 0 ó 1
 desprotonados mediante Cs₂CO₃, hidruro de sodio o terc-butóxido de potasio, se tratan mediante cloruro de
 sulfamoilo de fórmula general Cl-SO₂NH₂ en disolvente orgánico seleccionado de dioxano,
 30 dimetilformamida, tetrahidrofurano, dialquil éter de etilenglicol y dialquil éter de dietilenglicol, o en mezcla de
 disolvente orgánico con tolueno, xileno, cimeno o cumeno, en el que átomos de oxígeno terminales se
 sustituyen con grupo sulfamoilo.

14. Método de preparación de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque
 35 el compuesto de fórmula [8,8'- μ -(CH₂O(CH₃))-(1,2-C₂B₉H₁₀)₂-3-Co], que lleva un sustituyente de puente
 biatómico {-O+(CH₃)-CH₂-} entre dos átomos de boro en metalocarborano, o compuestos sustituidos con
 anillo de dioxano o tetrahidropirano, que son [(8-O(CH₂CH₂)₂O)-(1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co] o [(8-
 (CH₂)₅O-(1,2-C₂B₉H₁₀)(1',2'-C₂B₉H₁₁)-3,3'-Co], que también comprenden un átomo de oxonio reactivo, se
 40 tratan mediante sulfamida en un disolvente orgánico o en una mezcla de un disolvente orgánico con
 tolueno, xileno, cimeno o cumeno, en el procedimiento se produce una apertura del anillo así como una
 sustitución en posición terminal con un grupo sulfamida.

15. Método de preparación de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque
 45 el carborano icosaédrico 1,2-C₂B₁₀H₁₂ que tiene átomos de carbono en posición vecinal, de los que al
 menos uno está sustituido con un grupo amino, se trata mediante una sulfamida en un disolvente orgánico
 en el que Y que es BH se divide y simultáneamente se sustituye un grupo amino terminal con un grupo
 sulfamida y se sustituye un átomo boro con un grupo de puente Z en el que Z es H.

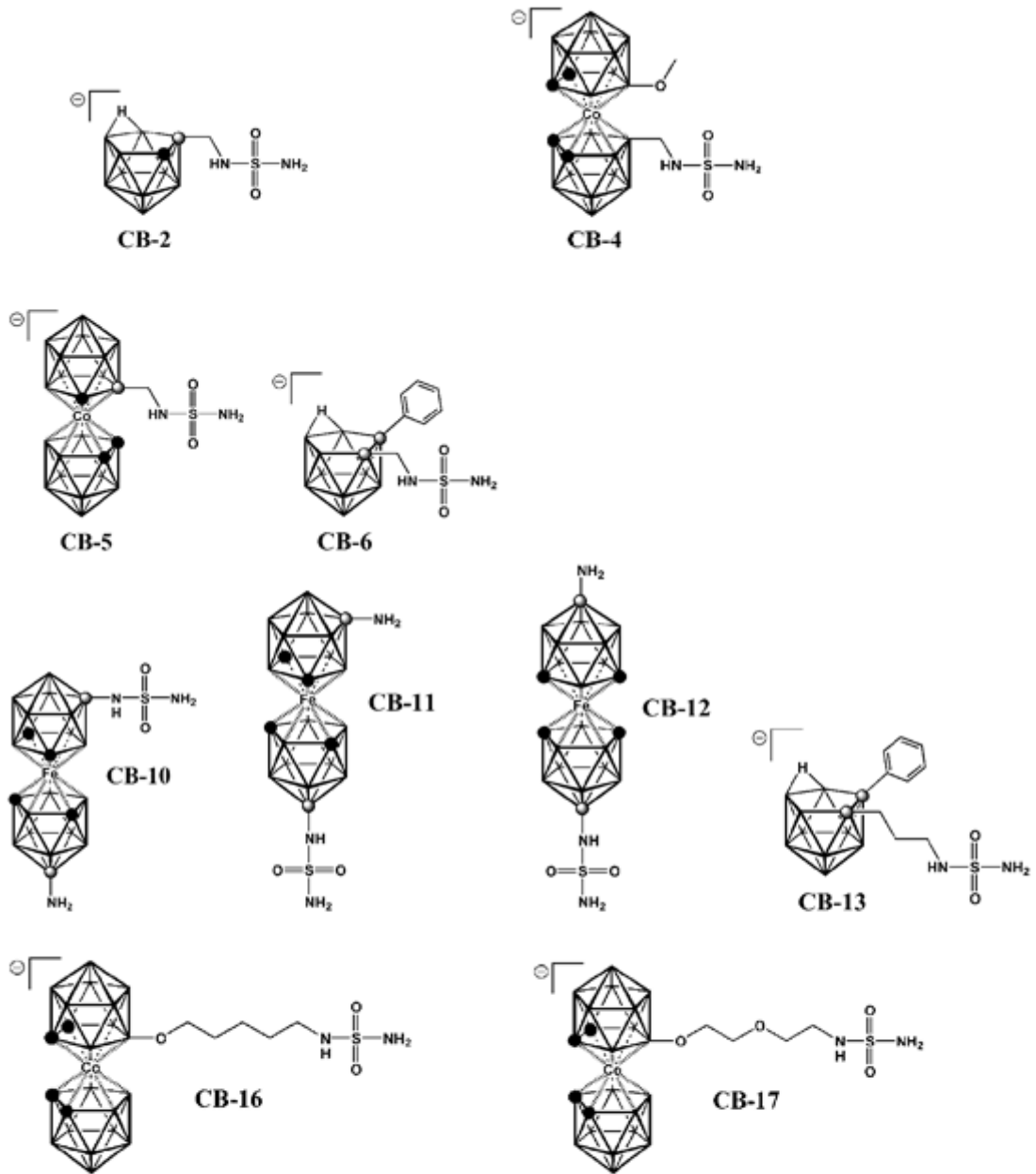
16. Método de preparación de C-aminoderivados de fórmula [(H₂N-(CH₂)_n-C₂B₉H₁₀)(C₂B₉H₁₁)Co] como
 50 precursores de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque una sal
 anhidra de metalocarborano icosaédrico [(C₂B₉H₁₁)₂Co] se trata mediante R³Li, en el que R³ se selecciona
 de metilo, butilo, fenilo y terc-butilo, en dimetil éter o dietil éter de etilenglicol y después mediante bromo- o
 yodo-alquilamina con un grupo amino protegido, en el que el grupo protector es ftalimida, bis(trimetilsililo) o
 t-Bu-carbonilo, se aíslan los productos y se escinde después el grupo protector usando etilendiamina o
 mediante acción de un agente reductor, ácido o reactivo alcalino.

17. Método de preparación de C-aminoderivados de fórmula [(H₃N-(CH₂)_n)_m(C₂B₉H_{11-p})Co], en la que n es n=1 a
 3, m = 1 ó 2, p = 0 ó 1, como precursores de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1,
 60 caracterizado porque C-hidroxiálquilderivados de cobaltocarborano icosaédrico [(HO-(CH₂)_n)_m(C₂B₉H_{11-p})₂-
 Co], en el que n es n=1 a 3, m = 1 ó 2, p = 0 ó 1, en forma de sales de trimetilamonio o sales de cesio, se
 tratan en presencia de clorhidrato de trimetilamina mediante cloruro de toluensulfonilo o mediante cloruro de
 trifluorometilsulfonilo o mediante anhídrido de trifluorometilsulfonilo en acetonitrilo, tetrahidrofurano o dietil
 éter de etilenglicol en presencia de carbonato de metal alcalino, preferiblemente carbonato de cesio, o
 hidruro de sodio; se aíslan los ésteres resultantes mediante recristalización o mediante disolución de
 65 producto en metanol o etanol acuoso, después precipitación de las sales de tetrametilamonio y secado a
 vacío y se calientan las sales así obtenidas en acetonitrilo, tetrahidrofurano o dioxano con exceso de
 amoniaco y finalmente se aíslan usando una cristalización, precipitación en forma de sales poco solubles

tales como R_4N^+ , en el que R es alcano de C_1 a C_4 , y recristalización o mediante cromatografía de líquidos.

- 5 18. Método de preparación de C-aminoderivado de fórmula $7-H_2N-(CH_2)-C_2B_9H_{10}$ como precursor de compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un carborano icosaédrico de fórmula $1-Br-CH_2-1,2-C_2B_{10}H_{11}$ mediante amoniaco acuoso en etanol o mediante amoniaco acuoso en tolueno y se aísla después el producto, preferiblemente mediante una cromatografía de líquidos sobre gel de sílice.

Fig. 1



● C que lleva R¹

● C-H

Fig. 2

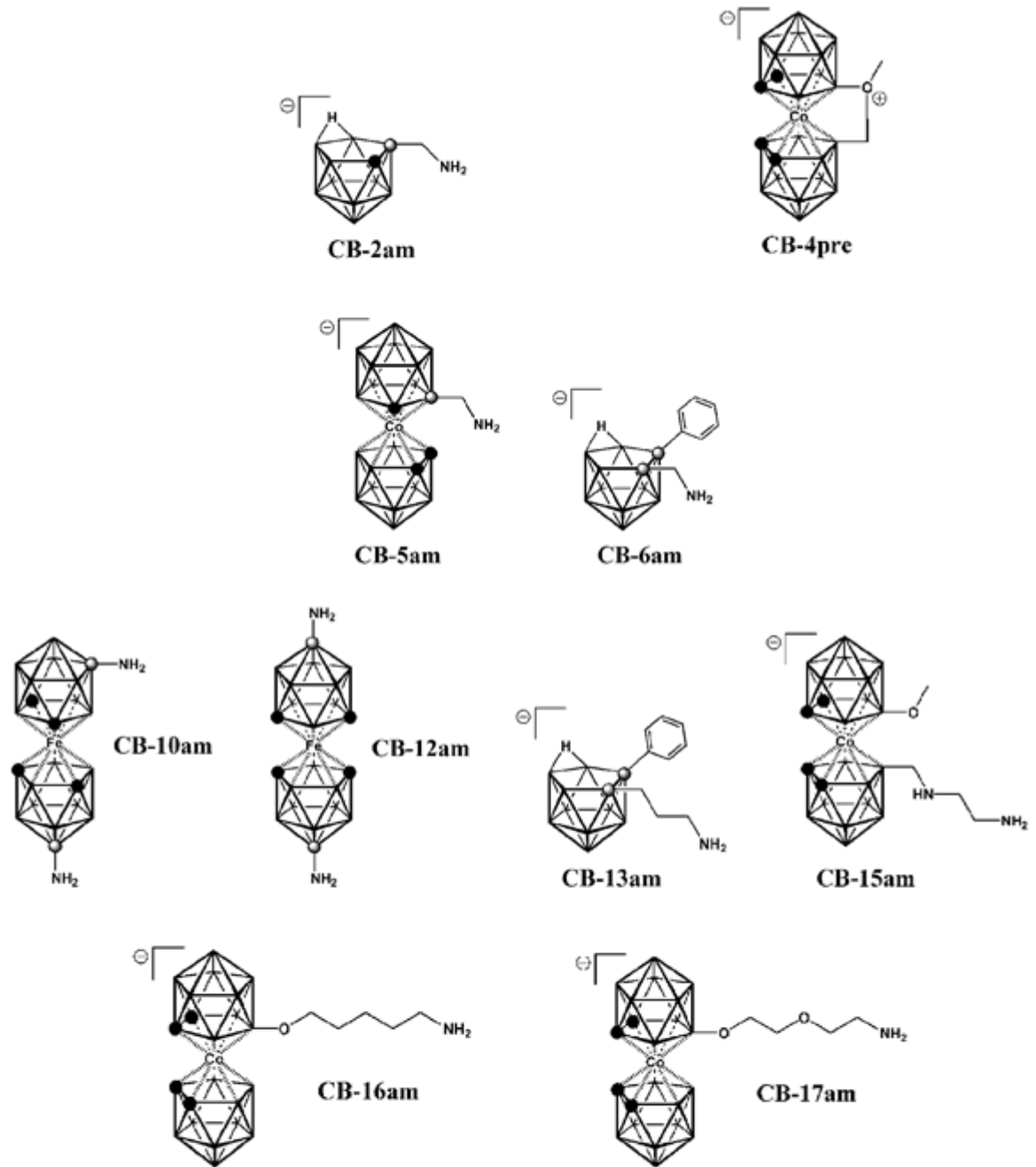


Fig. 3

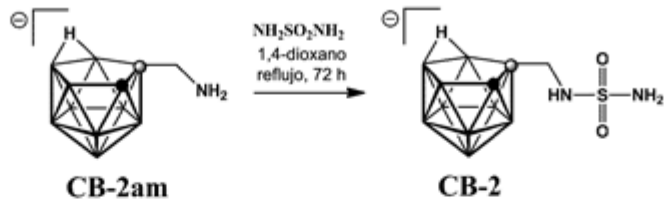


Fig. 4

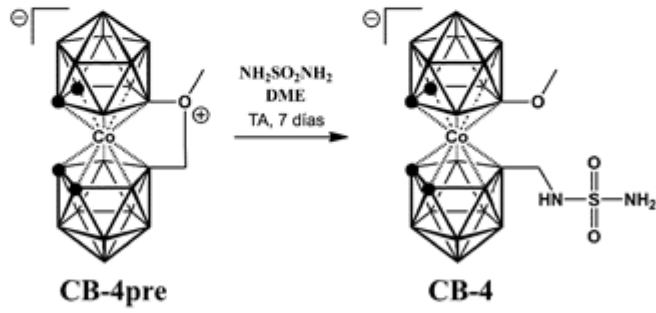


Fig. 5

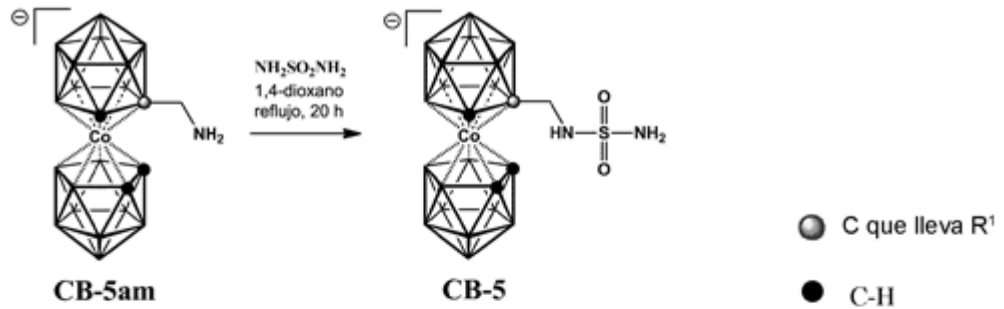


Fig. 6

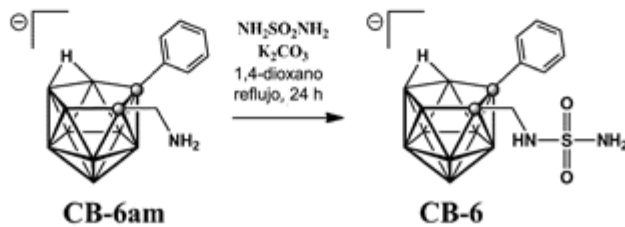


Fig. 7

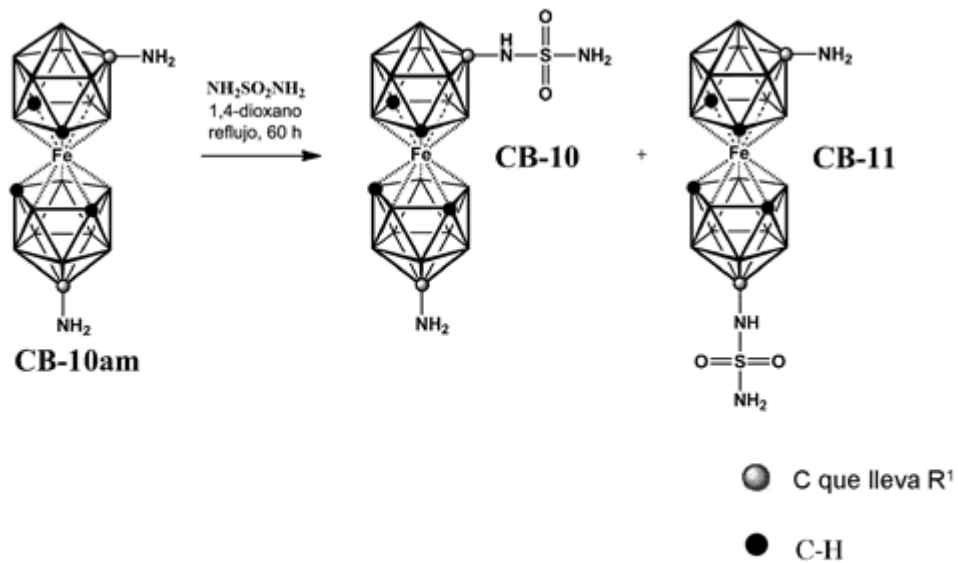


Fig. 8

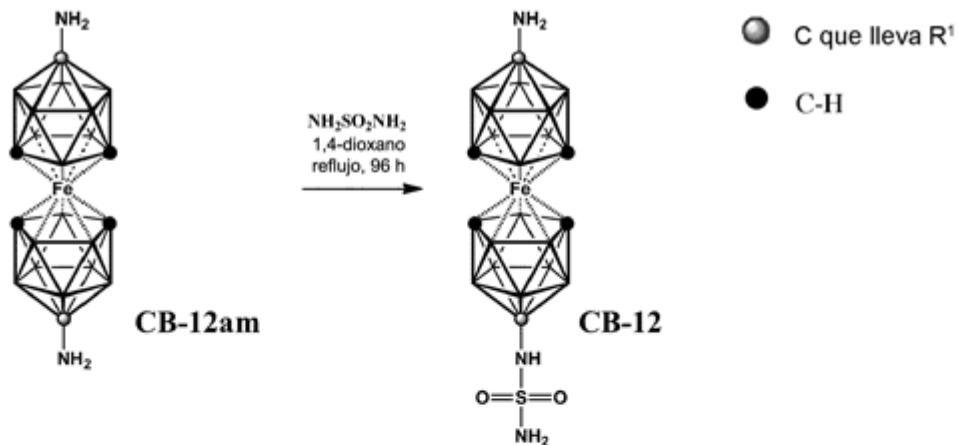


Fig. 9

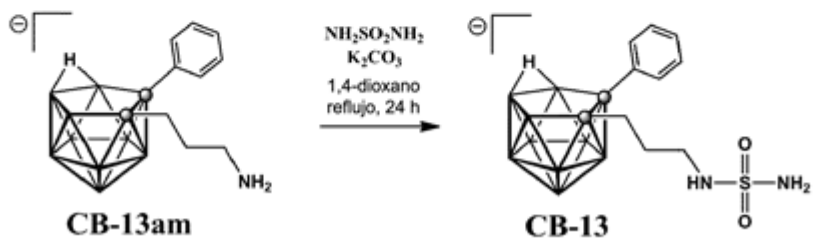


Fig. 10

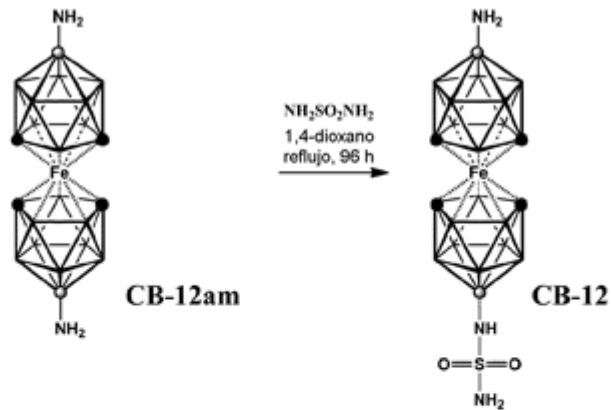


Fig. 11

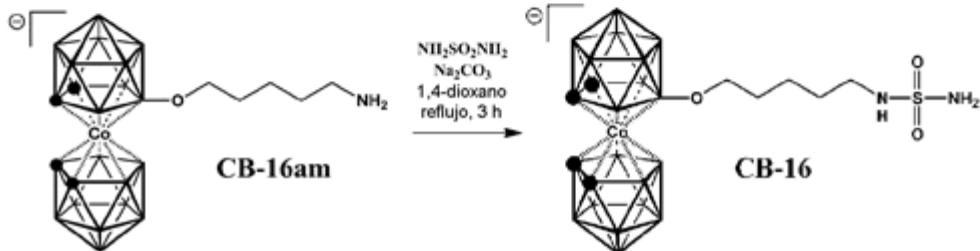


Fig. 12

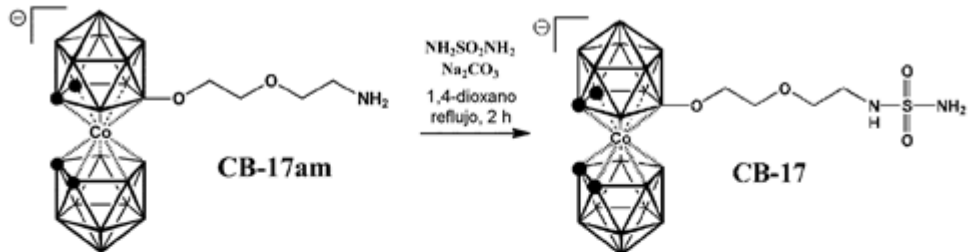


Fig. 13

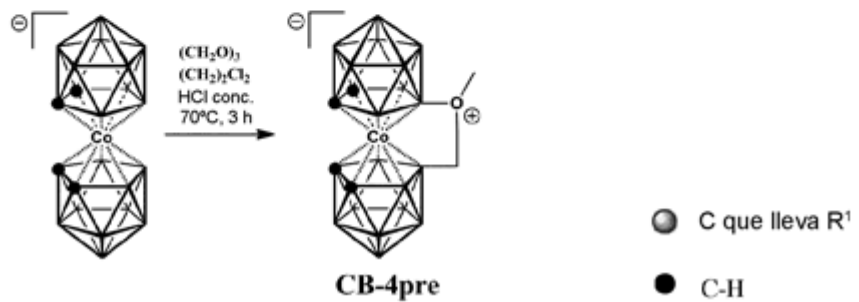


Fig. 14

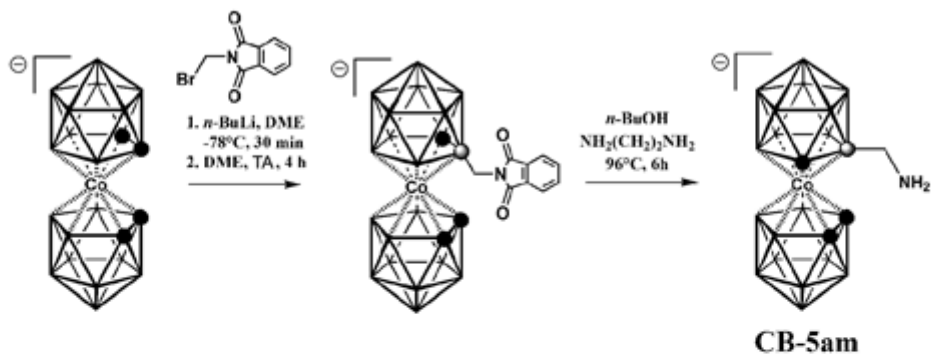


Fig. 15

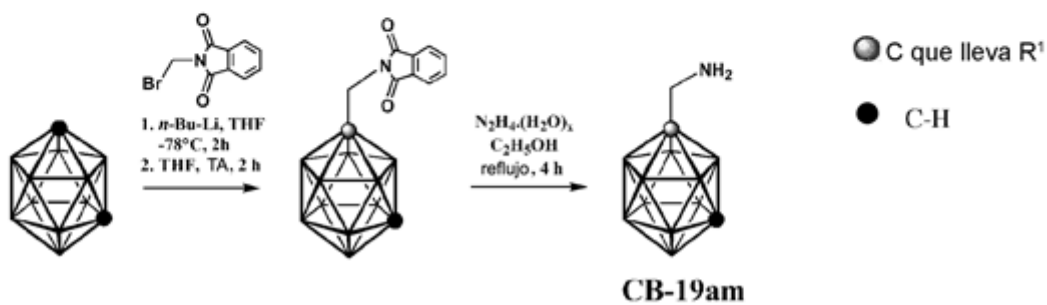


Fig. 16

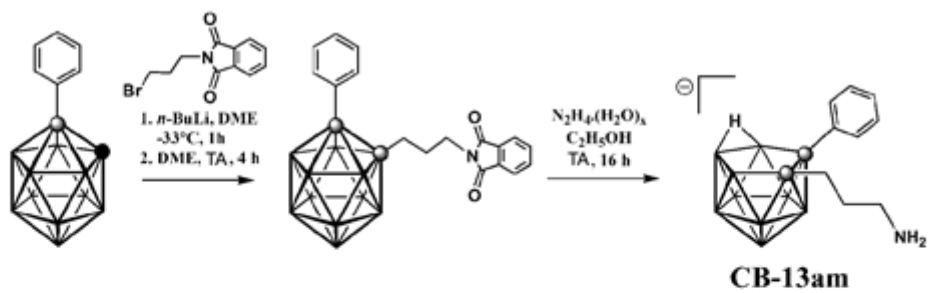


Fig. 17

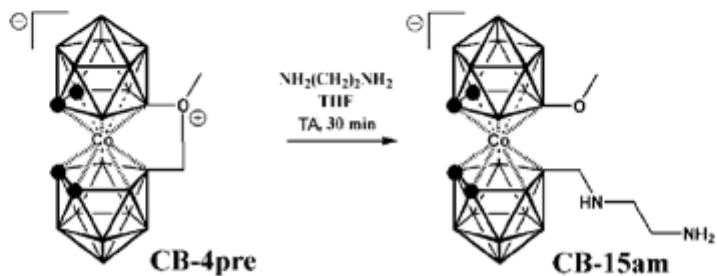


Fig. 18

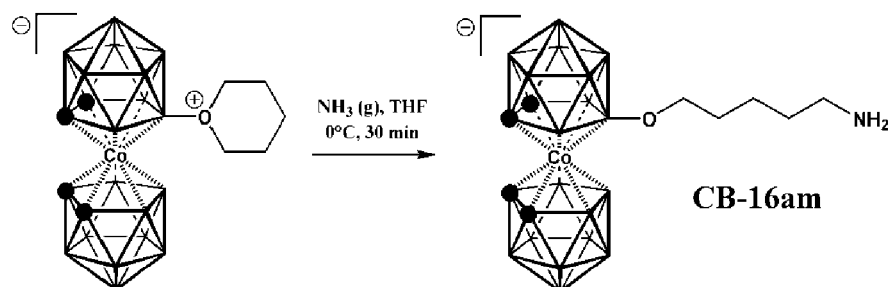


Fig. 19

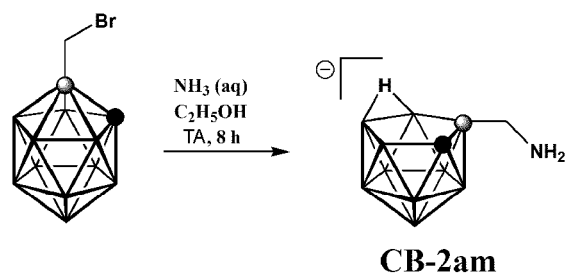
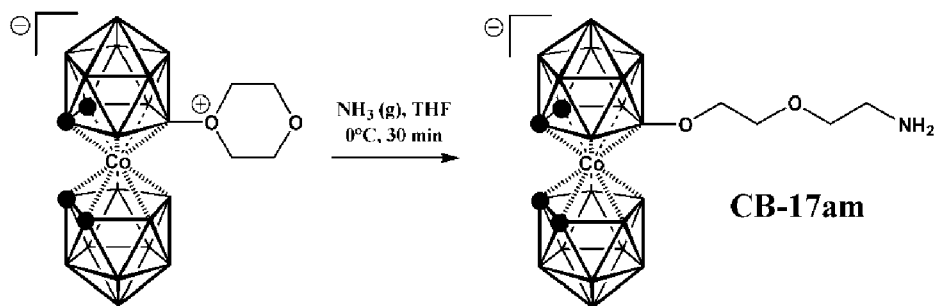


Fig. 20



● C que lleva R¹

● C-H

Fig. 21

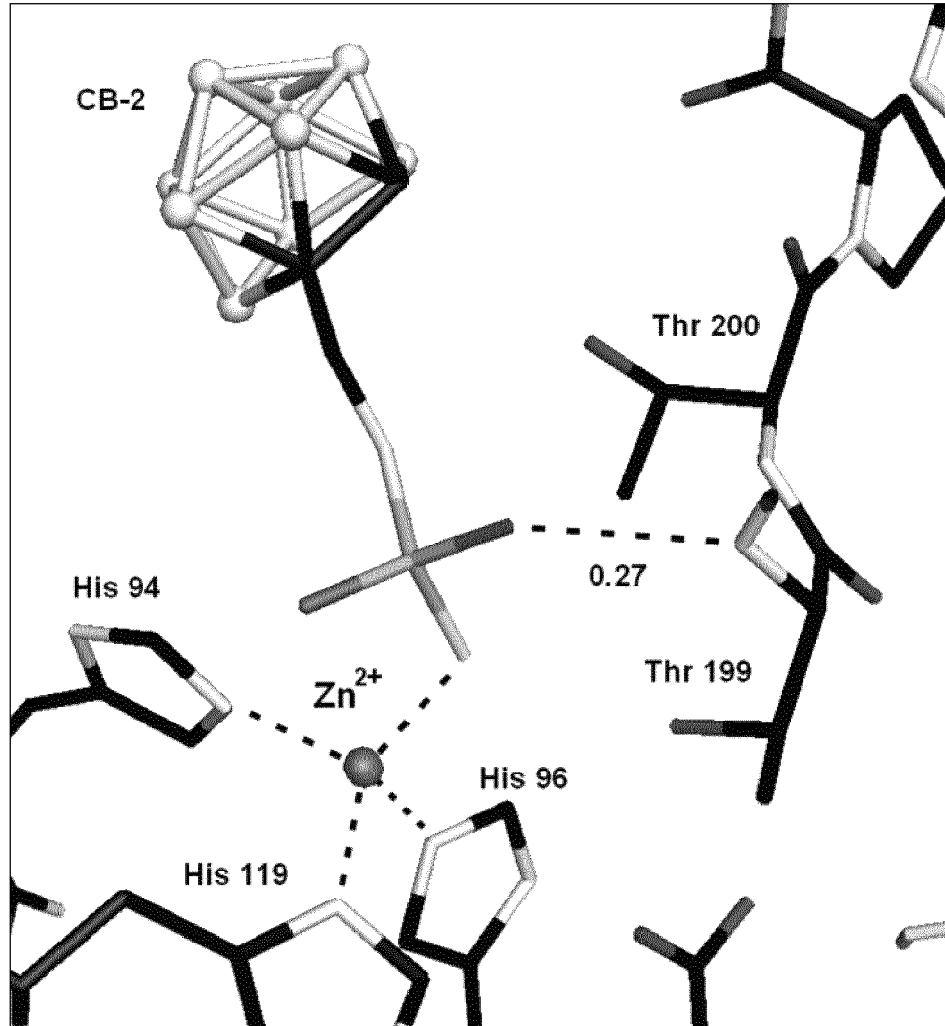


Fig. 22

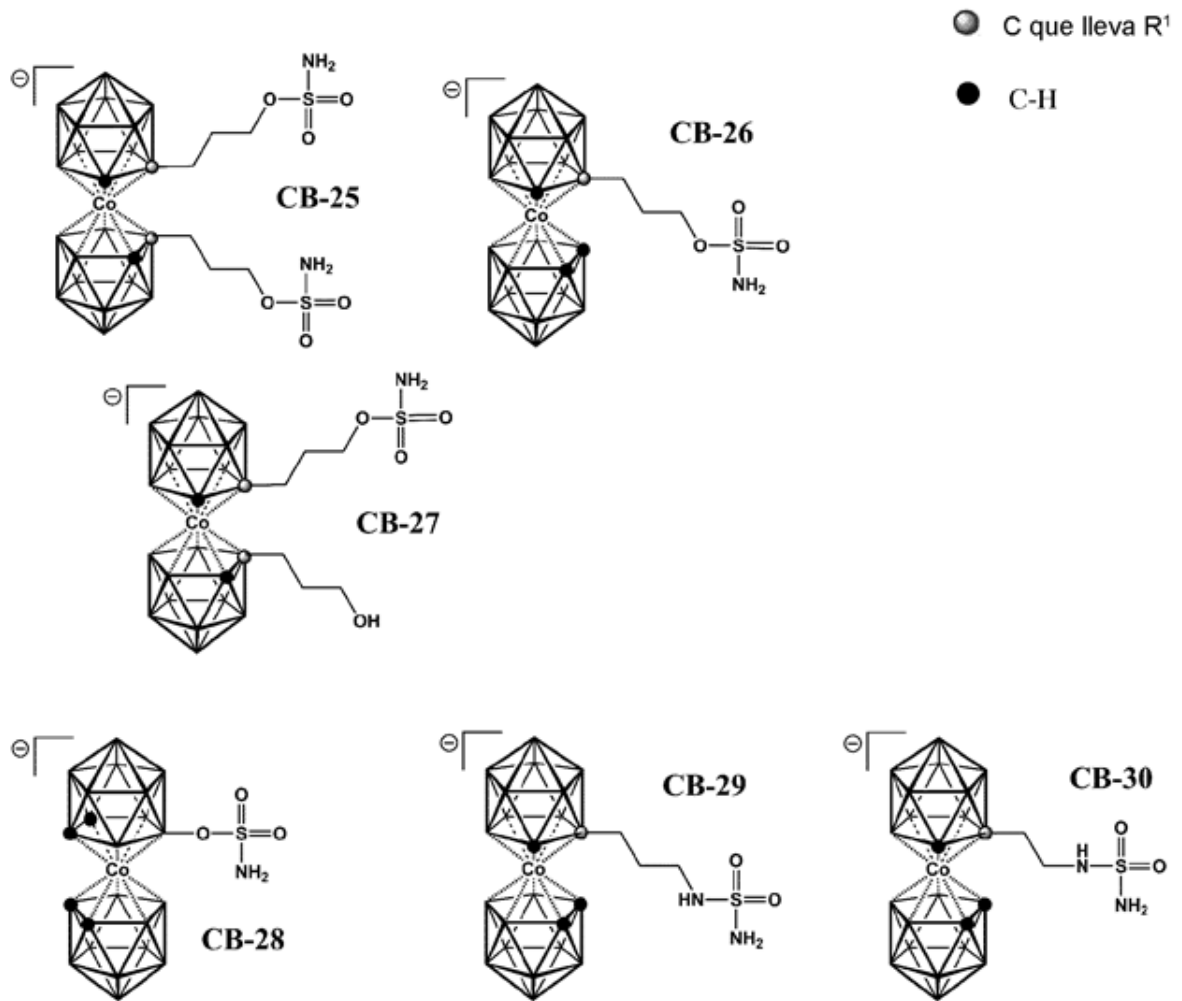


Fig. 23

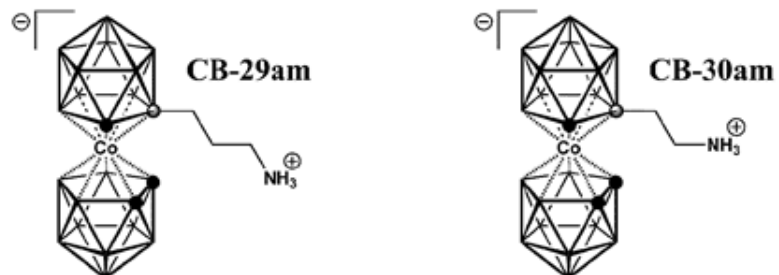


Fig. 24

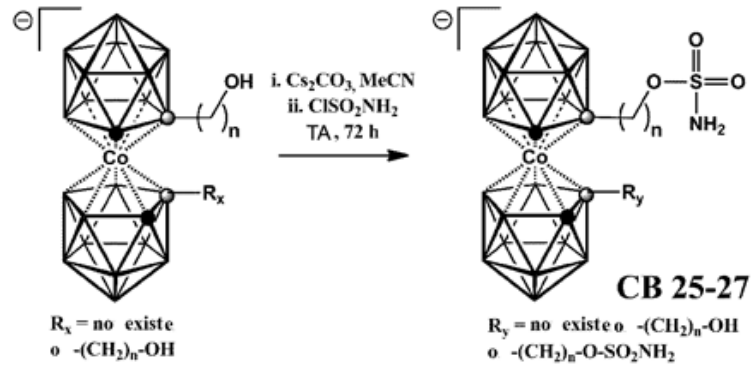


Fig. 25

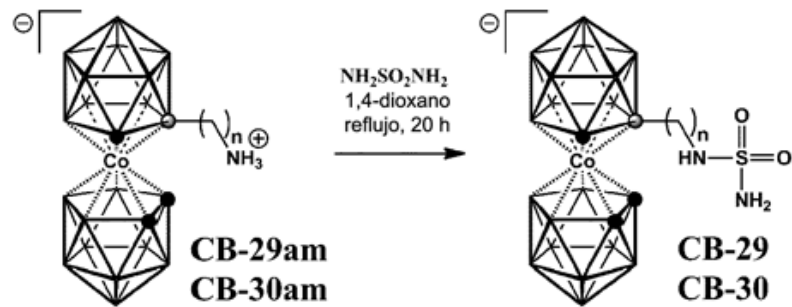


Fig. 26

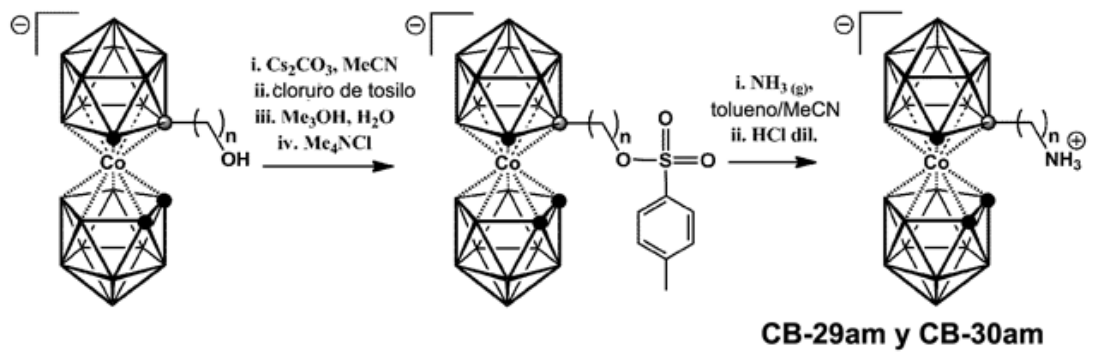


Fig. 27A

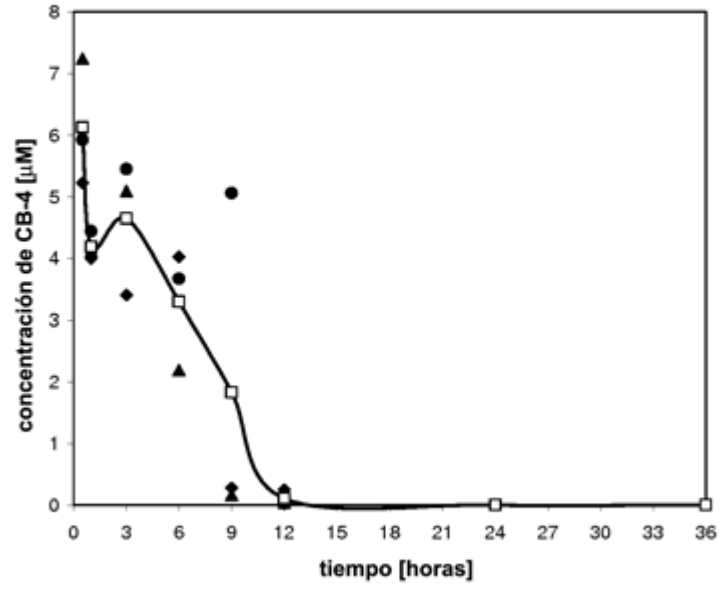


Fig. 27B

