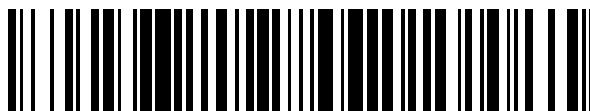


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 819**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 487/22 (2006.01)

A61N 5/10 (2006.01)

A61K 33/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2013 PCT/EP2013/064735**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009496**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2013 E 13737828 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2872176**

54 Título: **Carboranilporfirinas para usar en el tratamiento de cáncer**

30 Prioridad:

12.07.2012 GB 201212409

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

31.07.2017

73 Titular/es:

**MorEx Development Partners LLP (100.0%)
21 Garlick Hill
London, Greater London EC4V 2AU, GB**

72 Inventor/es:

**BEATTIE, CHRISTOPHER;
WADSWORTH, ANNE y
RENNIE, JAMES**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 627 819 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).

DESCRIPCIÓN

Carboranilporfirinas para usar en el tratamiento de cáncer

5 La presente invención se refiere a los compuestos para el tratamiento de cáncer usando la radioterapia.

Muchos enfoques pueden tomarse en cuenta para el tratamiento de cáncer. un enfoque es el uso de radiosensibilizadores junto con la radioterapia. Este enfoque doble propósito aumenta la probabilidad del éxito de la terapia contra cáncer. Los radiosensibilizadores son compuestos que cuando se administran al paciente hacen que el tumor sea más sensible a la radioterapia o actúan como un imitador del oxígeno, de manera que aumentan los radicales libres disponibles a continuación de la radiación ionizante. Este último tipo de compuesto resulta en los mecanismos de reparación dentro de la célula siendo abrumadores y produciendo la muerte celular.

15 Los radiosensibilizadores implican la administración que demanda tiempo por un especialista, lo cual es caro para la institución médica que participa en el tratamiento. Los radiosensibilizadores se administran, generalmente, por vía intravenosa o por inyección en grandes volúmenes de fluido, lo que toma una cantidad significativa de tiempo para administrar y una dosis única puede implicar la administración durante más de un día. La naturaleza invasiva de la administración puede conducir a múltiples sitios de pinchazo que son riesgo de infección.

20 Más importante, es que la administración del radiosensibilizador es angustiante para el paciente. Sin embargo, para mantener niveles terapéuticamente efectivos dentro de los tumores, pueden administrarse diariamente radiosensibilizadores que aumenten la sensibilidad a la radiación. La irradiación diaria tiene lugar después. Algunos citotóxicos que se usan como radiosensibilizadores pueden administrarse menos frecuentemente, generalmente, una vez cada 3-4 días o al menos una vez a la semana (por ejemplo, Cisplatino).

25 En comparación con la administración del radiosensibilizador, la irradiación es una etapa relativamente sencilla. La irradiación frecuentemente tiene lugar durante cinco días y después el paciente tiene dos días de descanso antes de que se repita el ciclo hasta que se acabe el curso de tratamiento diseñado por el clínico del paciente. La duración del curso de tratamiento dependerá, entre otras cosas, del paciente, el tipo de cáncer y la etapa de cáncer.

30 El documento de patente US 2008/0131376 describe compuestos de porfirina que contienen carborano de baja toxicidad con grupos haluro, amina o nitro y los métodos y su uso, particularmente en la terapia de captura de neutrones boro (BNCT), la radioterapia de rayos X (XRT) y la terapia fotodinámica (PDT) para el tratamiento de tumores del cerebro, cabeza y cuello y tejido circundante. Se describe además, el uso de estos compuestos de porfirina que contienen carborano en los métodos de imagenología y/o diagnóstico del tumor tal como MRI, SPECT o PET.

35 Daryoush Shahbazi-Gahrouei y otros, "Synthesis y Application of New Gadolinium-Porphyrins as Potential MR Imaging Contrast Agents for Cancer Detection in Nude Mice" *Iranian Biomedical Journal* 5 (2 & 3), págs. 87-95 (abril y julio 2001) describe las estructuras de Gd-hematoporfirina y Gd-tetra-carboranilmetoxifenil-porfirina y observa su acumulación selectiva en los xenoinjertos de melanoma humano en ratones desnudos. El uso de estos compuestos se sugirió como una sonda doble para MRI y BNCT.

40 Kreimann y otros, "Biodistribution of a carborane-containing porphyrin as a targeting agent for Boron Neutron Capture Therapy of oral cancer in the hamster cheek pouch" *Archives of Oral Biology*, Vol.48, número 3, páginas 223-232, marzo 2003 describe el uso de CuTCPH, una tetrafenilporfirina lipofílica, que contiene carborano, en el modelo de cáncer oral del hámster y considera su biodistribución después de la administración peritoneal. Kreimann y otros además sugieren que este compuesto podría ser útil en BNCT.

45 El documento de patente WO 2007/050564 describe los compuestos tetrafenilporfirinas que contienen boro para su uso con BNCT de tumores, radioterapia de tumores y PDT de tumores.

50 El documento de patente US 2005/0287073 describe los compuestos tetrafenilporfirinas que contienen 5,10,15,20-carborano de baja toxicidad y los métodos para su uso particularmente en BNCT y PDT para el tratamiento de los tumores de cerebro, cabeza, cuello y tejido circundante. El documento de patente US 2005/0287073 además describe el uso de estos compuestos de tetrafenilporfirinas que contienen carborano en los métodos de imagenología y/o diagnóstico del tumor tales como MRI, SPECT y PET.

55 El documento de patente US 2008/0233047 describe los compuestos de 5,10,15,20-tetrafenilporfirina halogenados de baja toxicidad que contienen carborano y los métodos para su uso particularmente en BNCT y PDT para el tratamiento de tumores del cerebro, cabeza y cuello y tejido circundante. El documento de patente US 2008/0233047 además describe el uso de estos compuestos de tetrafenilporfirinas halogenadas que contienen carboranos en los métodos de imagenología y/o diagnóstico del tumor tales como MRI, SPECT y PET.

60 Otros antecedentes se describen en los siguientes documentos:
65 Miura y otros "Biodistribution y Toxicity of 2,4-Divinyl-nido-o-carboranyldeuteroporphyrin IX in mice" *Biochemical Pharmacology*, Vol.43, núm. 3, págs. 467-476, (1992).

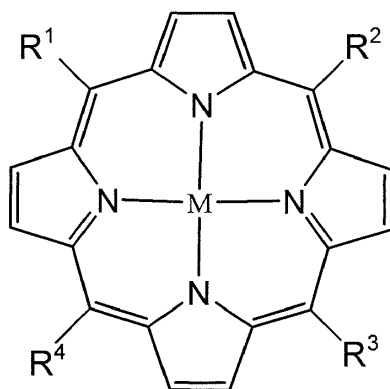
Miura y otros "Synthesis of a Nickel Tetracarboxylphenylporphyrin for Boron Neutron-Capture Therapy: Biodistribution and Toxicity in Tumour-Bearing Mice" *Int. J. Cancer*, **68**, págs. 114-119, (1996).

Miura y otros "Boron Neutron Capture Therapy of a Murine Mammary Carcinoma using a Lipophilic Carboranylphenylporphyrin" *Radiation Research*, **155**, págs. 603-610, (2001).

5 Miura y otros "Synthesis of copper octabromotetracarboxylphenylporphyrin for boron neutron capture therapy and its toxicity and biodistribution in tumour-bearing mice" *The British Journal of Radiology*, **77**, págs 573-580, (2004).

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos alternativos para la terapia de cáncer. Un objetivo de ciertas modalidades es proporcionar compuestos para la terapia mejorada, en donde el compuesto usado en el tratamiento de cáncer usando radioterapia extenderá el período de tiempo entre las administraciones de las dosis del compuesto.

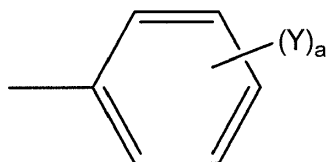
Consecuentemente, la presente invención usa un compuesto de la fórmula:



30 (1)

en donde:

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan a partir de un grupo electroceptor, -NO₂, -NH₂, halógeno y un sustituyente representado por la siguiente fórmula



(2);

45 en donde Y puede estar en posición orto, meta o para en los anillo fenilo y se selecciona de hidrógeno, hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo, arilalquilo; o

un hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo o un grupo arilalquilo sustituido con 1 a 4 grupos hidrofílicos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶, nitro, amido, ureido, carbamato, -SR⁷, -NR⁸R⁹ u óxido de polialquilenos; o un sustituyente representado por la fórmula (3)



(3);

siempre y cuando al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es el sustituyente representado por la fórmula (2) en donde Y representa la fórmula (3);

55 en donde:

X se selecciona de oxígeno o azufre;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan de hidrógeno y el hidrocarbilo C₁ a C₄;

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

60 r es 0 o un entero de 1 a 20;

a representa un entero de 1 a 4; y

se proporciona también que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es un grupo electroceptor, -NO₂, -NH₂ o halógeno; y M se selecciona de dos iones hidrógeno, un ión metálico monovalente simple, dos iones metálicos monovalentes, un ión metálico divalente, un ión metálico trivalente, un ión metálico tetravalente, un ión metálico pentavalente o un ión metálico hexavalente, en donde el complejo metálico de porfirina derivado de un ion metálico monovalente simple está balanceado de carga por un contra catión, y el complejo metálico de porfirina derivado de un ión metálico trivalente,

tetravalente, pentavalente o hexavalente está balanceado de carga por un número adecuado de contra aniones, dianiones o trianiones.

5 La invención proporciona el compuesto para usar en el tratamiento del cáncer mediante radioterapia por la frecuencia de administración de una dosis única del compuesto no más que una vez cada dos semanas.

10 La invención proporciona además un compuesto para usar en un método para tratar el cáncer, que comprende administrar una dosis efectiva del compuesto a un paciente y exponer a radiación al paciente, en donde una dosis única se administra en la frecuencia de no más que una vez cada dos semanas.

15 De conformidad con la presente invención se proporciona así, el compuesto identificado anteriormente, para usar en el tratamiento del cáncer mediante la radioterapia por la frecuencia de administración de una dosis única del compuesto de no más que una vez cada 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas o 12 semanas. Convenientemente, la dosis única se administra en la frecuencia de no más que una vez cada 3 a 9 semanas o en frecuencia de no más que una vez cada 5 a 8 semanas.

20 La administración de una dosis única de conformidad con un régimen de ese tipo es significativamente menos angustiante para el paciente, con reducción en el riesgo de infección para el paciente al no tener una dosis del compuesto suministrado frecuentemente, por ejemplo, diario o por ese estilo. Además, el tratamiento puede ser menos caro porque un especialista no tiene que estar disponible para administrar el compuesto diariamente.

25 La dosis única puede suministrarse en un número pequeño de dosis parciales, para la conveniencia de lograr la administración balanceada de la dosis en contra de la inconveniencia para el paciente de recibir por ejemplo, una gran cantidad de volumen de inyección en un tiempo o de recibir una dosis con efectos secundarios potenciales en un tiempo. Las dosis parciales individuales pueden separarse en el tiempo, pero se consideran como una dosis única.

Cuanto menos frecuentemente se administra el compuesto al paciente, más beneficios se brindan potencialmente para el paciente y la institución que proporciona el tratamiento.

30 De conformidad con la presente invención se proporciona además el compuesto antes mencionado para usar en el tratamiento de cáncer mediante la radioterapia de manera que una dosis única del compuesto se administra durante el curso completo del tratamiento.

35 Preferentemente, el curso completo del tratamiento es el período determinado por el clínico para que sea un período de tiempo adecuado para tratar el cáncer y/o el máximo periodo de tratamiento que el paciente puede mantener el tratamiento en un periodo prolongado. Por ejemplo, el curso completo del tratamiento puede tomar al menos una semana, o al menos 2 semanas y puede tomar hasta 16 semanas, por ejemplo de 1 a 16 semanas, de 3 a 12 semanas, de 4 a 9 semanas o de 5 a 8 semanas.

40 Una dosis única durante el curso completo del tratamiento mejorará significativamente la calidad de vida del paciente, que no tendrá que soportar la administración repetida del compuesto durante el tratamiento. Además, los beneficios de costo para la institución médica serán significativos, ya que un especialista no tendrá que estar disponible para administrar el medicamento de manera más regular.

45 De conformidad con un aspecto adicional de la invención, el compuesto antes mencionado es para usar en el tratamiento de cáncer mediante la radioterapia de manera que una cantidad terapéuticamente efectiva de agente activo se retiene en el tejido tumoral después de la administración de una dosis única del compuesto durante un periodo clínicamente relevante que permita un curso de radioterapia durante el período clínicamente relevante.

50 Se ha encontrado que el compuesto de la presente invención tiene una vida media significativa en el tumor de manera que el agente activo (que puede ser el compuesto o un metabolito activo o derivado de este) se mantiene a un nivel terapéuticamente efectivo durante un período de tiempo prolongado y clínicamente relevante. Esto permite que se administre al paciente con el compuesto sobre una base menos frecuente que lo sugerido por la técnica conocida.

55 Preferentemente, el periodo clínicamente relevante es cualquier período durante el cual la radioterapia todavía puede administrarse al paciente o necesita administrarse al paciente para tratar el cáncer. Preferentemente, el periodo clínicamente relevante será al menos una semana, o al menos 2 semanas y puede tomar hasta 16 semanas, por ejemplo, entre 1 y 16 semanas, 3 y 12 semanas, 4 y 9 semanas o 5 y 8 semanas.

60 La presente invención es útil en modalidades para el tratamiento del cáncer de cerebro, cabeza y/o cuello. En las pruebas llevadas a cabo en modelos animales, los compuestos de la invención han mostrado una eficacia aceptable en el tratamiento del carcinoma de células escamosas y de adenocarcinoma. Se conoce que los cánceres de cerebro, cabeza y/o cuello son particularmente receptivos a la radioterapia. En la presente invención, la radioterapia se proporciona mediante rayos X y el compuesto es para usar como un sensibilizador de rayos X. Sin embargo, se describen en la presente descripción otras formas de radioterapia, por ejemplo, radioterapia estereotáctica, terapia de haz de neutrones, terapia de haz de protones, radioterapia de intensidad modulada, radioterapia conformada en 3D.

- 5 La dosis de radiación se selecciona para que sea efectiva en el tratamiento. Las dosis son típicamente 20 Gy o más, 30 Gy o más, de 20 a 80 Gy, 30 a 70 Gy, 20 a 50 Gy o 50 a 80 Gy. En el uso clínico típico, la dosis puede administrarse como dosis repetidas aproximadamente similares, diariamente durante un período de semanas, acumulando una dosis total durante todo el período. Por ejemplo, en un tratamiento de un paciente humano, se administra una dosis de 2 Gy todos los días, cinco días a la semana (no los fines de semana) durante siete semanas, suministrando una dosis total acumulada de 70 Gy. En la prueba de la invención en modelos animales, usando dosis únicas, los compuestos de la invención mostraron eficacia en las dosis de 25 Gy y 32 Gy.
- 10 La dosis única del compuesto (que puede mencionarse como subdosis múltiples) puede estar entre 2 y 50 mg de compuesto/kg de paciente, entre 3 y 36 mg de compuesto/kg de paciente, o entre 6 y 24 mg de compuesto/kg de paciente. En un ejemplo que se investiga, la dosis única es de aproximadamente 12 mg de compuesto/kg de paciente.
- 15 La dosis única se administra generalmente poco antes de que comience la irradiación. Así, la irradiación puede comenzar dentro del primer al cuarto día de administrar la dosis, o dentro del primer y segundo día. La dosis necesaria para cada curso de radiación puede tener efectos adversos o eventos asociados con la dosificación al mismo tiempo, lo cual puede ser desagradable para el paciente y, por lo tanto, la administración de la dosis única puede dividirse en dos o más sesiones. El tratamiento generalmente comienza después de que se haya recibido toda la dosis única.
- 20 El compuesto de la presente invención se acumula en el tejido que se irradia durante un período de tiempo después de la administración. Opcionalmente, el inicio de la radioterapia se retrasa durante un corto período de tiempo para permitir esta acumulación y para permitir la depuración de la sangre. Preferentemente, el período de tiempo corto es entre 1 y 7 días, con mayor preferencia, 2 a 3 días. Como la invención se proporciona para la administración de una dosis única del compuesto que permanece activo durante un periodo de tiempo extendido como se describe, generalmente, existe poco inconveniente en un retraso adicional, antes de que se inicie la irradiación.
- 25 Los métodos y medios de administración conocidos generalmente, son adecuados, por ejemplo, la dosis única puede administrarse mediante inyección o infusión sistémica. La dosis única se administra convenientemente en un portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 En una modalidad adicional, el compuesto es para usar en el tratamiento del cáncer mediante radioterapia, caracterizado porque se administra una dosis única del compuesto durante todo el curso del tratamiento.
- 35 La invención proporciona además, un compuesto para usar en un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar el compuesto e irradiar al paciente, caracterizado porque se administra una dosis única del compuesto durante el curso completo del tratamiento que comprende irradiación repetida del paciente.
- 40 Aún en una modalidad adicional, el compuesto es para usar en el tratamiento del cáncer mediante radioterapia, caracterizado porque una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto sensibilizante a rayos X se retiene en el tejido tumoral después de la administración de una dosis única del compuesto durante un período clínicamente relevante para permitir un curso de radioterapia durante el período clínicamente relevante.
- 45 La invención proporciona además, un compuesto para usar en un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar el compuesto e irradiar al paciente, caracterizado porque una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto sensibilizante a rayos X se retiene en el tejido tumoral después de la administración de una dosis única del compuesto durante un período clínicamente relevante para permitir un curso de radioterapia durante el periodo clínicamente relevante, en donde el curso de la terapia de rayos X comprende una irradiación repetida del paciente.
- 50 Las porfirinas no sólo son útiles en el tratamiento de tumores, sino que además son útiles en la visualización y diagnóstico de los tumores. una molécula de porfirina tiene la ventaja de tener la capacidad de quelar iones metálicos en su interior. Tales porfirinas queladas pueden funcionar adicionalmente como herramientas de visualización para monitorear en tiempo real la concentración de porfirina y/o agentes de diagnóstico. Por ejemplo, cuando se quelatan a iones metálicos paramagnéticos, las porfirinas pueden funcionar como agentes de contraste en la imagenología de resonancia magnética (MRI), y cuando se quelatan a iones metálicos radioactivos, las porfirinas pueden funcionar como
- 55 agentes de imagenología para la tomografía computarizada de emisión de fotones únicos (SPECT) o tomografía de emisión de positrones (PET).
- 60 Como consecuencia, la invención proporciona además el compuesto como se define en la presente descripción para su uso en la imagenología de un tumor mediante la administración de una dosis única sin más frecuencias que una vez cada dos semanas. La invención proporciona además un método de imagenología de un tumor de un paciente, que comprende administrar una dosis efectiva del compuesto a un paciente y tomar las imágenes del tumor, en donde se administra una dosis única sin más frecuencias que una vez cada dos semanas. Así, se proporciona el compuesto anteriormente identificado para su uso en la imagenología de un tumor, por ejemplo, cáncer, mediante la administración de una dosis única del compuesto sin más frecuencias que una vez cada 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas o 12 semanas. De manera adecuada, la dosis única se administra sin más frecuencias que una vez cada 3 a 9 semanas o 5 a 8 semanas.
- 65

Específicamente, puede administrarse una dosis única y después tomar múltiples imágenes llevadas a cabo en días diferentes durante un periodo extendido basado en esa dosis única del agente de imagenología.

5 Ventajosamente, en estas modalidades de obtención de imágenes imagenología de la invención, se pueden tomar imágenes repetidas y/o frecuentes sin necesidad de dosis repetidas de un agente de contraste u otro agente de obtención de imágenes. En cierta situación clínica, por ejemplo, en los ensayos, los escáneres tienen que realizarse con alta frecuencia, y esto se facilita mientras que se evita la angustia de la dosificación repetida con el agente de imagenología.

10 Los compuestos de la invención son preferentemente radiosensibilizadores que cuando se administran al paciente hacen que el tumor sea más sensible a la radioterapia.

15 En todos los aspectos de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula general (1). En modalidades, al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es un halógeno. El halógeno puede seleccionarse de cloro, flúor, bromo y yodo, y es preferentemente bromo.

20 Al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ puede seleccionarse de -NO₂ y Fórmula (2). En ciertas modalidades de la invención, al menos dos de R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan de -NO₂ y fórmula (2). Por ejemplo, dos de R¹, R², R³ y R⁴ pueden ser -NO₂ y dos de R¹, R², R³ y R⁴ pueden ser de Fórmula (2) o dos de R¹, R², R³ y R⁴ son un halógeno.

En modalidades particulares, R¹ y R³ son NO₂ y R² y R⁴ son Fórmula (2).

En modalidades de la invención, R¹ y R³ están en las posiciones *trans*.

25 Y es adecuadamente un hidrocarbilo. El hidrocarbilo puede ser un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono que incluyen, opcionalmente, hasta tres enlaces dobles o triples. Preferentemente, el grupo hidrocarbilo se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, n-pentilo, dodecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo.

30 El grupo hidrocarbilo puede estar no sustituido o sustituido con tantos grupos hidrofílicos que el grupo hidrocarbilo puede tolerar, preferentemente entre 1 y 4. Preferentemente, el grupo hidrofílico se selecciona entre hidroxilo, alcoxi, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶, nitro, amido, ureido, carbamato, -SR⁷, -NR⁸R⁹ y óxido de polialquileo. Preferentemente, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno y grupos hidrocarbilo como se definió anteriormente, excepto que los grupos hidrocarbilo para R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

35 Los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo pueden sustituirse además, con 1 a 4 heteroátomos. En la presente descripción, los heteroátomos son O, S, N o NR¹⁰. R¹⁰ se selecciona de hidrógeno y grupos hidrocarbilo como se definió anteriormente. Los heteroátomos generalmente, no son adyacentes y se separan preferentemente entre sí por al menos un átomo de carbono. Preferentemente, no existe más de un heteroátomo para cada dos átomos de carbono.

40 Y puede ser un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático. Preferentemente, el anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4, 5, 6, 7 o de 8 miembros. El anillo puede estar saturado o puede contener tantos enlaces insaturados (es decir, dobles o triples) como un anillo carbocíclico pueda tolerar.

45 El anillo carbocíclico saturado puede seleccionarse de anillos de ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclopentano. Preferentemente, el anillo carbocíclico insaturado se selecciona de los anillos de ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno y 1,3-cicloheptadieno.

50 Preferentemente, Y es un anillo heterocíclico. Preferentemente, el anillo heterocíclico comprende tantos heteroátomos, es decir O, S, N o NR¹⁰, como el heteroátomo pueda tolerar, por ejemplos de 1 a 4. Preferentemente, el anillo heterocíclico no aromático saturado e insaturado se selecciona entre los anillos de pirrolidinilo, piperidina, piperazina, tetrahidrofurano, furano, tiofeno, 1,3-oxazolidina, imidazol y pirrol. Preferentemente, el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con hidrocarbilo como se definió anteriormente, o con 1 a 4 grupos hidrofílicos, como también se definió anteriormente.

55 Y puede ser un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático. Preferentemente, el anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático puede ser un anillo bicíclico. Preferentemente, el anillo carbocíclico se selecciona de biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.3.0]octano y biciclo[4.3.0]non-3-eno. Preferentemente, el anillo heterocíclico no aromático se selecciona entre 1,4 azabiciclo[2.2.2]octano y 2-azabiciclo[3.1.1]heptano.

60 Y puede ser un grupo arilo. Preferentemente, el grupo arilo puede ser un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático. un anillo carbocíclico aromático es preferentemente fenilo. El anillo arilo puede sustituirse opcionalmente con hidrocarbilo como se definió anteriormente para producir grupos alquilarilo o arilalquilo. Preferentemente, el grupo arilo, alquilarilo y arilalquilo pueden sustituirse con 1 a 4 grupos hidrofílicos, como se definió anteriormente.

- Y puede ser un anillo heterocíclico aromático. Preferentemente, el anillo heterocíclico aromático comprende de 1 a 4 heteroátomos, es decir, O, S, N o NR¹⁰. Preferentemente, el anillo es típicamente de 5, 6 o 7 miembros. Preferentemente, el anillo heterocíclico aromático se selecciona de los anillos de tiofeno, piridina, oxazol, tiazol, oxazina y pirazina. El anillo heterocíclico aromático puede sustituirse con 1 a 4 grupos hidrófilos, como se definió anteriormente.
- 5 Preferentemente, cualquiera de los anillos anteriores puede además fusionarse con 1 a 3 anillos adicionales de arilo de 5, 6 o 7 miembros. Preferentemente, los anillos fusionados se seleccionan de anillos de naftaleno, antraceno, fenantreno, trifenileno, criseno, indolina, quinolina y tetraazanaftaleno (pteridina).
- 10 Y puede ser un grupo alcoxi. Preferentemente, el grupo alcoxi contiene una porción hidrocarbilo como se definió anteriormente. Preferentemente, los grupos alcoxi se seleccionan de metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, t-butoxi y dodeciloxi.
- 15 Y puede ser un óxido de polialquileo. Preferentemente, el óxido de polialquileo se define de conformidad con la fórmula $-(CH_2)_d-O-[(CH_2)_e-O-]_x-[(CH_2)_f-O-]_y-(CH_2)_g-OR'$, en donde, independientemente, d es 0, o un entero de 1 a 10, e es 0, o un entero de 1 a 10, f es 1 a 10, g es 1 a 10, x y la y son cada uno independientemente 1 o 0 y R' es o bien H o un grupo hidrocarbilo como se definió anteriormente, se proporciona que cuando e es 0, entonces x es 0; cuando f es 0, entonces y es 0; cuando e no es 0, entonces x es 1; y cuando f no es 0, entonces y es 1. Preferentemente, el óxido de polialquileo es el óxido de polietileno. El óxido de polietileno se define de conformidad con la fórmula $-(CH_2)_d-O-[(CH_2)_e-O-]_x-[(CH_2)_f-O-]_y-(CH_2)_g-OR'$, en donde, independientemente, d es 0 ó 2, e es 0 ó 2, f es 0 ó 2, g es 2, x y la y son cada uno independientemente 1 ó 0 y R' es H o un grupo etilo, se proporciona que cuando e es 0, entonces x es 0; cuando f es 0, entonces y es 0; cuando e no es 0, entonces x es 1; Y cuando f no es 0, entonces y es 1.
- 20 En modalidades preferidas de la invención, Y está en la posición meta.
- 25 M puede ser un ión monovalente y puede seleccionarse de Li⁺¹, Na⁺¹, K⁺¹, Cu⁺¹, Ag⁺¹, Au⁺¹ y Tl⁺¹. Preferentemente M es cobre. Cuando M es un ión metálico monovalente único, el anión del complejo metálico de porfirina resultante está balanceado en carga por un contra-catión. Preferentemente, el contra-catión se selecciona de cualquiera de los iones metálicos monovalentes anteriores, y cationes de amonio y fosfonio. Preferentemente, el contra-catión se selecciona de tetrametilamonio, tetrabutilamonio, tetrafenilamonio, tetrametilfosfonio, tetrabutilfosfonio y tetrafenilfosfonio. El contra-catión puede o bien unirse o asociarse de alguna forma con el complejo metálico de porfirina.
- 30 M puede ser un ión metálico divalente. Preferentemente, el ión metálico divalente se selecciona de V⁺², Mn⁺², Fe⁺², Ru⁺², Co⁺², Ni⁺², Cu⁺², Pd⁺², Pt⁺², Zn⁺², Ca⁺², Mg⁺², Sr⁺² y Ba⁺².
- 35 M puede ser un ión metálico trivalente. Preferentemente, el ión metálico trivalente se selecciona de Gd⁺³, Y⁺³, In⁺³, Cr⁺³, Ga⁺³, Al⁺³, Eu⁺³ y Dy⁺³.
- 40 M puede ser también, un ion metálico tetravalente. Preferentemente, el ión metálico tetravalente se selecciona de Tc⁺⁴, Ge⁺⁴, Sn⁺⁴ y Pt⁺⁴.
- M puede ser un ión metálico pentavalente. Preferentemente, el ión metálico pentavalente es Tc⁺⁵.
- 45 M puede ser también, un ión metálico hexavalente. Preferentemente, el ión metálico hexavalente se selecciona de W⁺⁶, Tc⁺⁶ y Mo⁺⁶.
- Preferentemente, M es un ión metálico divalente o trivalente.
- 50 Preferentemente, el catión del complejo metálico de porfirina resultante está balanceado de carga por un número apropiado de contra aniones, que pueden ser monoaniones, dianiones o trianiones. Preferentemente, un catión del complejo metálico de porfirina derivado de un ión metálico trivalente puede balancearse de carga con un único contra-monoanión, y tal complejo derivado de un ión metálico tetravalente puede, preferentemente, estar balanceado de carga por un único contra-dianión o dos contra-monoaniones, y así sucesivamente.
- 55 Los contra monoaniones adecuados incluyen cloruro, perclorato, sulfato, nitrato y tetrafluoroborato. Preferentemente, el contra dianión se selecciona de óxido, sulfuro o un compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente. El compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente puede ser un compuesto de porfirina de la presente invención con la condición de que M está ausente. Preferentemente, el contra-trianión es fosfato.
- 60 El contra monoanión, dianión o trianión puede ya sea unirse o asociarse de alguna forma con un compuesto de porfirina que contiene carborano de la presente invención. Preferentemente, el compuesto de porfirina que contiene carborano puede unirse o asociarse también, con moléculas cargadas neutralmente, tales como moléculas de solvatación, por ejemplo, agua, acetonitrilo, metanol, y así sucesivamente.
- 65 M puede ser un ion metálico radiactivo que puede ser capturado la imagen por tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) o por tomografía de emisión de positrones (PET). Algunos ejemplos de metales

radiactivos adecuados para la SPECT son ^{67}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , y los de PET incluyen ^{64}Cu , ^{55}Co . Preferentemente, M es un metal radioactivo útil como radiofármaco para la terapia. Algunos ejemplos de metales radioactivos adecuados para terapia de ese tipo incluyen ^{90}Y , ^{188}Re y ^{67}Cu .

5 M es adecuadamente un ion metálico paramagnético detectable mediante la imagenología de resonancia magnética (MRI). Preferentemente, el ión metálico paramagnético se selecciona entre Mn, Fe, Co y Gd.

Preferentemente R_{10} y R_{11} son hidrógenos.

10 Preferentemente r es 1 a 10, con mayor preferencia 1 a 6, con máxima preferencia 1.

Preferentemente a es 2 o 1, con mayor preferencia 1.

15 Z preferentemente se selecciona de los carboranos- $\text{C}_2\text{HB}_9\text{H}_{10}$ o $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$, en donde $-\text{C}_2\text{HB}_9\text{H}_{10}$ es *nido orto*-, meta- o para-carborano, y $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$ es *closo orto*-, meta- o para-carborano. Z puede comprender 2 átomos de carbono y 10 átomos de boro dentro de una estructura de jaula.

20 En una modalidad particular, dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son sustituyentes representados por la fórmula (2); a es 1; Y es representado por $-\text{X}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_r-\text{Z}$; R^{10} y R^{11} son H; r es 1; Z es $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$; los sustituyentes $-\text{X}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_r-\text{Z}$ están en las posiciones meta de los anillos fenilo; las dos R^1 - R^4 que no están representadas por fórmula (2) son $-\text{NO}_2$ o $-\text{Br}$; y los sustituyentes representados por la fórmula (2) están en la conformación *cis* en el anillo porfirina.

25 En otra modalidad particular, dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son sustituyentes representados por la fórmula (2); a es 1; Y es representado por $-\text{X}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_r-\text{Z}$; R^{10} y R^{11} son H; r es 1; Z es $-\text{C}_2\text{HB}_{10}\text{H}_{10}$; los sustituyentes $-\text{X}-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_r-\text{Z}$ están en las posiciones meta de los anillos fenilo; las dos R^1 - R^4 que no están representadas por fórmula (2) son $-\text{NO}_2$ o $-\text{Br}$; y los sustituyentes que se representan por la fórmula (2) están en la conformación *trans* en el anillo porfirina.

30 Cuando el compuesto de porfirina requiere un contra-dianión, el contra-dianión puede ser un compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente. El compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente puede ser un compuesto de porfirina que contiene carborano de la presente invención, con la condición de que M está ausente.

En una modalidad específica, descrita detalladamente más abajo, el compuesto es meso-5, 15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre (= "MTL005").

35 Durante su uso, se ha encontrado que las porfirinas de la presente invención que contienen boro se acumulan selectivamente en los neoplasmas en concentraciones más altas y con proporciones de boro en tumor con respecto a cerebro normal y a la sangre superiores a otros compuestos que contienen boro utilizados clínicamente.

40 Además, los compuestos de porfirina de la presente invención se han ensayado *in vivo* y se ha encontrado que no son tóxicos a dosis teóricamente terapéuticas efectivas. La mayor selectividad y menor toxicidad de las porfirinas que contienen carborano de la presente invención permiten la destrucción selectiva del tejido tumoral con una interrupción mínima de los tejidos normales y la función del tejido cuando se irradian.

45 Otra ventaja de las porfirinas que contienen carborano de la presente invención es su polaridad aumentada, impartida a través de grupos polares NO_2 , NH_2 y halógeno. La mayor polaridad de tales grupos produce compuestos de porfirina menos lipófilos, lo que puede provocar una reducción de la cantidad de un co-disolvente emulsionante durante la administración. Por lo tanto, la microlocalización dentro de la célula tumoral puede mejorarse produciendo un mayor efecto biológico relativo.

50 Además, cuando la X de las porfirinas es oxígeno, los enlaces éter en las porfirinas que contienen carborano de la presente invención son más polares que los enlaces carbono-carbono y por lo tanto, proporcionan una reducción adicional en la lipofiliidad. Al mismo tiempo, los enlaces éter poseen casi la misma resistencia a la hidrólisis y otras formas de ataque químico como un enlace carbono-carbono.

55 En un ejemplo específico de la invención, que se describe con más detalle más abajo, se administra un compuesto de la invención en una dosis única y más adelante, se encuentran cantidades terapéuticamente eficaces de sensibilizadores de rayos X que permanecen en el tejido tumoral después de largos períodos de tiempo sin la readministración del compuesto. Por lo tanto, una dosis única del compuesto puede usarse junto con irradiación repetida. La variación de la cantidad de la dosis única permite la variación en el tiempo entre la primera dosis única y las dosis únicas adicionales (si las hay). Por lo tanto, la invención es adecuada para el tratamiento del cáncer con una dosis única de compuesto e irradiación repetida o intervalos prolongados entre dosis únicas, nuevamente con irradiación repetida, y es especialmente adecuada para terapia de cáncer humano.

65 En la prueba de la invención, los inventores administraron también con éxito el agente activo mediante una ruta intratumoral. Cuando el compuesto se administró usando tal método, se observó posteriormente que el agente activo entró y se absorbió por el tejido tumoral.

Los ejemplos de la presente invención se describirán ahora con referencia a las siguientes figuras, en las que:

La Figura 1 muestra las concentraciones de boro en hígado y tumor de los ratones irradiados con rayos X 32 Gy en el momento de la eutanasia;

La Figura 2 muestra un gráfico de Kaplan-Meier de carcinomas de células escamosas SCCVII implantados en los muslos de ratones C3H tratados sólo con rayos X (32 Gy) o con 150 mg/kg de MTL005 inyectado un día antes de las irradiaciones. Los ratones se sacrificaron cuando el volumen del tumor alcanzó 500 mm³; y

La Figura 3 muestra los volúmenes tumorales promedio normalizados a lo largo del tiempo después de la irradiación.

Ejemplo 1

Las formulaciones que contienen un compuesto de la invención se prepararon con los siguientes componentes y son como se muestra en la Tabla 1 más abajo:

Tabla 1

Formulación	Concentración de MTL-005	Disolvente (% v/v de volumen total de vehículo)	Co-disolvente (% v/v de volumen total de vehículo)
1	50 mg/ml	DMA (80%)	Polisorbato 20 (20%)
2	50 mg/ml	DMA (80%)	Solutol HS15 (20%)
3	50 mg/ml	DMA (80%)	Macrogol 300 (20%)
4	50 mg/ml	DMA (80%)	Tetraglicol (20%)
5	50 mg/ml	DMA (60%)	Tetraglicol (40%)
6	50 mg/ml	DMA (80%)	Polisorbato 20 (10%) & Macrogol 300 (10%)
7	50 mg/ml	DMA (80%)	Polisorbato 20 (10%) & propilenglicol (10%)
8	50 mg/ml	DMA (80%)	Polisorbato 20 (10%) & Tetraglicol (10%)
9	50 mg/ml	DMA (80%)	Solutol HS15 (10%) & Macrogol 300 (10%)
10	50 mg/ml	DMA (80%)	Solutol HS15 (10%) & Tetraglicol (10%)
11	75 mg/ml	DMA (90%)	Solutol HS15 (10%)
12	75 mg/ml	DMA (80%)	Solutol HS15 (20%)
13	75 mg/ml	DMA (70%)	Solutol HS15 (30%)
14	75 mg/ml	DMA (70%)	Solutol HS15 (20%) & Macrogol 300 (10%)
15	50 mg/ml	DMA (70%)	Solutol HS15 (30%)
16	50 mg/ml	DMA (70%)	Solutol HS15 (20%) & Macrogol 300 (10%)

Ejemplo 2

Modelo animal del tumor

Se cultivaron las células de carcinoma de células escamosas SCCVII en D-MEM enriquecido con suero bovino fetal al 10%, penicilina/estreptomomicina al 1% y L-glutamina al 1%. Sólo se usaron los pasajes 1-3 para iniciar tumores. Las células (2×10^5 en 0,05 mL de medio) se implantaron después por vía subcutánea en los muslos izquierdos de ratones hembra C3H de 20-25 g (Charles River Laboratories, Wilmington, MA).

Formulación CRM al 9%

MTL005 suministrado por Cambridge Major Laboratory (lote CS08-119A y ensayado con un 98% de pureza por % de área) se usó para preparar tres lotes de 15 mL de formulaciones (MX4-33) de ~3 mg/mL. La concentración final

ensayada por HPLC fue de 2,80 mg/mL demeso-5, 15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre (MTL005) con 97% de pureza por HPLC.

Análisis de Boro y MTL005

5

Para determinar las concentraciones de boro en tejidos de ratones individuales se usó la espectroscopía de emisión atómica de plasma de corriente continua [DCP-AES] (ARL/Fisons Modelo SS-7) (límite de detección: 0,1 µg B/mL). Las muestras (50-130 mg) se digirieron a 60°C con ácido sulfúrico:ácido nítrico (1:1). Se añadieron tritón X-100 y agua para dar concentraciones finales de ~50 mg tejido/mL, ácido total al 15% v/v y tritón X-100 al 5% v/v. El patrón de referencia para MTL005 se ensayó usando espectroscopía de gamma rápida en el Instituto de Tecnología de Massachusetts con el sistema reactor de activación neutrónica gamma rápida. Las concentraciones de MTL005 en el tumor EMT-6 y los tejidos normales pueden calcularse a partir de la concentración de boro de la porfirina (22,5% de boro). Se sabe que los enlaces éter entre las jaulas de porfirina y carborano permanecen intactos *in vivo*.

10

15 Concentración de porfirina/Formulación/Lote

2,80 mg/mL de MTL005/CRM Lote MX4-33 al 9%.

20 Protocolo de administración y dosis totales

20

Se administró una dosis total de 150 mg/kg de MTL005 a los ratones usando tres inyecciones intraperitoneales (i. P.) durante un período de 8 horas a intervalos de 4 horas usando 0,018 mL/gbw para cada inyección. Debido al gran número de animales a dosificar e irradiar, fue necesario dividir los animales en dos grupos de igual tamaño: Grupos A y B. Los animales de cada grupo A se inyectaron al día 7 después de la implantación del tumor, mientras que los animales de cada grupo B se inyectaron el día 8 después de la implantación del tumor. un grupo de cinco ratones, a los que se le suministró MTL005, se sacrificó mediante eutanasia en el momento de la irradiación (24 horas de depuración) para datos de biodistribución de boro en el tumor, la sangre, el hígado, el bazo, el cerebro y la piel. El hígado y el tumor de los ratones irradiados que recibieron MTL-005, se ensayaron también para la concentración de boro en el momento de la eutanasia.

25

30

Irradiaciones

La irradiación se llevó a cabo 1 día después de la inyección final de MTL005.

35

Los animales del Grupo A se irradiaron 8 días, y los del Grupo B se irradiaron 9 días después de la implantación del tumor. Se anestesiaron los ratones (pentobarbital sódico ~60 µg/g por vía intraperitoneal) y se colocaron para irradiación con la pierna portadora del tumor extendida a través de un puerto de irradiación colimada de 2 cm de diámetro. Los tumores se irradiaron usando una fracción de dosis única de 32 Gy a una tasa de dosis de 2,0 Gy/min utilizando un dispositivo Philips RT-100, que funciona a 100 kVp y 8 mA.

40

Los tumores se midieron 2-3 veces por semana y los ratones se sacrificaron humanamente cuando el volumen tumoral calculado ($x^2y/2$, donde x es la dimensión superficial más corta) superó los 500 mm³.

45 Dosimetría

45

La dosimetría para la irradiación con rayos X se llevó a cabo usando una cámara de ionización de dedal que aplica el código de práctica 1996 IPEB.

50 Biodistribución

50

La Tabla 2 muestra las concentraciones de boro en diversos tejidos de los ratones (media ± DE en µg/g en diversos tejidos de ratones a los que se les administró 150 mg/kg de MTL005 en CRM al 9%, 1 día después de una serie de 3 inyecciones intraperitoneales (n = 5).

55

Las concentraciones de boro en los hígados de ratones que recibieron MTL005 se encontraron en el intervalo de 135-207 µg/g (40-62 días después de la irradiación) como se indicó en la Figura 1. Se esperaba que el boro en el tumor disminuyera más rápidamente con el tiempo. Parece que existe una concentración constante de boro tumoral de 9-22 µg/g en el grupo durante el período de tiempo.No hubo indicios de que la mayor supervivencia se correlacionara con mayores valores de boro tumoral.

60

65

Tabla 2.

Tejido	Concentración de boro (µg/g) de MXS020
Tumor SCCVII	83,3 ± 17,4
Sangre	45,4 ± 12,2
Cerebro	0,8 ± 0,4
Piel (pinna)	10,3 ± 2,4
Hígado	263 ± 32
Bazo	100 ± 18

Radioterapia.

La Figura 2, muestra un mayor control del tumor usando MTL-005 que solo con rayos X.No sólo hubo más tumores controlados, sino que el número de ratones sobrevivientes fue mayor también. una prueba no paramétrica de Wilcoxon de dos muestras de los grupos a los 30 y 62 días mostró que hubo una diferencia significativa (p=0,09) entre los grupos a los 62 días.

Tabla 3.Resultados de los grupos irradiados y control en el tumor SCCVII.

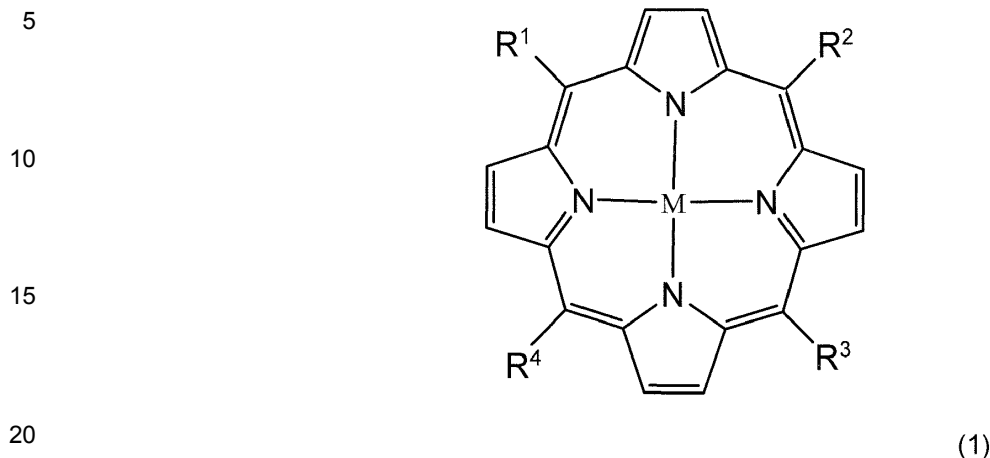
	Solo 32 Gy	MTL005 + 32 Gy	Controles sin tratar
Ratones totales	12	11*	9
Tumores controlados**	3	6	0
Ratones vivos a los 62 días con tumores observables	1	2	0
% control de tumor	25	54.5	0

*Se omitió un ratón de este estudio debido al daño en las patas y se sacrificó mediante eutanasia al día 48, pero no se observó ningún tumor en este momento.

El número de tumores controlados se duplicó en presencia de MTL-005 en comparación con la radiación sola a 32 Gy. Además, aún existe una concentración significativa de sensibilizador activo en el tumor durante días, semanas y meses después de la administración única del compuesto.

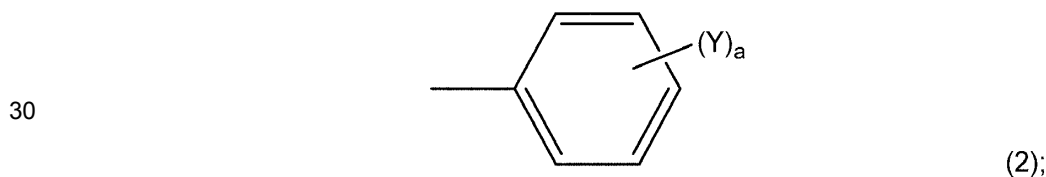
Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula:

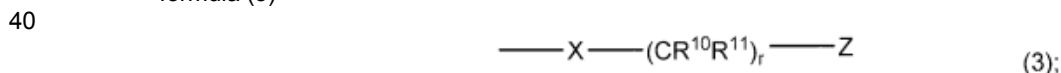


en donde:

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan de un grupo electroceptor, -NO₂, -NH₂, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula



35 en donde Y puede estar en la posición orto, meta o para en los anillos fenilo, y se selecciona de hidrógeno, hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo, arilalquilo; o un grupo hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo o un arilalquilo sustituido con 1 a 4 grupos hidrofílicos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶, nitro, amido, ureido, carbamato, -SR⁷, -NR⁸R⁹ u óxido de polialquileno; o se proporciona un sustituyente representado por la fórmula (3)



45 siempre y cuando al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es el sustituyente representado por la fórmula (2) en donde Y representa la fórmula (3);

en donde:

X se selecciona de oxígeno o azufre;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan entre hidrógeno y hidrocarbilo de C₁ a C₄;

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

r es 0 o un entero de 1 a 20;

a representa un entero de 1 a 4; y

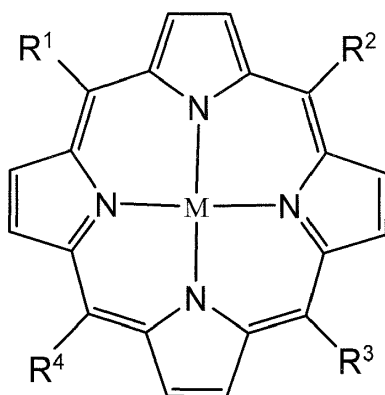
se proporciona también que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es un grupo electroceptor, -NO₂, -NH₂ o halógeno; y

55 M se selecciona de dos iones hidrógeno, un ión metálico monovalente simple, dos iones metálicos monovalentes, un ión metálico divalente, un ión metálico trivalente, un ión metálico tetravalente, un ión metálico pentavalente o un ión metálico hexavalente, en donde el complejo metálico de porfirina derivado de un ion metálico monovalente simple está balanceado de carga por un contra catión, y el complejo metálico de porfirina derivado de un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente o hexavalente está balanceado de carga por un número adecuado de contra aniones, dianiones o trianiones para uso en el tratamiento del cáncer mediante radioterapia por la administración de una dosis única del compuesto con una frecuencia no mayor de una vez cada dos semanas.

60

65 2. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde la dosis única se administra con una frecuencia no mayor de una vez cada 3 a 12 semanas, no más de una vez cada 4 a 9 semanas, o no más de una vez cada 5 a 8 semanas.

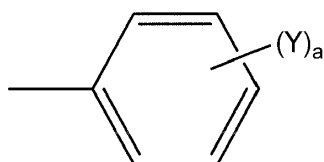
3. Un compuesto de la fórmula:



(1)

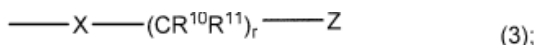
en donde:

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan de un grupo electroaceptor, -NO₂, -NH₂, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula



(2);

en donde Y puede estar en la posición orto, meta o para en los anillos fenilo, y se selecciona de hidrógeno, hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo, arilalquilo; o un hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo o un grupo arilalquilo sustituido con 1 a 4 grupos hidrofílicos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶, nitro, amido, ureido, carbamato, -SR⁷, -NR⁸R⁹ u óxido de polialquilenos; o un sustituyente representado por la fórmula (3)



siempre y cuando al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es el sustituyente representado por la fórmula (2) en donde Y representa la fórmula (3);

en donde:

X se selecciona de oxígeno o azufre;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan entre hidrógeno y hidrocarbilo de C₁ a C₄;

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

r es 0 o un entero de 1 a 20;

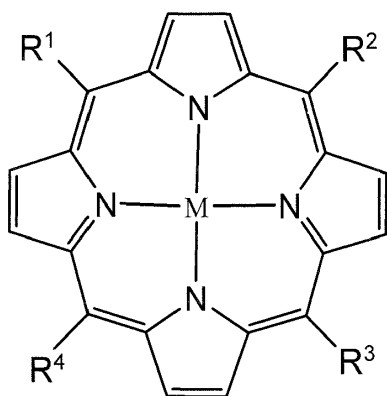
a representa un entero de 1 a 4; y

se proporciona también que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es un grupo electroaceptor, -NO₂, -NH₂ o halógeno; y

M se selecciona de dos iones hidrógeno, un ión metálico monovalente simple, dos iones metálicos monovalentes, un ión metálico divalente, un ión metálico trivalente, un ión metálico tetravalente, un ión metálico pentavalente o un ión metálico hexavalente, en donde el complejo metálico de porfirina derivado de un ion metálico monovalente simple está balanceado de carga por un contra catión, y el complejo metálico de porfirina derivado de un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente o hexavalente está balanceado de carga por un número adecuado de contra aniones, dianiones o trianiones para uso en el tratamiento del cáncer mediante terapia por rayos X caracterizado porque una dosis única del compuesto se administra una sola dosis del compuesto durante todo el curso del tratamiento que comprende la irradiación repetida del paciente.

4. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 3, en donde el curso entero del tratamiento toma entre 1 y 16 semanas, entre 3 y 12 semanas, entre 4 y 9 semanas o entre 5 y 8 semanas.

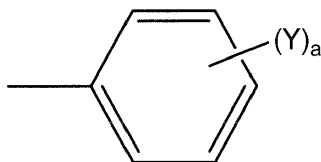
5. Un compuesto de la fórmula:



(1)

en donde:

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan de un grupo electroceptor, -NO₂, -NH₂, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula



(2);

en donde Y puede estar en la posición orto, meta o para en los anillos fenilo, y se selecciona de hidrógeno, hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo, arilalquilo; o un hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo o un grupo arilalquilo sustituido con 1 a 4 grupos hidrofílicos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶, nitro, amido, ureido, carbamato, -SR⁷, -NR⁸R⁹ u óxido de polialquileno; o un sustituyente representado por la fórmula (3)



(3);

siempre y cuando al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es el sustituyente representado por la fórmula (2) en donde Y representa la fórmula (3);

en donde:

X se selecciona de oxígeno o azufre;

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan entre hidrógeno y hidrocarbilo de C₁ a C₄;

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

r es 0 o un entero de 1 a 20;

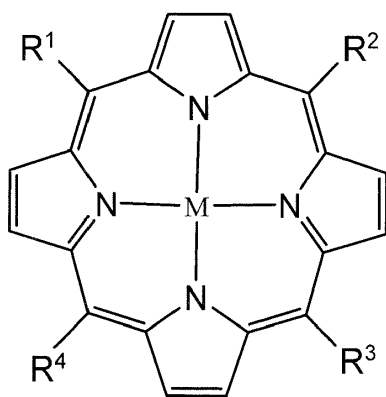
a representa un entero de 1 a 4; y

se proporciona también que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es un grupo electroceptor, -NO₂, -NH₂ o halógeno; y

M se selecciona de dos iones hidrógeno, un ión metálico monovalente simple, dos iones metálicos monovalentes, un ión metálico divalente, un ión metálico trivalente, un ión metálico tetravalente, un ión metálico pentavalente o un ión metálico hexavalente, en donde el complejo metálico de porfirina derivado de un ion metálico monovalente simple está balanceado de carga por un contra catión, y el complejo metálico de porfirina derivado de un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente o hexavalente está balanceado de carga por un número adecuado de contra aniones, dianiones o trianiones para uso en el tratamiento del cáncer mediante terapia por rayos X caracterizado porque una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto sensibilizante de rayos X se retiene en el tejido tumoral después de la administración de una dosis única del compuesto durante un período clínicamente relevante para permitir un curso de terapia de rayos X durante el periodo clínicamente relevante, en donde el curso de la terapia de rayos X comprende irradiación repetida del paciente.

6. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 5, en donde el período clínicamente relevante es entre 1 y 16 semanas, entre 4 y 9 semanas o entre 5 y 8 semanas.

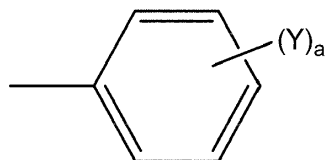
7. Un compuesto para usar de conformidad con cualquier reivindicación precedente en donde R¹, R², R³, R⁴ se seleccionan de -NO₂, halógeno y la Fórmula (2).
8. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 7 en donde R¹, R², R³, R⁴ son -NO₂ y dos de R¹, R², R³, R⁴ son de Fórmula (2).
9. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 8 en donde R¹ y R³ son NO₂
10. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 7 u 8 en donde R² y R⁴ son de Fórmula (2).
11. Un compuesto para usar de conformidad con cualquier reivindicación precedente en donde Y está en la posición meta.
12. Un compuesto para usar de conformidad de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde M es un ión metálico divalente, por ejemplo cobre, R¹⁰ y R¹¹ son hidrógeno, r es 1 a 6 y a es 1 o 2.
13. Un compuesto para usar de conformidad con cualquier reivindicación precedente, en donde Z comprende 2 átomos de carbono y 10 átomos de boro dentro de una estructura de jaula.
14. Un compuesto para su uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto es meso-5, 15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil) metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre.
15. Un compuesto para usar de conformidad con cualquier reivindicación precedente, en donde el cáncer es cáncer de cerebro, cabeza y/o cuello.
16. Un compuesto para usar de conformidad con la reivindicación 15, en donde el cáncer es un carcinoma de células escamosas.
17. Un compuesto de la fórmula:



(1)

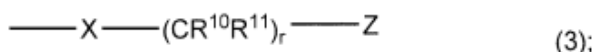
en donde:

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan de un grupo electroaceptor, -NO₂, -NH₂, halógeno o un sustituyente representado por la siguiente fórmula



(2);

en donde Y puede estar en la posición orto, meta o para en los anillos fenilo, y se selecciona de hidrógeno, hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo, arilalquilo; o un hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo o un grupo arilalquilo sustituido con 1 a 4 grupos hidrofílicos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, -C(O)OR⁵, -SOR⁶, -SO₂R⁶, nitro, amido, ureido, carbamato, -SR⁷, -NR⁸R⁹ u óxido de polialquileño; o un sustituyente representado por la fórmula (3)



- 5 siempre y cuando al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es el sustituyente representado por la fórmula (2) en donde Y representa la fórmula (3);
 en donde:
 X se selecciona de oxígeno o azufre;
 R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan entre hidrógeno y hidrocarbilo de C₁ a C₄;
 Z es un grupo de carborano que comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro,
 10 o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, dentro de una estructura de jaula;
 r es 0 o un entero de 1 a 20;
 a representa un entero de 1 a 4; y
 se proporciona también que al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es un grupo electroceptor, -NO₂, -NH₂ o halógeno;
 y
 15 M se selecciona de dos iones hidrógeno, un ión metálico monovalente simple, dos iones metálicos monovalentes, un ión metálico divalente, un ión metálico trivalente, un ión metálico tetravalente, un ión metálico pentavalente o un ión metálico hexavalente, en donde el complejo metálico de porfirina derivado de un ion metálico monovalente simple está balanceado de carga por un contra catión, y el complejo metálico de porfirina derivado de un ión metálico trivalente, tetravalente, pentavalente o hexavalente está balanceado de carga por un
 20 número adecuado de contra aniones, dianiones o trianiones para uso en la imagenología diagnóstica repetida de un tumor por la administración de una dosis única del compuesto con una frecuencia no mayor de una vez cada dos semanas.
- 25 18. Un compuesto para usar de conformidad con cualquier reivindicación precedente, para la administración intratumoral.

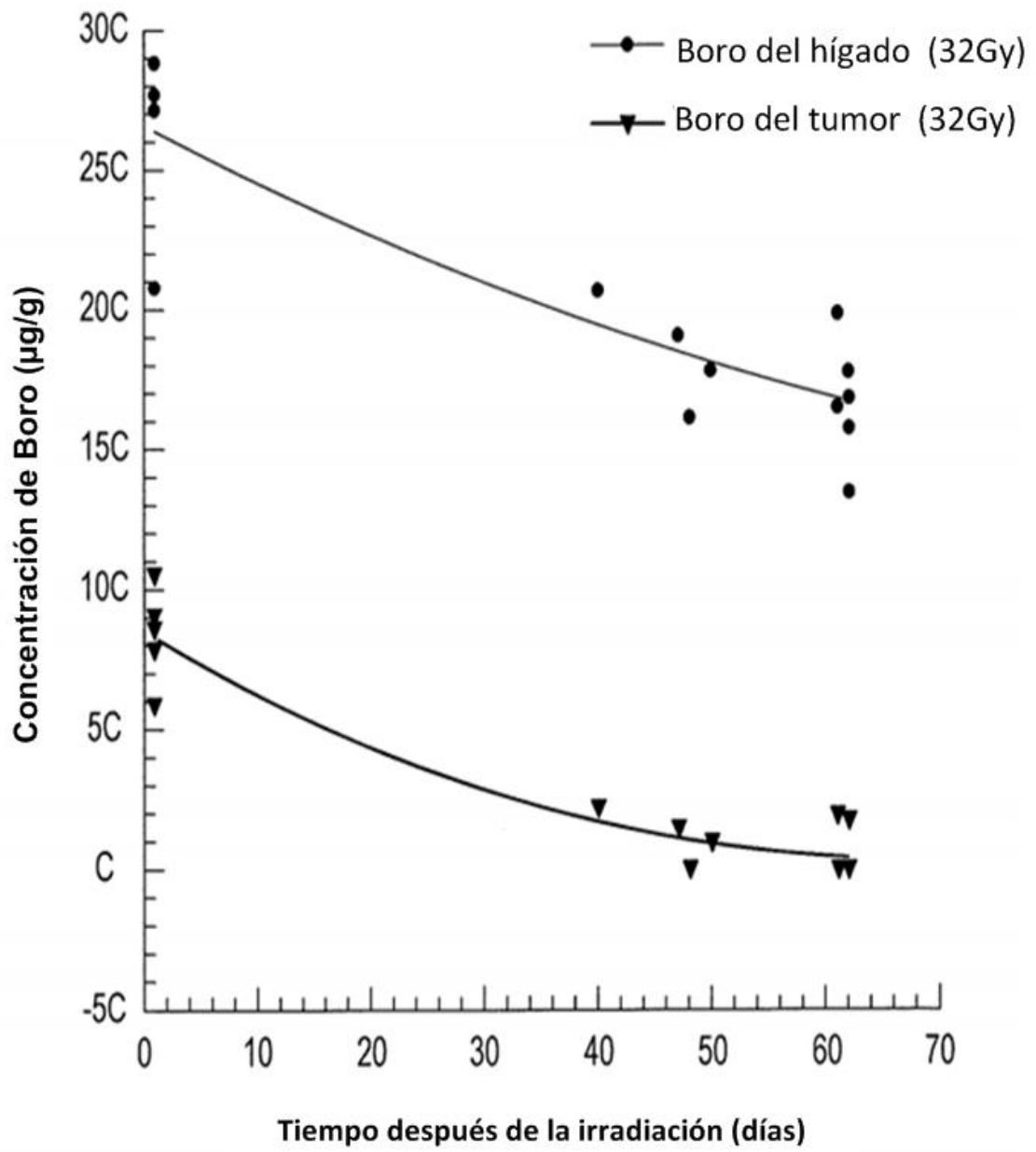


Figura 1

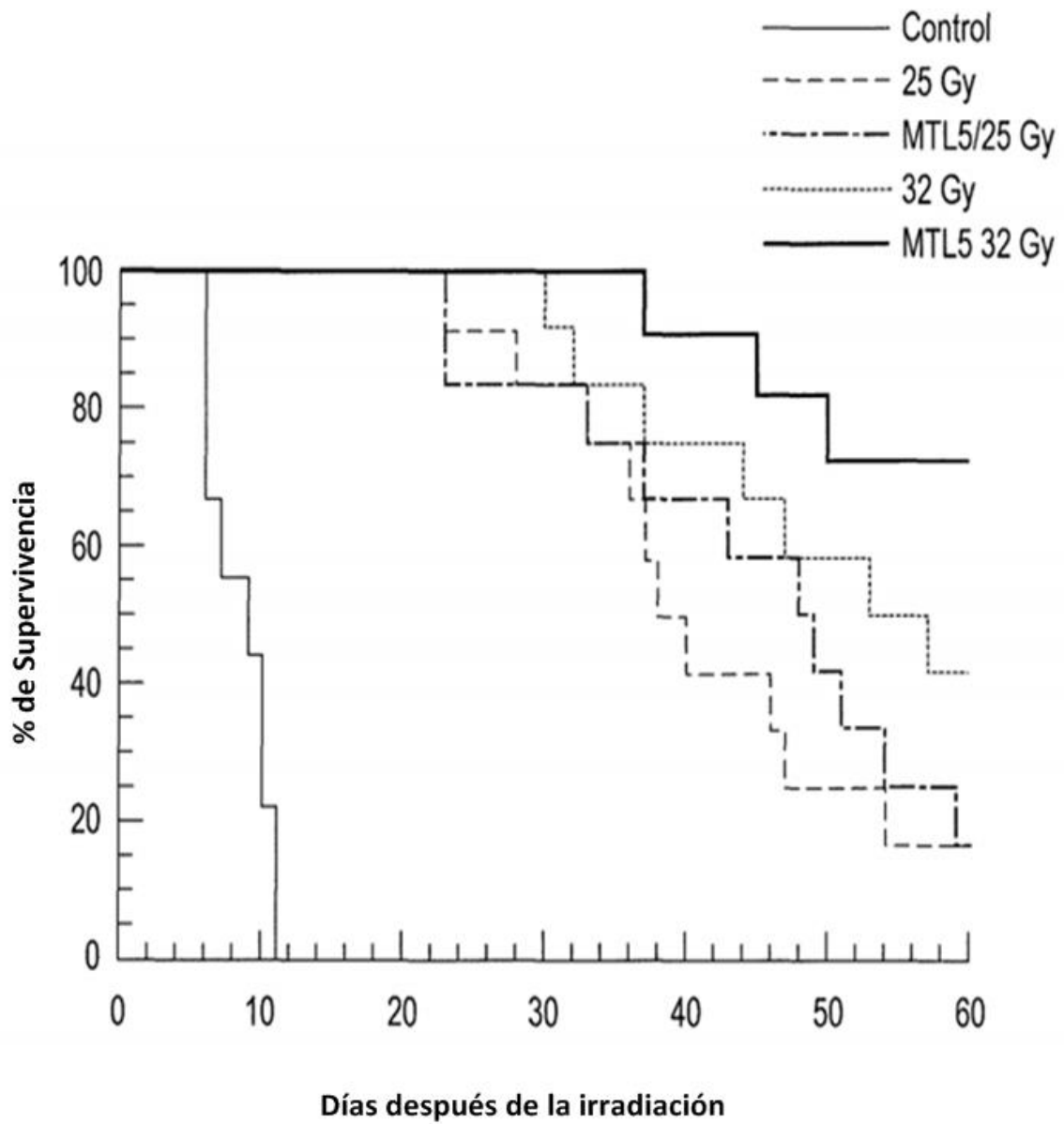


Figura 2

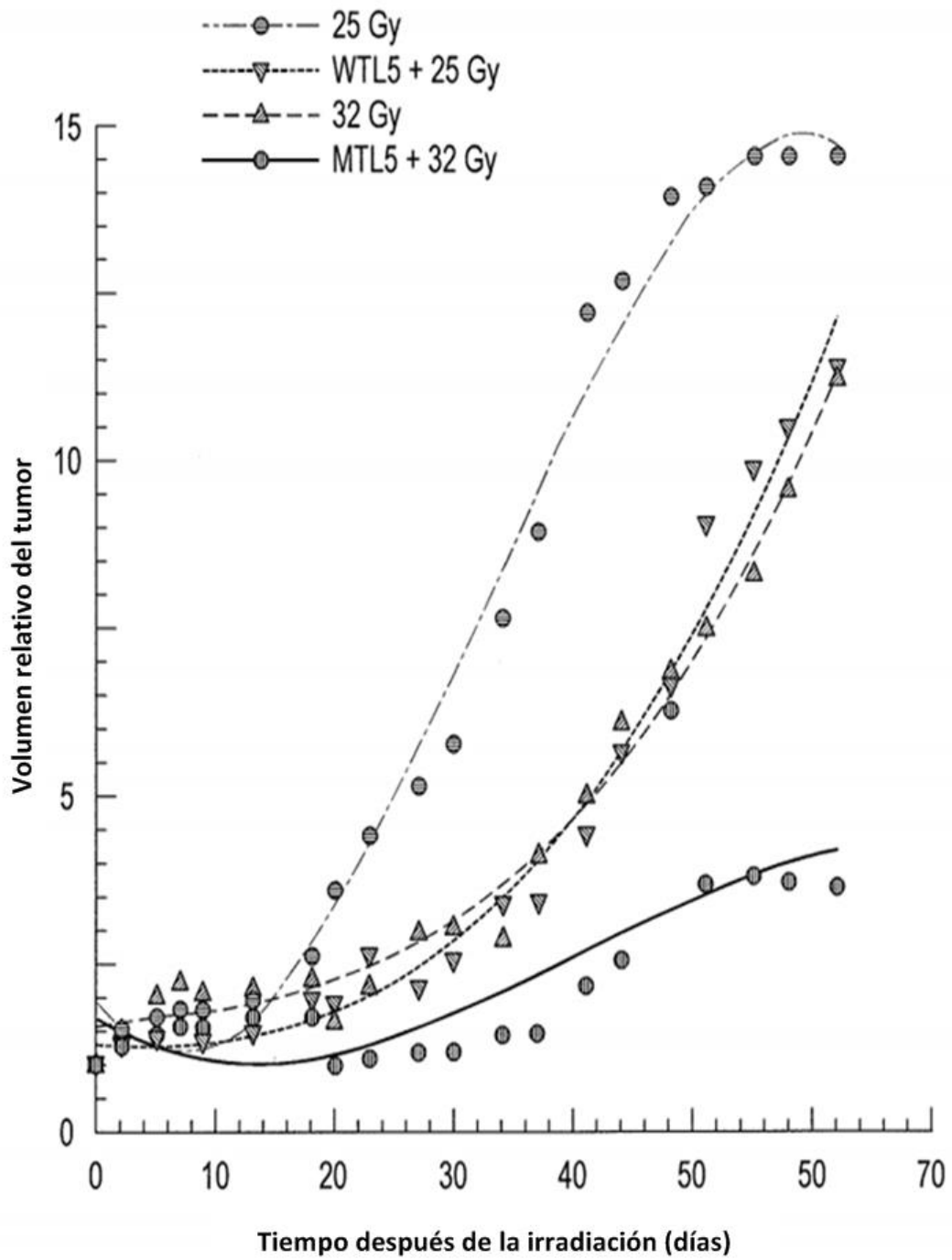


Figura 3