



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114174305 A

(43) 申请公布日 2022.03.11

(21) 申请号 202080050300.4

(22) 申请日 2020.05.22

(30) 优先权数据

62/851187 2019.05.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/034415 2020.05.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/237225 EN 2020.11.26

(71) 申请人 德克萨斯大学系统董事会

地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 J·L·塞斯勒 S·森

J·F·阿拉姆布拉 Z·崔

(74) 专利代理机构 青岛联智专利商标事务所有
限公司 37101

代理人 阎斌斌 刘丹丹

(51) Int.Cl.

C07F 1/12 (2006.01)

权利要求书21页 说明书67页 附图17页

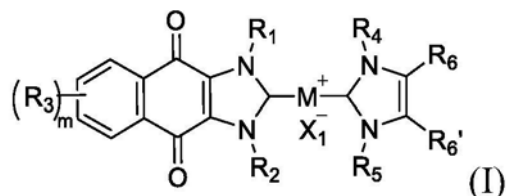
(54) 发明名称

用于治疗癌症的官能化的金卡宾萘醌络合物

(57) 摘要

本公开涉及官能化的金卡宾萘醌化合物及其盐。在一些方面,这些化合物可用于治疗癌症,包括对一种或多种其他化学治疗剂如顺铂或铂化学治疗剂具有耐药性的癌症。本文还提供了包含所述金卡宾萘醌化合物的药物组合物。本公开还提供了制备癌症疫苗的方法。

1. 一种下式的化合物:



其中:

M是Au或Ag离子;

R_1 和 R_2 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_aR_b)C(O)Y_1$;其中:

Y_1 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;或

式: $-(CH_2)_qO)_nR_c$ 的基团,其中:

q是1、2或3;

n是1-10;并且

R_c 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

式: Y_2-R_7 的基团,其中:

Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;

R_3 是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_r)_yZ_1$,其中:

r是1、2或3;

y是0-10;并且

Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);

或者两个或更多个位置被 R_3 取代,并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;

R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一

者的经取代形式;或 $-(\text{CR}_d\text{R}_e)\text{C}(=\text{O})\text{Y}_2$; 其中:

Y_2 是氨基、羟基、烷氧基 ($\text{C} \leq 8$)、取代的烷氧基 ($\text{C} \leq 8$)、烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$)、取代的烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$)、二烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$) 或取代的二烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$), 并且

R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基 ($\text{C} \leq 8$)、环烷基 ($\text{C} \leq 8$)、芳基 ($\text{C} \leq 12$)、芳烷基 ($\text{C} \leq 12$)、杂芳基 ($\text{C} \leq 12$)、杂芳烷基 ($\text{C} \leq 12$) 或这六个基团的经取代形式;

式: $-(\text{CH}_2)_s\text{O})_p\text{R}_f$ 的基团, 其中:

s 是 1、2 或 3;

p 是 1-10; 或

R_f 是氢、烷基 ($\text{C} \leq 8$) 或取代的烷基 ($\text{C} \leq 8$), 或

式: Y_2-R_7 的基团, 其中:

Y_2 是烷二基 ($\text{C} \leq 12$)、烯二基 ($\text{C} \leq 12$)、芳二基 ($\text{C} \leq 18$)、杂芳二基 ($\text{C} \leq 18$) 或其经取代形式; 并且

R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基 ($\text{C} \leq 8$)、取代的烷氧基 ($\text{C} \leq 8$)、烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$)、取代的烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$)、二烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$) 或取代的二烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$) 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_7'$; 其中:

R_7' 是烷氧基 ($\text{C} \leq 8$)、取代的烷氧基 ($\text{C} \leq 8$)、烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$)、取代的烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$)、二烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$) 或取代的二烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$);

R_6 和 R_6' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代, 或烷基 ($\text{C} \leq 12$)、环烷基 ($\text{C} \leq 12$)、芳基 ($\text{C} \leq 12$)、杂芳基 ($\text{C} \leq 12$)、芳烷基 ($\text{C} \leq 12$)、杂芳烷基 ($\text{C} \leq 12$)、酰基 ($\text{C} \leq 12$)、烷氧基 ($\text{C} \leq 12$)、烷基氨基 ($\text{C} \leq 12$)、二烷基氨基 ($\text{C} \leq 12$) 或这十个基团中任一者的经取代形式, 或 $-(\text{O}(\text{CH}_2)_t)_z\text{Z}_2$, 其中:

t 是 1、2 或 3;

z 是 0-10; 并且

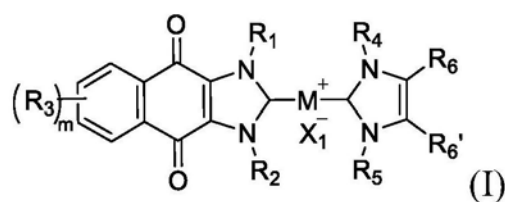
Z_2 是羟基、烷氧基 ($\text{C} \leq 6$) 或取代的烷氧基 ($\text{C} \leq 6$); 或者

R_6 和 R_6' 一起并且是烷二基 ($\text{C} \leq 12$)、烯二基 ($\text{C} \leq 12$)、芳二基 ($\text{C} \leq 18$)、杂芳二基 ($\text{C} \leq 18$) 或其经取代形式;

m 是 1、2、3 或 4; 并且

X_1 是阴离子物质, 使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物被进一步定义为:



其中:

M 是 Au 或 Ag 离子;

R_1 和 R_2 各自独立地是烷基 ($\text{C} \leq 12$)、环烷基 ($\text{C} \leq 12$)、芳基 ($\text{C} \leq 18$)、芳烷基 ($\text{C} \leq 18$) 或这些基团中任一者的经取代形式; 或 $-(\text{CR}_a\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})\text{Y}_1$; 其中:

Y_1 是氨基、羟基、烷氧基 ($\text{C} \leq 8$)、取代的烷氧基 ($\text{C} \leq 8$)、烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$)、取代的烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$)、二烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$) 或取代的二烷基氨基 ($\text{C} \leq 8$), 并且

R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基 ($\text{C} \leq 8$)、环烷基 ($\text{C} \leq 8$)、芳基 ($\text{C} \leq 12$)、芳烷基 ($\text{C} \leq 12$)、杂芳基 ($\text{C} \leq 12$)、杂芳烷基 ($\text{C} \leq 12$) 或这六个基团的经取代形式; 或

式: $-(\text{CH}_2)_q\text{O})_n\text{R}_c$ 的基团, 其中:

q是1、2或3；

n是1-10；并且

R_c 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8)，或

式： Y_2-R_7 的基团，其中：

Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式；并且

R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-C(O)R_7'$ ；其中：

R_7' 是烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)；

R_3 是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代，或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式，或 $-(O(CH_2)_r)_yZ_1$ ，其中：

r是1、2或3；

y是0-10；并且

Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6)；

或者两个或更多个位置被 R_3 取代，并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式；

R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式；或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$ ；其中：

Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)，并且

R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式；

式： $-(CH_2)_sO)_pR_f$ 的基团，其中：

s是1、2或3；

p是1-10；或

R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8)，或

式： Y_2-R_7 的基团，其中：

Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式；并且

R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-C(O)R_7'$ ；其中：

R_7' 是烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)；

R_6 和 R_6' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代，或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式，或 $-(O(CH_2)_t)_zZ_2$ ，其中：

t是1、2或3；

z是0-10；并且

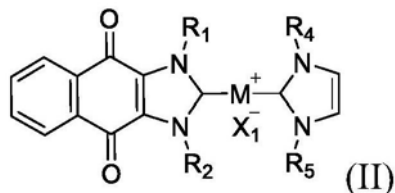
Z_2 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6)；或者

R_6 和 R_6' 一起并且是烷二基 $_{(C\leq 12)}$ 、烯二基 $_{(C\leq 12)}$ 、芳二基 $_{(C\leq 18)}$ 、杂芳二基 $_{(C\leq 18)}$ 或其经取代形式;

m 是1、2、3或4;并且

X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡。

3.如权利要求1所述的化合物,所述化合物被进一步定义为:



其中:

M 是Au或Ag离子;

R_1 和 R_2 各自独立地是烷基 $_{(C\leq 12)}$ 、环烷基 $_{(C\leq 12)}$ 、芳基 $_{(C\leq 18)}$ 、芳烷基 $_{(C\leq 18)}$ 或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_aR_b)C(O)Y_1$;其中:

Y_1 是氨基、羟基、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、二烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代的二烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$,并且

R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基 $_{(C\leq 8)}$ 、环烷基 $_{(C\leq 8)}$ 、芳基 $_{(C\leq 12)}$ 、芳烷基 $_{(C\leq 12)}$ 、杂芳基 $_{(C\leq 12)}$ 、杂芳烷基 $_{(C\leq 12)}$ 或这六个基团的经取代形式;或

式: $-(CH_2)_qO)_nR_c$ 的基团,其中:

q 是1、2或3;

n 是1-10;并且

R_c 是氢、烷基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代的烷基 $_{(C\leq 8)}$,或

式: Y_2-R_7 的基团,其中:

Y_2 是烷二基 $_{(C\leq 12)}$ 、烯二基 $_{(C\leq 12)}$ 、芳二基 $_{(C\leq 18)}$ 、杂芳二基 $_{(C\leq 18)}$ 或其经取代形式;并且

R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、二烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代的二烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

R_g 是氢、烷基 $_{(C\leq 6)}$ 或取代的烷基 $_{(C\leq 6)}$;

R_7' 是肼、烷基肼 $_{(C\leq 12)}$ 、取代的烷基肼 $_{(C\leq 12)}$ 、杂环烷基 $_{(C\leq 12)}$ 、取代的杂环烷基 $_{(C\leq 12)}$ 、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、环烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的环烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、芳氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的芳氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、芳烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的芳烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、二烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的二烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、环烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的环烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、(烷基)烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的(烷基)芳基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、芳烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的芳烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;

R_4 和 R_5 各自独立地是烷基 $_{(C\leq 12)}$ 、环烷基 $_{(C\leq 12)}$ 、芳基 $_{(C\leq 18)}$ 、芳烷基 $_{(C\leq 18)}$ 或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$;其中:

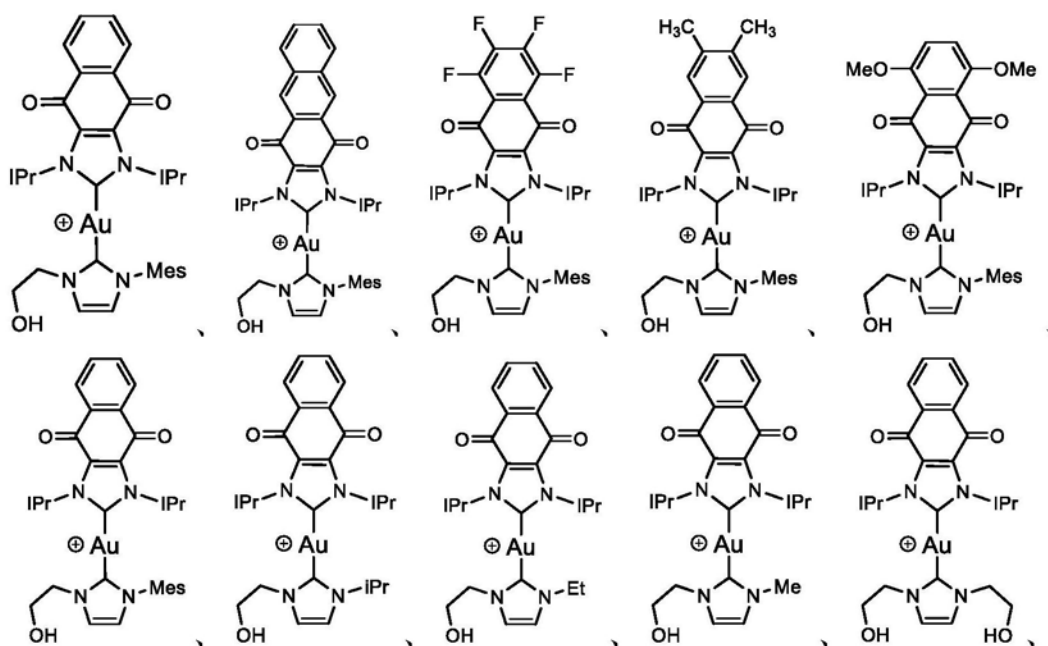
Y_2 是氨基、羟基、烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的烷氧基 $_{(C\leq 8)}$ 、烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、取代的烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 、二烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代的二烷基氨基 $_{(C\leq 8)}$,并且

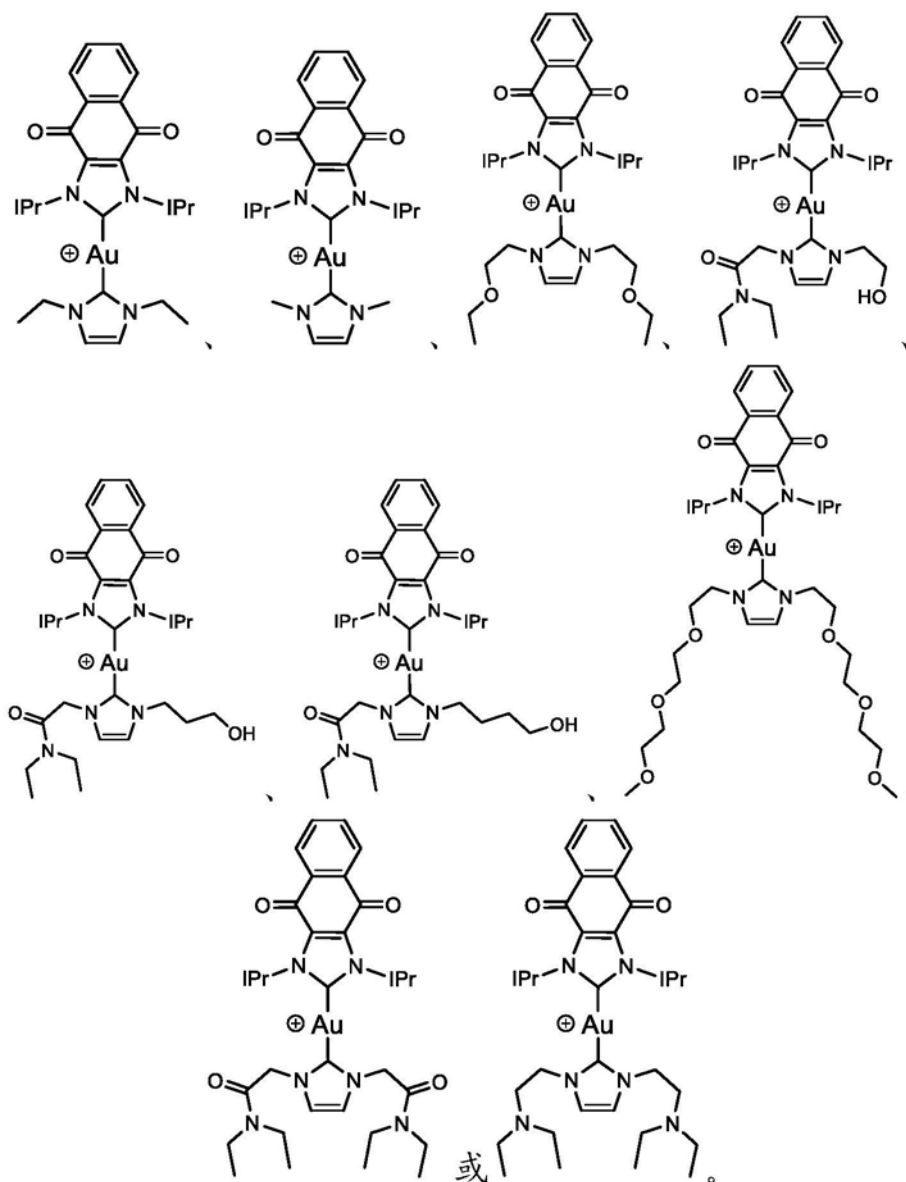
R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基 $_{(C\leq 8)}$ 、环烷基 $_{(C\leq 8)}$ 、芳基 $_{(C\leq 12)}$ 、芳烷基 $_{(C\leq 12)}$ 、杂芳基 $_{(C\leq 12)}$ 、杂芳烷基 $_{(C\leq 12)}$ 或这六个基团的经取代形式;

- 式: $-(\text{CH}_2)_s\text{O})_p\text{R}_f$ 的基团, 其中:
- s 是 1、2 或 3;
- p 是 1-10; 或
- R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8), 或
- 式: Y_2-R_7 的基团, 其中:
- Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式; 并且
- R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7'$; 其中:
- R_7' 是烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8); 并且
- X_1 是阴离子物质, 使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中 M 是 Au 离子。
5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中 M 是 Au (I)。
6. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中 M 是 Ag 离子。
7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中 M 是 Ag (I)。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物, 其中 X_1 是 Cl^- 。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物, 其中 R_1 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。
10. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中 R_1 是芳基_(C≤18)。
11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中 R_1 是苯基、2,6-二异丙基苯基或 2,4,6-三甲基苯基。
12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其中 R_1 是 2,6-二异丙基苯基。
13. 根据权利要求 1-12 中任一项所述的化合物, 其中 R_2 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。
14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其中 R_2 是芳基_(C≤18)。
15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中 R_2 是苯基、2,6-二异丙基苯基或 2,4,6-三甲基苯基。
16. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 R_2 是 2,6-二异丙基苯基。
17. 根据权利要求 1 和 4-16 中任一项所述的化合物, 其中 R_3 是卤基。
18. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中 R_3 是氟。
19. 根据权利要求 1 和 4-16 中任一项所述的化合物, 其中 R_3 是烷氧基_(C≤12)或取代的烷氧基_(C≤12)。
20. 如权利要求 19 所述的化合物, 其中 R_3 是烷氧基_(C≤12)。
21. 如权利要求 20 所述的化合物, 其中 R_3 是甲氧基。
22. 根据权利要求 1 和 4-16 中任一项所述的化合物, 其中 R_3 是烷基_(C≤12)或取代的烷基_(C≤12)。
23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 R_3 是烷基_(C≤12)。
24. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中 R_3 是甲基。
25. 根据权利要求 1 和 4-16 中任一项所述的化合物, 其中两个位置被 R_3 取代并且所述 R_3 基团一起并且是烯二基_(C≤12)或取代的烯二基_(C≤12)。
26. 如权利要求 25 所述的化合物, 其中 R_3 一起并且是烯二基_(C≤12)。

27. 如权利要求26所述的化合物,其中 R_3 一起并且形成苯环。
28. 根据权利要求1和4-16中任一项所述的化合物,其中 m 是2、3或4。
29. 如权利要求28所述的化合物,其中 m 是2或4。
30. 如权利要求29所述的化合物,其中 m 是2。
31. 如权利要求29所述的化合物,其中 m 是4。
32. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团: $-Y_2-R_7$ 。
33. 根据权利要求1-32中任一项所述的化合物,其中 R_4 是烷基_(C≤12)或取代的烷基_(C≤12)。
34. 如权利要求33所述的化合物,其中 R_4 是烷基_(C≤12)。
35. 如权利要求34所述的化合物,其中 R_4 是甲基、乙基或异丙基。
36. 如权利要求33所述的化合物,其中 R_4 是取代的烷基_(C≤12)。
37. 如权利要求36所述的化合物,其中 R_4 是2-羟乙基。
38. 根据权利要求1-32中任一项所述的化合物,其中 R_4 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。
39. 如权利要求38所述的化合物,其中 R_4 是芳基_(C≤18)。
40. 如权利要求39所述的化合物,其中 R_4 是苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。
41. 如权利要求40所述的化合物,其中 R_4 是2,4,6-三甲基苯基。
42. 根据权利要求1-32中任一项所述的化合物,其中 R_4 是 $-(CH_2CH_2O)_pR_f$ 。
43. 如权利要求42所述的化合物,其中 p 是2、3、4、5或6。
44. 如权利要求43所述的化合物,其中 p 是2、3或4。
45. 如权利要求44所述的化合物,其中 p 是3。
46. 根据权利要求1-45中任一项所述的化合物,其中 R_f 是氢。
47. 根据权利要求1-45中任一项所述的化合物,其中 R_f 是烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8)。
48. 如权利要求47所述的化合物,其中 R_f 是烷基_(C≤8)。
49. 如权利要求48所述的化合物,其中 R_f 是甲基。
50. 根据权利要求1-32中任一项所述的化合物,其中 R_4 是 $-Y_2-R_7$ 。
51. 如权利要求50所述的化合物,其中 Y_2 是烷二基_(C≤12)或取代的烷二基_(C≤12)。
52. 如权利要求51所述的化合物,其中 Y_2 是 $-CH_2CH_2-$ 。
53. 根据权利要求50-52中任一项所述的化合物,其中 R_7 是羟基。
54. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,其中 R_5 是烷基_(C≤12)或取代的烷基_(C≤12)。
55. 如权利要求54所述的化合物,其中 R_5 是烷基_(C≤12)。
56. 如权利要求55所述的化合物,其中 R_5 是甲基、乙基或异丙基。
57. 如权利要求54所述的化合物,其中 R_4 是取代的烷基_(C≤12)。
58. 如权利要求57所述的化合物,其中 R_4 是2-羟乙基。
59. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物,其中 R_5 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。
60. 如权利要求59所述的化合物,其中 R_5 是芳基_(C≤18)。
61. 如权利要求60所述的化合物,其中 R_5 是苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。
62. 如权利要求61所述的化合物,其中 R_5 是2,4,6-三甲基苯基。

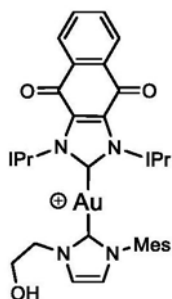
63. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物, 其中 R_5 是 $-(CH_2CH_2O)_pR_f$ 。
64. 如权利要求63所述的化合物, 其中 p 是2、3、4、5或6。
65. 如权利要求64所述的化合物, 其中 p 是2、3或4。
66. 如权利要求65所述的化合物, 其中 p 是3。
67. 根据权利要求63-66中任一项所述的化合物, 其中 R_f 是氢。
68. 根据权利要求63-66中任一项所述的化合物, 其中 R_f 是烷基 $_{(C\leq 8)}$ 或取代的烷基 $_{(C\leq 8)}$ 。
69. 如权利要求68所述的化合物, 其中 R_f 是烷基 $_{(C\leq 8)}$ 。
70. 如权利要求69所述的化合物, 其中 R_f 是甲基。
71. 根据权利要求1-53中任一项所述的化合物, 其中 R_5 是 $-Y_2-R_7$ 。
72. 如权利要求71所述的化合物, 其中 Y_2 是烷二基 $_{(C\leq 12)}$ 或取代的烷二基 $_{(C\leq 12)}$ 。
73. 如权利要求72所述的化合物, 其中 Y_2 是 $-CH_2CH_2-$ 。
74. 根据权利要求71-73中任一项所述的化合物, 其中 R_7 是羟基。
75. 根据权利要求1-74中任一项所述的化合物, 其中 R_6 是氢。
76. 根据权利要求1-75中任一项所述的化合物, 其中 R_6' 是氢。
77. 根据权利要求1-76中任一项所述的化合物, 其中所述化合物被进一步定义为下式的阳离子:





78. 如权利要求77所述的化合物, 其中所述化合物被进一步定义为卤化物盐。

79. 如权利要求77或权利要求78所述的化合物, 其中所述化合物被进一步定义为下式的阳离子:



或其卤化物盐。

80. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含:

- (A) 根据权利要求1-79和137-204中任一项所述的化合物; 和
- (B) 赋形剂。

81. 如权利要求80所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于通过以下方式施用:口服、脂肪内、动脉内、关节内、颅内、皮内、病灶内、肌肉内、鼻内、眼内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、直肠内、鞘内、气管内、肿瘤内、脐内、阴道内、静脉内、囊内、玻璃体内、脂质体、局部、粘膜、胃肠外、直肠、结膜下、皮下、舌下、局部、经颊、经皮、阴道、乳霜、脂质组合物、通过导管、通过灌洗、通过连续输注、通过输注、通过吸入、通过注射、通过局部递送或通过局部灌注。

82. 如权利要求80或权利要求81所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制为单位剂量。

83. 一种治疗患者的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求1-82和137-204中任一项所述的化合物或组合物。

84. 如权利要求83所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症。

85. 如权利要求84所述的方法,其中所述癌症是癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。

86. 如权利要求84所述的方法,其中所述癌症是膀胱癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、中枢神经系统癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胆囊癌、胃肠道癌、生殖器癌、泌尿生殖道癌、头癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、肌肉组织癌症、颈癌、口腔癌或鼻粘膜癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、脾癌、小肠癌、大肠癌、胃癌、睾丸癌或甲状腺癌。

87. 根据权利要求84-86中任一项所述的方法,其中所述癌症是铂耐药性癌症。

88. 如权利要求87所述的方法,其中所述铂耐药性癌症对一种铂化学治疗剂具有耐药性。

89. 如权利要求87或权利要求88所述的方法,其中所述铂耐药性癌症对两种或更多种铂化学治疗剂具有耐药性。

90. 根据权利要求87-89中任一项所述的方法,其中所述铂耐药性癌症是铂耐药性卵巢癌、铂耐药性肺癌、铂耐药性间皮瘤、铂耐药性膀胱癌、铂耐药性头颈癌、铂耐药性宫颈癌或铂耐药性食道癌。

91. 根据权利要求83-90中任一项所述的方法,其中所述化合物诱导所述癌症的细胞经历免疫原性细胞死亡。

92. 如权利要求83所述的方法,其中所述疾病是寄生虫感染。

93. 如权利要求92所述的方法,其中所述感染是与热带病相关的寄生虫感染。

94. 如权利要求92或权利要求93所述的方法,其中所述感染是细胞内寄生虫感染。

95. 如权利要求83所述的方法,其中所述疾病或病症的治疗将受益于硫氧还蛋白还原酶的抑制。

96. 如权利要求83所述的方法,其中所述疾病或病症的治疗将受益于活性氧物质的产生增加。

97. 根据权利要求83-96中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用第二抗癌疗法。

98. 如权利要求97所述的方法,其中所述第二抗癌疗法是化学治疗剂。

99. 根据权利要求83-98中任一项所述的方法,其中所述患者是哺乳动物。

100. 如权利要求99所述的方法,其中所述患者是人。

101. 根据权利要求83-100中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用所述化合物一

次。

102. 根据权利要求83-100中任一项所述的方法, 其中所述方法包括施用所述化合物两次或更多次。

103. 一种在细胞中诱导免疫细胞死亡的方法, 所述方法包括使所述细胞与有效量的根据权利要求1-82和137-204中任一项所述的化合物或组合物接触。

104. 一种抑制硫氧还蛋白还原酶的方法, 所述方法包括施用有效量的根据权利要求1-82和137-204中任一项所述的化合物或组合物。

105. 一种增加细胞中活性氧物质的产生的方法, 所述方法包括使所述细胞与有效量的根据权利要求1-82和137-204中任一项所述的化合物或组合物接触。

106. 根据权利要求103-105中任一项所述的方法, 其中所述方法在体外进行。

107. 根据权利要求103-105中任一项所述的方法, 其中所述方法在体内进行。

108. 根据权利要求103和105-107中任一项所述的方法, 其中所述细胞在患者体内。

109. 根据权利要求104、106和107中任一项所述的方法, 其中所述硫氧还蛋白还原酶位于细胞中。

110. 如权利要求109所述的方法, 其中所述细胞在患者体内。

111. 一种诱导患者中的免疫应答的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1-82和137-204中任一项所述的化合物或组合物。

112. 如权利要求111所述的方法, 其中所述免疫应答是针对特定类型的细胞。

113. 如权利要求112所述的方法, 其中所述特定类型的细胞是癌细胞。

114. 根据权利要求111-113中任一项所述的方法, 其中所述免疫应答导致所述特定类型的细胞中的细胞死亡。

115. 一种组合物, 所述组合物包含:

(A) 根据权利要求1-79和137-204中任一项所述的化合物; 和

(B) 癌细胞或癌细胞提取物。

116. 如权利要求115所述的组合物, 其中所述癌细胞获自患者。

117. 如权利要求116所述的组合物, 其中所述癌细胞获自所述组合物将被施用至的患者。

118. 根据权利要求115-117中任一项所述的组合物, 其中所述组合物离体获得。

119. 如权利要求118所述的组合物, 其中使所述癌细胞或癌细胞提取物与所述化合物离体组合。

120. 根据权利要求115-119中任一项所述的组合物, 其中所述组合物包含完整癌细胞。

121. 根据权利要求115-119中任一项所述的组合物, 其中所述组合物包含癌细胞提取物。

122. 根据权利要求115-121中任一项所述的组合物, 其中纯化所述组合物以获得所述癌细胞。

123. 一种治疗患者的癌症的方法, 所述方法包括向患者施用治疗有效量的根据114-121中任一项所述的组合物。

124. 如权利要求123所述的方法, 其中所述癌细胞或癌细胞提取物来自所述组合物将被施用至的患者。

125. 如权利要求123或权利要求124所述的方法, 其中所述癌细胞或癌细胞提取物已经从所述组合中纯化。

126. 一种制备癌症疫苗的方法, 所述方法包括:

(A) 从患者获得癌细胞或癌细胞提取物;

(B) 将所述癌细胞或癌细胞提取物与根据权利要求1-79和137-204中任一项所述的化合物混合以获得癌症疫苗。

127. 如权利要求126所述的方法, 其中所述方法还包括纯化所述癌症疫苗以获得包含所述癌细胞或癌细胞提取物的纯化的癌症疫苗。

128. 如权利要求127所述的方法, 其中所述纯化除去所述化合物。

129. 一种缀合物, 所述缀合物包含:

(A) 根据权利要求1-79和137-204中任一项所述的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团: $-Y_2-R_7$;

(B) 接头基团; 和

(C) 细胞靶向部分或化学治疗剂。

130. 如权利要求129所述的缀合物, 其中所述接头基团是在体内可降解的接头基团。

131. 如权利要求129或权利要求130所述的缀合物, 其中所述接头基团是氨基甲酸酯或碳酸酯。

132. 根据权利要求129-131中任一项所述的缀合物, 其中所述接头基团还包含自我牺牲基团。

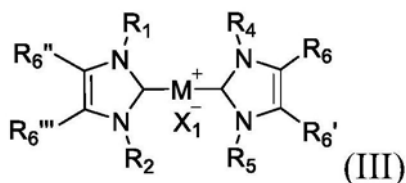
133. 根据权利要求129-132中任一项所述的缀合物, 其中所述接头基团是多肽序列。

134. 如权利要求133所述的缀合物, 其中所述多肽序列是通过蛋白酶裂解的序列。

135. 根据权利要求129-134中任一项所述的缀合物, 其中所述细胞靶向部分是抗体、亲和体、肽或蛋白质、核酸序列或小分子。

136. 根据权利要求129-134中任一项所述的缀合物, 其中所述化学治疗剂是小分子。

137. 一种下式的化合物:



其中:

M是Au或Ag离子;

R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式; 或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$; 其中:

Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8), 并且

R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

式: $-((CH_2)_rO)_pR_f$ 的基团, 其中:

r是1、2或3;

p是1-10;或

R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

式: Y_2-R_7 的基团,其中:

Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;

R_6 、 R_6' 、 R_6'' 和 R_6''' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_s)_zZ_2$,其中:

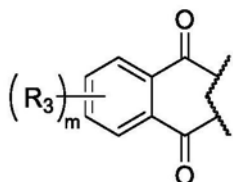
s是1,2或3;

z是0-10;并且

Z_2 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);或者

R_6 和 R_6' 或 R_6'' 和 R_6''' 一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;或

R_6'' 和 R_6''' 一起并且是下式的基团:



其中:

R_3 是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_t)_yZ_1$,其中:

t是1,2或3;

y是0-10;并且

Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);

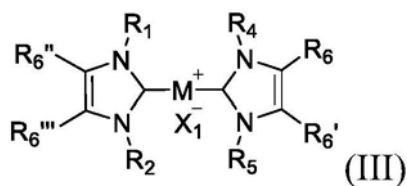
或者两个或更多个位置被 R_3 取代,并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;

m是1,2,3或4;并且

X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡;

条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团： $-Y_2-R_7$ 。

138. 如权利要求137所述的化合物,所述化合物被进一步定义为:



其中:

M是Au或Ag离子;

R_1 和 R_2 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_aR_b)C(O)Y_1$;其中:

Y_1 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;或

式: $-(CH_2)_qO)_nR_c$ 的基团,其中:

q 是1、2或3;

n 是1-10;并且

R_c 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),

R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$;其中:

Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

式: $-(CH_2)_rO)_pR_f$ 的基团,其中:

r 是1、2或3;

p 是1-10;或

R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

式: Y_2-R_7 的基团,其中:

Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取

代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物；

R_6 、 R_6' 、 R_6'' 和 R_6''' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代、或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式，或 $-(O(CH_2)_s)_zZ_2$ ，其中：

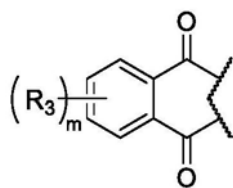
s 是1、2或3；

z 是0-10；并且

Z_2 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6)；或者

R_6 和 R_6' 或 R_6'' 和 R_6''' 一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式；或

R_6'' 和 R_6''' 一起并且是下式的基团：



其中：

R_3 是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代、或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式，或 $-(O(CH_2)_t)_yZ_1$ ，其中：

t 是1、2或3；

y 是0-10；并且

Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6)；

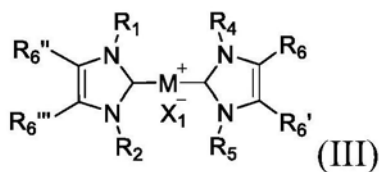
或者两个或更多个位置被 R_3 取代，并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式；

m 是1、2、3或4；并且

X_1 是阴离子物质，使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡；

条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团： $-Y_2-R_7$ 。

139. 如权利要求137或权利要求138所述的化合物，所述化合物被进一步定义为：



其中：

M 是Au或Ag离子；

R_1 和 R_2 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式；或 $-(CR_aR_b)C(O)Y_1$ ；其中：

Y_1 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)，并且

R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷

基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;或

R₄和R₅各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或-(CR_dR_e)C(O)Y₂;其中:

Y₂是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

R_d和R_e各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

式:-(CH₂)_rO)_pR_f的基团,其中:

r是1、2或3;

p是1-10;或

R_f是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

式:Y₂-R₇的基团,其中:

Y₂是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

R₇是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或-X₂C(O)R₇’;其中:

X₂是共价键、NR_g或O,其中:

R_g是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

R₇’是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;

R₆、R₆’、R₆”和R₆”’各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或-(O(CH₂)_s)_zZ₂,其中:

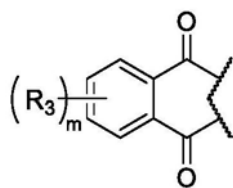
s是1、2或3;

z是0-10;并且

Z₂是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);或者

R₆和R₆’或R₆”和R₆”’一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;或

R₆”和R₆”’一起并且是下式的基团:



其中:

R₃是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳

基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_t)_y Z_1$,其中:

t是1、2或3;

y是0-10;并且

Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);

或者两个或更多个位置被 R_3 取代,并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;

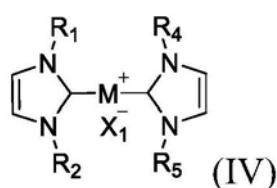
m是1、2、3或4;并且

X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡;

条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团: $-Y_2-R_7$ 。

140. 根据权利要求137-139中任一项所述的化合物,所述化合物被进一步定义为:

其中:



M是Au或Ag离子;

R_1 和 R_2 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_aR_b)_C(O)Y_1$;其中:

Y_1 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;或

R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_dR_e)_C(O)Y_2$;其中:

Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

式: $-(CH_2)_r)_pR_f$ 的基团,其中:

r是1、2或3;

p是1-10;或

R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

式: Y_2-R_7 的基团,其中:

Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;并且

X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡;

条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团: $-Y_2-R_7$ 。

141. 根据权利要求137-140中任一项所述的化合物,其中 R_1 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。

142. 如权利要求141所述的化合物,其中 R_1 是芳基_(C≤18)。

143. 如权利要求143所述的化合物,其中 R_1 是苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。

144. 如权利要求143所述的化合物,其中 R_1 是2,6-二异丙基苯基。

145. 根据权利要求137-144中任一项所述的化合物,其中 R_2 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。

146. 如权利要求145所述的化合物,其中 R_2 是芳基_(C≤18)。

147. 如权利要求146所述的化合物,其中 R_2 是苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。

148. 如权利要求147所述的化合物,其中 R_2 是2,6-二异丙基苯基。

149. 根据权利要求137-144中任一项所述的化合物,其中 R_4 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。

150. 如权利要求149所述的化合物,其中 R_4 是芳基_(C≤18)。

151. 如权利要求150所述的化合物,其中 R_4 是苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。

152. 如权利要求151所述的化合物,其中 R_4 是2,4,6-三甲基苯基。

153. 根据权利要求137-152中任一项所述的化合物,其中 R_6 是氢。

154. 根据权利要求137-153中任一项所述的化合物,其中 R_6' 是氢。

155. 根据权利要求137-154中任一项所述的化合物,其中 R_6'' 是氢。

156. 根据权利要求137-155中任一项所述的化合物,其中 R_6''' 是氢。

157. 根据权利要求137-156中任一项所述的化合物,其中 R_5 是下式的基团: $-Y_2-R_7$, 其中:

Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$; 其中:

X_2 是共价键、 NR_g 或O, 其中:

R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6); 并且

R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、

基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物。

158. 根据权利要求137-157中任一项所述的化合物,其中Y₂是烷二基_(C≤12)或取代的烷二基_(C≤12)。

159. 如权利要求158所述的化合物,其中Y₂是烷二基_(C≤12)。

160. 如权利要求159所述的化合物,其中Y₂是亚乙基。

161. 根据权利要求137-160中任一项所述的化合物,其中R₇'是-X₂C(O)R₇'。

162. 如权利要求161所述的化合物,其中X₂是O。

163. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中R₇'是肼。

164. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中R₇'是芳烷氨基_(C≤18)或取代的芳烷氨基_(C≤18)。

165. 如权利要求164所述的化合物,其中R₇'是芳烷氨基_(C≤18)。

166. 如权利要求165所述的化合物,其中R₇'是4-叔丁基-苯基甲基或苊基甲基。

167. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中R₇'是芳基氨基_(C≤12)或取代的芳基氨基_(C≤12)。

168. 如权利要求167所述的化合物,其中R₇'是芳基氨基_(C≤12)。

169. 如权利要求168所述的化合物,其中R₇'是4-叔丁基苯基氨基。

170. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中R₇'是芳基氨基_(C≤12)或取代的芳基氨基_(C≤12)。

171. 如权利要求170所述的化合物,其中R₇'是(烷基)芳基氨基_(C≤12)。

172. 如权利要求171所述的化合物,其中R₇'是(甲基)苯基氨基。

173. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中R₇'是烷基氨基_(C≤12)或取代的烷基氨基_(C≤12)。

174. 如权利要求173所述的化合物,其中R₇'是取代的烷基氨基_(C≤12)。

175. 如权利要求174所述的化合物,其中R₇'是2-N-Boc-氨基乙基氨基。

176. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中R₇'是杂环烷基_(C≤12)或取代的杂环烷基_(C≤12)。

177. 如权利要求176所述的化合物,其中R₇'是杂环烷基_(C≤12)。

178. 如权利要求177所述的化合物,其中R₇'是吗啉基。

179. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中R₇'是荧光团。

180. 如权利要求179所述的化合物,其中R₇'是苊。

181. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中R₇'是化学治疗化合物。

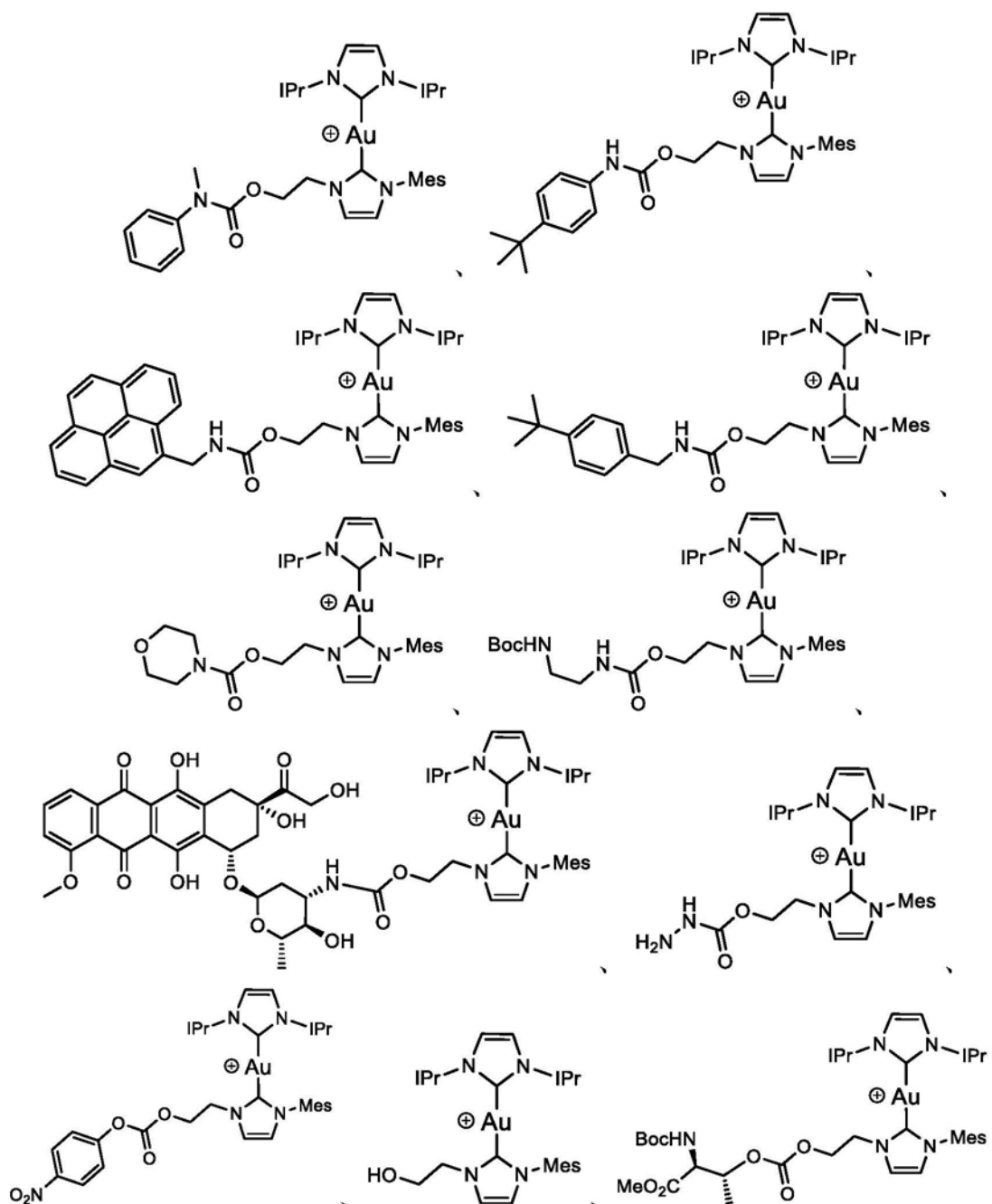
182. 如权利要求181所述的化合物,其中R₇'是抗癌抗生素。

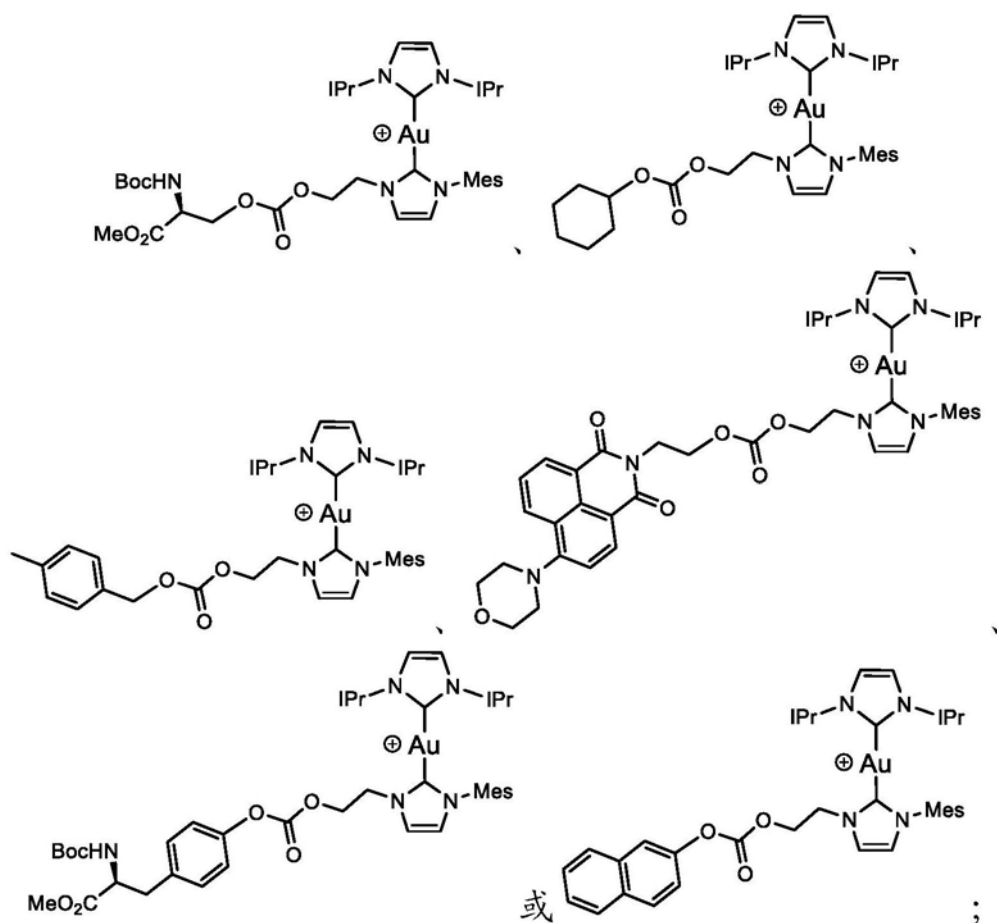
183. 如权利要求182所述的化合物,其中R₇'是萘环类药物。

184. 如权利要求183所述的化合物,其中R₇'是阿霉素。

185. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中R₇'是环烷氧基_(C≤12)或取代的环烷氧基_(C≤12)。

186. 如权利要求185所述的化合物,其中 R_7' 是环烷氧基_(C≤12)。
187. 如权利要求186所述的化合物,其中 R_7' 是环己基氧基。
188. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中 R_7' 是芳烷氧基_(C≤12)或取代的芳烷氧基_(C≤12)。
189. 如权利要求188所述的化合物,其中 R_7' 是芳烷氧基_(C≤12)。
190. 如权利要求189所述的化合物,其中 R_7' 是4-甲基苯基甲基或萘氧基。
191. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中 R_7' 是荧光团。
192. 如权利要求191所述的化合物,其中 R_7' 是还包含连接基团的荧光团。
193. 如权利要求192所述的化合物,其中所述连接基团是烷二基_(C≤8)。
194. 如权利要求193所述的化合物,其中所述连接基团是亚乙基接头。
195. 根据权利要求191-194中任一项所述的化合物,其中所述荧光团是基于萘二甲酰亚胺的荧光团。
196. 如权利要求161或权利要求162所述的化合物,其中 R_7' 是氨基酸残基。
197. 如权利要求196所述的化合物,其中所述氨基酸残基通过氨基酸的侧链连接。
198. 如权利要求197所述的化合物,其中所述侧链是来自规范氨基酸的侧链。
199. 如权利要求198所述的化合物,其中所述氨基酸是受保护的氨基酸。
200. 根据权利要求196-199中任一项所述的化合物,其中所述氨基酸是酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸。
201. 如权利要求200所述的化合物,其中所述氨基酸是受保护的酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸。
202. 根据权利要求137-201中任一项所述的化合物,其中 X_1 是单价阴离子。
203. 如权利要求202所述的化合物,其中 X_1 是六氟磷酸盐。
204. 根据权利要求137-203中任一项所述的化合物,所述化合物被进一步定义为:





或其单价阴离子盐。

用于治疗癌症的官能化的金卡宾羧络合物

[0001] 本申请要求2019年5月22日提交的美国临时申请号62/851,187的优先权权益,所述临时申请的全部内容特此以引用的方式并入。

背景技术

[0002] 本发明是根据美国国立卫生研究院授予的批准号R01 CA068682在政府支持下进行。政府拥有本发明的某些权利。

1. 技术领域

[0003] 本公开总体上涉及药物、药剂和化学治疗剂领域。本公开涉及可用于治疗癌症的金卡宾羧络合物和组合物。

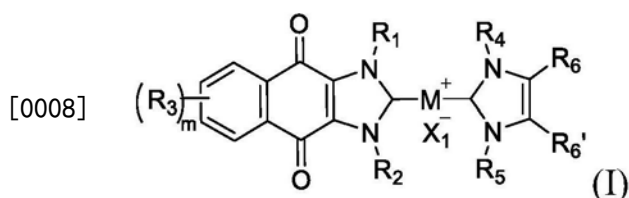
[0004] 2. 相关技术说明

[0005] Au(I) 双-N-杂环卡宾(NHC)络合物因其令人感兴趣的催化性质(Hashmi等人,2000;Niето-Oberhuber等人,2004;Mamane等人,2004;Gorin和Toste,2007;He等人,2008;Marion和Nolan,2008;Haro和Nevado,2011)、发光性质(Lima和Rodríguez,2011;Puddephatt,2008;Yam和Cheng,2008;Fernández等人,2007;Sun等人,2008;Enomoto等人,2001)和生物学性质(Che和Sun,2011;Barry和Sadler,2013;Mora等人,2019;Berners-Price和Filipovska,2011;Baker等人,2006)而引起日益增长的兴趣。虽然可找到均配体Au(I) 双-NHC的大量文献,但含有两种不同NHC的Au(I) 杂-双-NHC络合物的例子很少(Gaillard等人,2010;Lazreg等人,2015;2013)。杂-双-NHC由于其不对称性质,可很容易地用于结合令人感兴趣的咪唑鎓取代基并建立用于生物学目的的结构-活性关系(SAR)文库。除此之外,很少有人探索官能化Au(I) -双-NHC与生物相关部分的合成后修饰或缀合(Diehl等人,2017)。相比之下,Au(I) -单NHC中类似官能化的实例非常普遍(Lewe等人,2018;Cisnetti等人,2015;Niu等人,2016;Ibrahim等人,2014;Hospital等人,2012)。发生在配体外围的官能化有助于避免金属中心的电子结构的变化。Au(I) 双-NHC很少被官能化,并且已知实例集中于对称络合物的修饰上。不对称络合物的产生代表更困难的挑战。然而,单官能化系统可能更适合与其他实体(如肿瘤定位剂)缀合,并且可赋予双亲性,从而使系统具有优异的生物学性质。因此,仍然需要制备具有不对称核心的Au(I) NHC络合物,所述络合物允许靶向多种细胞途径。

发明内容

[0006] 在一些方面,本公开提供了能够在细胞(如癌细胞)中诱导免疫原性细胞死亡的化合物。在一些实施方案中,这些化合物包含允许化合物与另一种化合物连接的官能团,如细胞靶向基团或第二抗癌治疗剂。在一些实施方案中,这些化合物包含金属卡宾络合物,如Au(I) 卡宾络合物。

[0007] 在一些方面,本公开提供了下式化合物:



[0009] 其中：

[0010] M是Au或Ag离子；

[0011] R_1 和 R_2 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式；或 $-(CR_aR_b)C(O)Y_1$ ；其中：

[0012] Y_1 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)，并且

[0013] R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式；或

[0014] 式： $-(CH_2)_qO)_nR_c$ 的基团，其中：

[0015] q 是1、2或3；

[0016] n 是1-10；并且

[0017] R_c 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8)，或

[0018] 式： Y_2-R_7 的基团，其中：

[0019] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式；并且

[0020] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$ ；其中：

[0021] X_2 是共价键、 NR_g 或O，其中：

[0022] R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6)；

[0023] R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物；

[0024] R_3 是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代，或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式，或 $-(O(CH_2)_r)_yZ_1$ ，其中：

[0025] r 是1、2或3；

[0026] y 是0-10；并且

[0027] Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6)；

[0028] 或者两个或更多个位置被 R_3 取代，并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式；

[0029] R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式；或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$ ；其中：

[0030] Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基

基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0031] R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

[0032] 式: $-(CH_2)_sO)_pR_f$ 的基团,其中:

[0033] s 是1、2或3;

[0034] p 是1-10;或

[0035] R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

[0036] 式: Y_2-R_7 的基团,其中:

[0037] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

[0038] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-C(O)R_7'$;其中:

[0039] R_7' 是烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8);

[0040] R_6 和 R_6' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_t)_zZ_2$,其中:

[0041] t 是1、2或3;

[0042] z 是0-10;并且

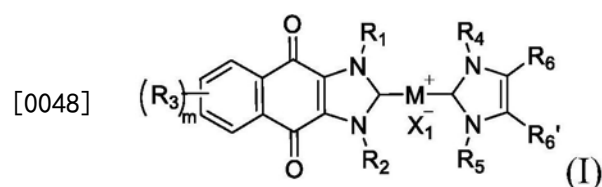
[0043] Z_2 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);或者

[0044] R_6 和 R_6' 一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;

[0045] m 是1、2、3或4;并且

[0046] X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡。

[0047] 在一些实施方案中,所述化合物被进一步定义为:



[0049] 其中:

[0050] M 是Au或Ag离子;

[0051] R_1 和 R_2 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_aR_b)C(O)Y_1$;其中:

[0052] Y_1 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0053] R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;或

[0054] 式: $-(CH_2)_qO)_nR_c$ 的基团,其中:

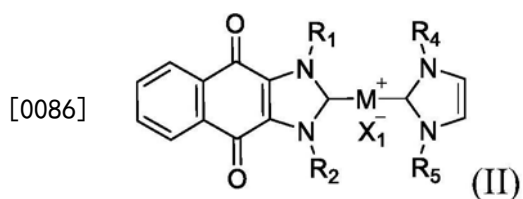
[0055] q 是1、2或3;

[0056] n 是1-10;并且

- [0057] R_c 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或
- [0058] 式: Y_2-R_7 的基团,其中:
- [0059] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且
- [0060] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-C(O)R_7'$;其中:
- [0061] R_7' 是烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8);
- [0062] R_3 是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_r)_yZ_1$,其中:
- [0063] r 是1、2或3;
- [0064] y 是0-10;并且
- [0065] Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);
- [0066] 或者两个或更多个位置被 R_3 取代,并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;
- [0067] R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$;其中:
- [0068] Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且
- [0069] R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;
- [0070] 式: $-(CH_2)_sO)_pR_f$ 的基团,其中:
- [0071] s 是1、2或3;
- [0072] p 是1-10;或
- [0073] R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或
- [0074] 式: Y_2-R_7 的基团,其中:
- [0075] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且
- [0076] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-C(O)R_7'$;其中:
- [0077] R_7' 是烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8);
- [0078] R_6 和 R_6' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_t)_zZ_2$,其中:
- [0079] t 是1、2或3;
- [0080] z 是0-10;并且
- [0081] Z_2 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);或者
- [0082] R_6 和 R_6' 一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;
- [0083] m 是1、2、3或4;并且

[0084] X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡。

[0085] 在一些实施方案中,所述化合物被进一步定义为:



[0087] 其中:

[0088] M是Au或Ag离子;

[0089] R_1 和 R_2 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_aR_b)C(O)Y_1$;其中:

[0090] Y_1 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0091] R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;或

[0092] 式: $-(CH_2)_qO)_nR_c$ 的基团,其中:

[0093] q是1、2或3;

[0094] n是1-10;并且

[0095] R_c 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

[0096] 式: Y_2-R_7 的基团,其中:

[0097] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

[0098] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-C(O)R_7'$;其中:

[0099] R_7' 是烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8);

[0100] R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$;其中:

[0101] Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0102] R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

[0103] 式: $-(CH_2)_sO)_pR_f$ 的基团,其中:

[0104] s是1、2或3;

[0105] p是1-10;或

[0106] R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

[0107] 式: Y_2-R_7 的基团,其中:

[0108] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

[0109] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

[0110] X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

[0111] R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

[0112] R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;并且

[0113] X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡。

[0114] 在一些实施方案中,M是Au离子,如Au(I)。在其他实施方案中,M是Ag离子,如Ag(I)。在一些实施方案中, X_1 是 Cl^- 。

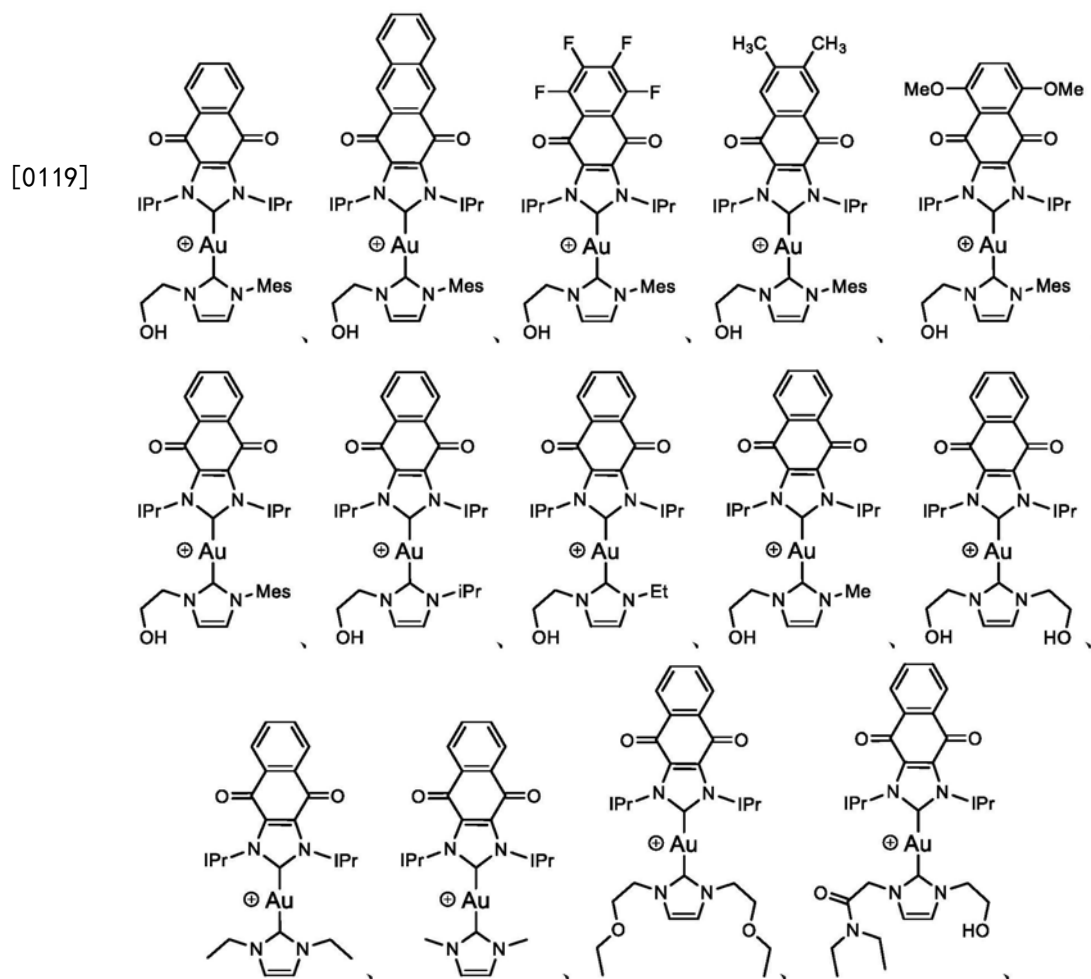
[0115] 在一些实施方案中, R_1 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。在一些实施方案中, R_1 是芳基_(C≤18),如苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。在一些实施方案中, R_1 是2,6-二异丙基苯基。在一些实施方案中, R_2 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。在一些实施方案中, R_2 是芳基_(C≤18),如苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。在一些实施方案中, R_2 是2,6-二异丙基苯基。

[0116] 在一些实施方案中, R_3 是卤基,如氟。在一些实施方案中, R_3 是烷氧基_(C≤12)或取代的烷氧基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_3 是烷氧基_(C≤12),如甲氧基。在一些实施方案中, R_3 是烷基_(C≤12)或取代的烷基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_3 是烷基_(C≤12),如甲基。在一些实施方案中,两个位置被 R_3 取代并且 R_3 基团一起并且是烯二基_(C≤12)或取代的烯二基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_3 一起并且是烯二基_(C≤12),如 R_3 一起并且形成苯环。在一些实施方案中,m是2、3或4。在一些实施方案中,m是2或4。在一些实施方案中,m是2。在一些实施方案中,m是4。

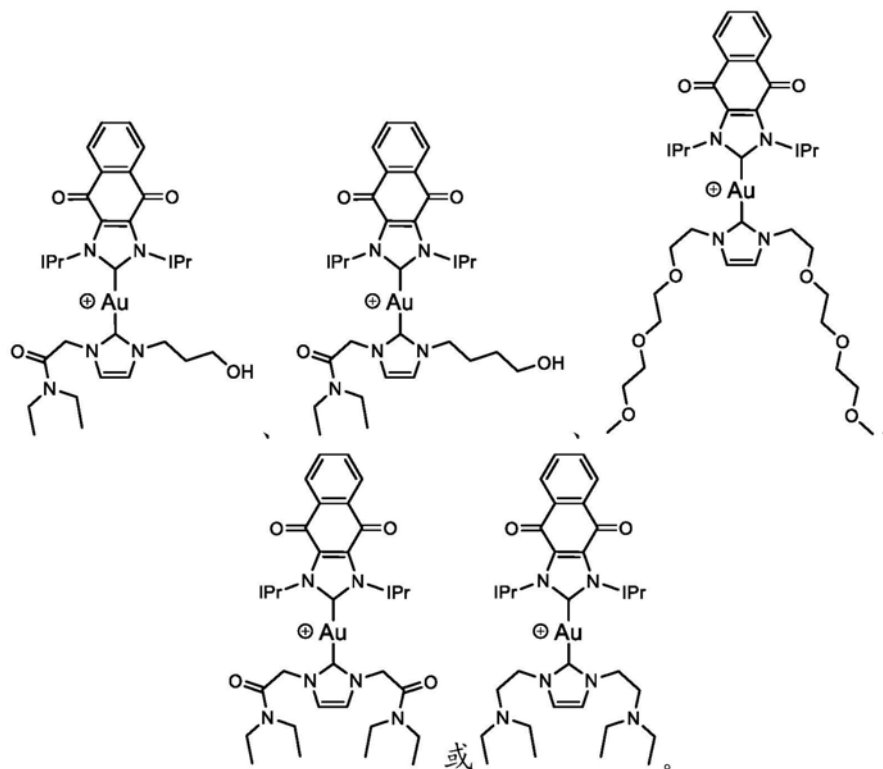
[0117] 在一些实施方案中, R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团: $-Y_2-R_7$ 。在一些实施方案中, R_4 是烷基_(C≤12)或取代的烷基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_4 是烷基_(C≤12),如甲基、乙基或异丙基。在一些实施方案中, R_4 是取代的烷基_(C≤12),如2-羟乙基。在一些实施方案中, R_4 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。在一些实施方案中, R_4 是芳基_(C≤18),如苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。在一些实施方案中, R_4 是2,4,6-三甲基苯基。在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2CH_2O)_pR_f$ 。在一些实施方案中,p是2、3、4、5或6。在一些实施方案中,p是2、3或4。在一些实施方案中,p是3。在一些实施方案中, R_f 是氢。在其他实施方案中, R_f 是烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8)。在一些实施方案中, R_f 是烷基_(C≤8),如甲基。在一些实施方案中, R_4 是 $-Y_2-R_7$ 。在一些实施方案中, Y_2 是烷二基_(C≤12)或取代的烷二基_(C≤12),如 $-CH_2CH_2-$ 。在一些实施方案中, R_7 是羟基。

[0118] 在一些实施方案中, R_5 是烷基_(C≤12)或取代的烷基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_5 是烷基_(C≤12),如甲基、乙基或异丙基。在其他实施方案中, R_4 是取代的烷基_(C≤12),如2-羟乙基。在其他实施方案中, R_5 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。在一些实施方案中, R_5 是芳基_(C≤18),如苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。在一些实施方案中, R_5 是2,4,6-三甲基苯基。在其他实施方案中, R_5 是 $-(CH_2CH_2O)_pR_f$ 。在一些实施方案中,p是2、3、4、5或6。在一些实施方案中,p是2、3或4。在一些实施方案中,p是3。在一些实施方案中, R_f 是氢。在其他实施方案中, R_f 是烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8)。在一些实施方案中, R_f 是烷基_(C≤8),如甲基。在其他实施方案中, R_5 是 $-Y_2-R_7$ 。在一些实施方案中, Y_2 是烷二基_(C≤12)或取代的烷二基_(C≤12),如-

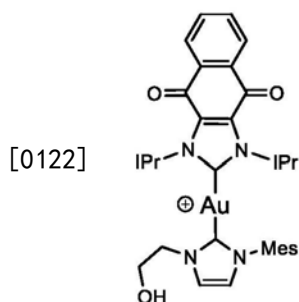
CH_2CH_2^- 。在一些实施方案中, R_7 是羟基。在一些实施方案中, R_6 是氢。在一些实施方案中, R_6' 是氢。在一些实施方案中, 所述化合物被进一步定义为下式的阳离子:



[0120]



[0121] 在一些实施方案中,所述化合物被进一步定义为卤化物盐。在一些实施方案中,所述化合物被进一步定义为下式的阳离子:



[0123] 或其卤化物盐。

[0124] 在另一方面,本公开提供了药物组合物,所述药物组合物包含:

[0125] (A) 本文所述的化合物;和

[0126] (B) 赋形剂。

[0127] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制用于通过以下方式施用:口服、脂肪内、动脉内、关节内、颅内、皮内、病灶内、肌肉内、鼻内、眼内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、直肠内、鞘内、气管内、肿瘤内、脐内、阴道内、静脉内、囊内、玻璃体内、脂质体、局部、粘膜、胃肠外、直肠、结膜下、皮下、舌下、局部、经颊、经皮、阴道、乳霜、脂质组合物、通过导管、通过灌洗、通过连续输注、通过输注、通过吸入、通过注射、通过局部递送或通过局部灌注。在一些实施方案中,所述药物组合物被配制为单位剂量。

[0128] 在另一方面,本公开提供了治疗患者的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的化合物或组合物。在一些实施方案中,所述疾病或病症是癌症。在一些实施方案中,癌症是癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。在一些实施方案中,所述癌症是膀胱癌、血癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、中枢神经系统癌、宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、胆囊癌、胃肠道癌、生殖器癌、泌尿生殖道癌、头癌、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌、肌肉组织癌症、颈癌、口腔癌或鼻粘膜癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、脾癌、小肠癌、大肠癌、胃癌、睾丸癌或甲状腺癌。在一些实施方案中,所述癌症是铂耐药性癌症。在一些实施方案中,所述铂耐药性癌症对一种铂化学治疗剂具有耐药性。在一些实施方案中,所述铂耐药性癌症对两种或更多种铂化学治疗剂具有耐药性,如铂耐药性卵巢癌、铂耐药性肺癌、铂耐药性间皮瘤、铂耐药性膀胱癌、铂耐药性头颈癌、铂耐药性宫颈癌或铂耐药性食道癌。

[0129] 在一些实施方案中,所述化合物诱导癌症细胞经历免疫原性细胞死亡。在其他实施方案中,所述疾病是寄生虫感染。在一些实施方案中,所述感染是与热带病相关的寄生虫感染。在一些实施方案中,所述感染是细胞内寄生虫感染。在一些实施方案中,所述疾病或病症的治疗将受益于硫氧还蛋白还原酶的抑制。在一些实施方案中,所述疾病或病症的治疗将受益于活性氧物质的产生增加。

[0130] 在一些实施方案中,所述方法包括施用第二抗癌疗法。在一些实施方案中,第二抗癌疗法是化学治疗剂。在一些实施方案中,患者是哺乳动物,如人。在一些实施方案中,所述方法包括施用所述化合物一次。在其他实施方案中,所述方法包括施用所述化合物两次或更多次。

[0131] 在仍然另一方面,本公开提供了诱导细胞中的免疫细胞死亡的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本文所述的化合物或组合物接触。

[0132] 在仍然另一方面,本公开提供了抑制硫氧还蛋白还原酶的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的化合物或组合物。

[0133] 在另一方面,本公开提供了增加细胞中活性氧物质的产生的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的本文所述的化合物或组合物接触。

[0134] 在一些实施方案中,所述方法在体外进行。在其他实施方案中,所述方法在体内进行。在一些实施方案中,所述细胞是在患者体内。在一些实施方案中,所述硫氧还蛋白还原酶位于细胞中。在一些实施方案中,所述细胞是在患者体内。

[0135] 在仍然另一方面,本公开提供了诱导患者中的免疫应答的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本文所述的化合物或组合物。在一些实施方案中,所述免疫应答针对特定类型的细胞。在一些实施方案中,所述特定类型的细胞是癌细胞。在一些实施方案中,所述免疫应答导致特定类型细胞中的细胞死亡。

[0136] 在仍然另一方面,本公开提供了组合物,所述组合物包含:

[0137] (A) 本文所述的化合物;和

[0138] (B) 癌细胞或癌细胞提取物。

[0139] 在一些实施方案中,所述癌细胞获自患者。在一些实施方案中,所述癌细胞获自将向其施用组合物的患者。在一些实施方案中,所述组合物离体获得。在一些实施方案中,使所述癌细胞或癌细胞提取物与所述化合物离体组合。在一些实施方案中,所述组合物包含完整癌细胞。在其他实施方案中,所述组合物包含癌细胞提取物。在一些实施方案中,纯化所述组合物以获得所述癌细胞。

[0140] 在仍然另一方面,本公开提供了治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的上述组合物。在一些实施方案中,所述癌细胞或癌细胞提取物来自将向其施用组合物的患者。在一些实施方案中,所述癌细胞或癌细胞提取物已从所述组合物中纯化。

[0141] 在仍然另一方面,本公开提供了制备癌症疫苗的方法,所述方法包括:

[0142] (A) 从患者获得癌细胞或癌细胞提取物;

[0143] (B) 将所述癌细胞或癌细胞提取物与本文所述的化合物混合以获得癌症疫苗。

[0144] 在一些实施方案中,所述方法还包括纯化所述癌症疫苗以获得包含所述癌细胞或癌细胞提取物的纯化的癌症疫苗。在一些实施方案中,所述纯化除去所述化合物。

[0145] 在仍然另一方面,本公开提供了缀合物,所述缀合物包含:

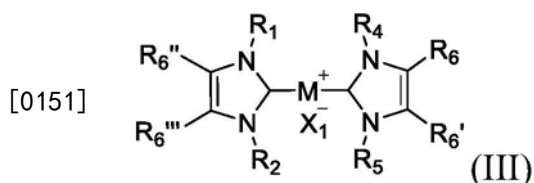
[0146] (A) 本文所述的化合物,其中 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团: $-Y_2-R_7$;

[0147] (B) 接头基团;和

[0148] (C) 细胞靶向部分或化学治疗剂。

[0149] 在一些实施方案中,所述接头基团是体内可降解的接头基团。在一些实施方案中,所述接头基团是氨基甲酸酯或碳酸酯。在一些实施方案中,所述接头基团还包含自我牺牲基团。在一些实施方案中,所述接头基团是多肽序列。在一些实施方案中,所述多肽序列是通过蛋白酶裂解的序列。在一些实施方案中,所述细胞靶向部分是抗体、亲和体、肽或蛋白质、核酸序列或小分子。在一些实施方案中,所述化学治疗剂是小分子。

[0150] 在另一方面,本公开提供了下式化合物:



[0152] 其中:

[0153] M是Au或Ag离子;

[0154] R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$;其中:

[0155] Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0156] R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

[0157] 式: $-(CH_2)_rO)_pR_f$ 的基团,其中:

[0158] r是1、2或3;

[0159] p是1-10;或

[0160] R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

[0161] 式: Y_2-R_7 的基团,其中:

[0162] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

[0163] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

[0164] X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

[0165] R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

[0166] R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;

[0167] R_6 、 R_6' 、 R_6'' 和 R_6''' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(CH_2)_s)_zZ_2$,其中:

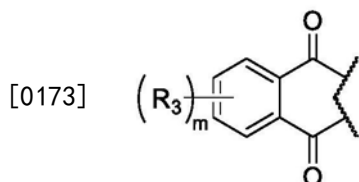
[0168] s是1、2或3;

[0169] z是0-10;并且

[0170] Z_2 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);或者

[0171] R_6 和 R_6' 或 R_6'' 和 R_6''' 一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;或

[0172] R_6'' 和 R_6''' 一起并且是下式的基团:



[0174] 其中：

[0175] R_3 是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_t)_yZ_1$,其中：

[0176] t 是1、2或3；

[0177] y 是0-10；并且

[0178] Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6)；

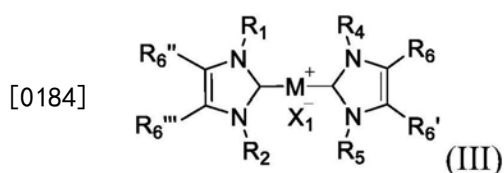
[0179] 或者两个或更多个位置被 R_3 取代,并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式；

[0180] m 是1、2、3或4；并且

[0181] X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡；

[0182] 条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团： $-Y_2-R_7$ 。

[0183] 在一些实施方案中,所述化合物被进一步定义为：



[0185] 其中：

[0186] M 是Au或Ag离子；

[0187] R_1 和 R_2 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式；或 $-(CR_aR_b)C(O)Y_1$ ；其中：

[0188] Y_1 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0189] R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式；或

[0190] 式： $-(CH_2)_qO)_nR_c$ 的基团,其中：

[0191] q 是1、2或3；

[0192] n 是1-10；并且

[0193] R_c 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),并且

[0194] R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式；或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$ ；其中：

[0195] Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0196] R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式；

[0197] 式: $-(\text{CH}_2)_r\text{O})_p\text{R}_f$ 的基团, 其中:

[0198] r 是 1、2 或 3;

[0199] p 是 1-10; 或

[0200] R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8), 或

[0201] 式: $\text{Y}_2\text{-R}_7$ 的基团, 其中:

[0202] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式; 并且

[0203] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-\text{X}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7'$; 其中:

[0204] X_2 是共价键、 NR_g 或 O , 其中:

[0205] R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

[0206] R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;

[0207] R_6 、 R_6' 、 R_6'' 和 R_6''' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代, 或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式, 或 $-(\text{O}(\text{CH}_2)_s)_z\text{Z}_2$, 其中:

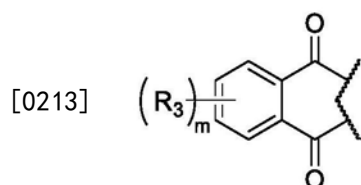
[0208] s 是 1、2 或 3;

[0209] z 是 0-10; 并且

[0210] Z_2 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6); 或者

[0211] R_6 和 R_6' 或 R_6'' 和 R_6''' 一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式; 或

[0212] R_6'' 和 R_6''' 一起并且是下式的基团:



[0214] 其中:

[0215] R_3 是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代, 或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式, 或 $-(\text{O}(\text{CH}_2)_t)_y\text{Z}_1$, 其中:

[0216] t 是 1、2 或 3;

[0217] y 是 0-10; 并且

[0218] Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);

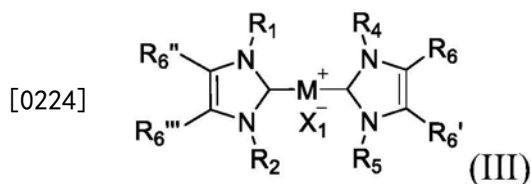
[0219] 或者两个或更多个位置被 R_3 取代, 并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;

[0220] m是1、2、3或4;并且

[0221] X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡;

[0222] 条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团: $-Y_2-R_7$ 。

[0223] 在一些实施方案中,所述化合物被进一步定义为:



[0225] 其中:

[0226] M是Au或Ag离子;

[0227] R_1 和 R_2 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_aR_b)C(O)Y_1$; 其中:

[0228] Y_1 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8), 并且

[0229] R_a 和 R_b 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;或

[0230] R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$; 其中:

[0231] Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8), 并且

[0232] R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

[0233] 式: $-(CH_2)_rO)_pR_f$ 的基团, 其中:

[0234] r是1、2或3;

[0235] p是1-10; 或

[0236] R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8), 或

[0237] 式: Y_2-R_7 的基团, 其中:

[0238] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式; 并且

[0239] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$; 其中:

[0240] X_2 是共价键、 NR_g 或O, 其中:

[0241] R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

[0242] R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;

[0243] R_6 、 R_6' 、 R_6'' 和 R_6''' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代, 或烷

基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或-(O(CH₂)_s)_zZ₂,其中:

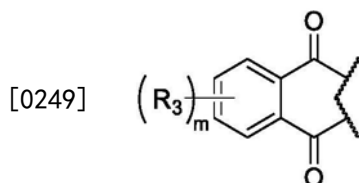
[0244] s是1、2或3;

[0245] z是0-10;并且

[0246] Z₂是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);或者

[0247] R₆和R₆'或R₆''和R₆'''一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;或

[0248] R₆''和R₆'''一起并且是下式的基团:



[0250] 其中:

[0251] R₃是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或-(O(CH₂)_t)_yZ₁,其中:

[0252] t是1、2或3;

[0253] y是0-10;并且

[0254] Z₁是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);

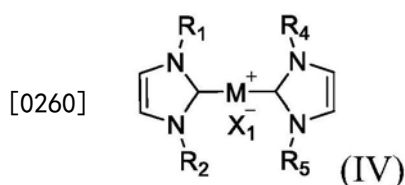
[0255] 或者两个或更多个位置被R₃取代,并且所述R₃基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;

[0256] m是1、2、3或4;并且

[0257] X₁是阴离子物质,使得X₁上的变化使络合物上的净变化平衡;

[0258] 条件是R₁、R₂、R₄或R₅中的至少一者是下式的基团:-Y₂-R₇。

[0259] 在一些实施方案中,所述化合物被进一步定义为:



[0261] 其中:

[0262] M是Au或Ag离子;

[0263] R₁和R₂各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或-(CR_aR_b)C(O)Y₁;其中:

[0264] Y₁是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0265] R_a和R_b各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;或

[0266] R_4 和 R_5 各自独立地是烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)或这些基团中任一者的经取代形式;或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$;其中:

[0267] Y_2 是氨基、羟基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0268] R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

[0269] 式: $-(CH_2)_rO)_pR_f$ 的基团,其中:

[0270] r 是1、2或3;

[0271] p 是1-10;或

[0272] R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

[0273] 式: Y_2-R_7 的基团,其中:

[0274] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

[0275] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

[0276] X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

[0277] R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

[0278] R_7' 是胍、烷基胍_(C≤12)、取代的烷基胍_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;并且

[0279] X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡;

[0280] 条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团: $-Y_2-R_7$ 。

[0281] 在一些实施方案中, R_1 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。在一些实施方案中, R_1 是芳基_(C≤18),如苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。在一些实施方案中, R_1 是2,6-二异丙基苯基。在一些实施方案中, R_2 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。在一些实施方案中, R_2 是芳基_(C≤18),如苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。在一些实施方案中, R_2 是2,6-二异丙基苯基。

[0282] 在一些实施方案中, R_4 是芳基_(C≤18)或取代的芳基_(C≤18)。在一些实施方案中, R_4 是芳基_(C≤18),如苯基、2,6-二异丙基苯基或2,4,6-三甲基苯基。在一些实施方案中, R_4 是2,4,6-三甲基苯基。

[0283] 在一些实施方案中, R_6 是氢。在一些实施方案中, R_6' 是氢。在一些实施方案中, R_6'' 是氢。在一些实施方案中, R_6''' 是氢。

[0284] 在一些实施方案中, R_5 是下式的基团: $-Y_2-R_7$,其中:

[0285] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

[0286] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

[0287] X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

[0288] R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);并且

[0289] R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物。

[0290] 在一些实施方案中, Y_2 是烷二基_(C≤12)或取代的烷二基_(C≤12)。在一些实施方案中, Y_2 是烷二基_(C≤12),如乙烯。

[0291] 在一些实施方案中, R_7 是 $-X_2C(O)R_7'$ 。在一些实施方案中, X_2 是O。在一些实施方案中, R_7' 是肼。在其他实施方案中, R_7' 是芳烷基氨基_(C≤18)或取代的芳烷基氨基_(C≤18)。在一些实施方案中, R_7' 是芳烷基氨基_(C≤18),如4-叔丁基-苯基甲基或苊基甲基。在其他实施方案中, R_7' 是芳基氨基_(C≤12)或取代的芳基氨基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_7' 是芳基氨基_(C≤12),如4-叔丁基苯基氨基。在一些实施方案中, R_7' 是(烷基)芳基氨基_(C≤12)或取代的(烷基)芳基氨基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_7' 是(烷基)芳基氨基_(C≤12),如(甲基)苯基氨基。在一些实施方案中, R_7' 是烷基氨基_(C≤12)或取代的烷基氨基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_7' 是取代的烷基氨基_(C≤12),如2-N-Boc-氨基乙基氨基。在一些实施方案中, R_7' 是杂环烷基_(C≤12)或取代的杂环烷基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_7' 是杂环烷基_(C≤12),如吗啉基。在一些实施方案中, R_7' 是荧光团。在一些实施方案中, R_7' 是苊。在一些实施方案中, R_7' 是化学治疗性化合物。在一些实施方案中, R_7' 是抗癌抗生素。在一些实施方案中, R_7' 是蒽环类药物,如阿霉素。

[0292] 在一些实施方案中, R_7' 是环烷氧基_(C≤12)或取代的环烷氧基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_7' 是环烷氧基_(C≤12),如环己氧基。在一些实施方案中, R_7' 是芳烷氧基_(C≤12)或取代的芳烷氧基_(C≤12)。在一些实施方案中, R_7' 是芳烷氧基_(C≤12),如4-甲基苯基甲基或萘氧基。在一些实施方案中, R_7' 是荧光团。在一些实施方案中, R_7' 是还包含连接基团的荧光团。在一些实施方案中,所述连接基团是烷二基_(C≤8),如亚乙基接头。在一些实施方案中,荧光团是基于萘二甲酰亚胺的荧光团。在一些实施方案中, R_7' 是氨基酸残基。在一些实施方案中,所述氨基酸残基通过氨基酸的侧链连接。在一些实施方案中,所述侧链是来自规范氨基酸的侧链。在一些实施方案中,所述氨基酸是受保护的氨基酸。在一些实施方案中,所述氨基酸是酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸。在一些实施方案中,所述氨基酸是受保护的酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸。

[0293] 在一些实施方案中, X_1 是单价阴离子,如六氟磷酸盐。在一些实施方案中,所述化合物被进一步定义为:

The image displays several chemical structures of gold(I) complexes. Each structure features a central gold atom (Au) coordinated by a 1-mesityl-3-(2-(2-oxo-2-phenyl-1,3-dioxol-5-yl)ethyl)imidazole ligand. The gold atom is also coordinated by a counterion, which is indicated by a positive charge on the Au atom and a corresponding negative charge on the counterion. The counterions shown include:

- IPr-N-IPr (1,3-bis(isopropyl)imidazol-2-ylidene)
- Mes (1-mesityl group)
- BocHN (tert-butoxycarbonyl group)
- MeO₂C (methoxycarbonyl group)
- Ph (phenyl group)
- Ph₂ (diphenyl group)
- Ph₃ (triphenyl group)
- Ph₄ (tetraphenyl group)
- Ph₅ (pentafluorophenyl group)
- Ph₆ (hexafluoroisopropyl group)
- Ph₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₁₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₁₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₂₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₂₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₂₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₂₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₂₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₂₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₂₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₂₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₂₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₂₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₃₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₃₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₃₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₃₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₃₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₃₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₃₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₃₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₃₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₃₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₄₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₄₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₄₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₄₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₄₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₄₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₄₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₄₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₄₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₄₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₅₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₅₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₅₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₅₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₅₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₅₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₅₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₅₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₅₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₅₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₆₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₆₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₆₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₆₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₆₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₆₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₆₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₆₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₆₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₆₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₇₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₇₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₇₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₇₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₇₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₇₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₇₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₇₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₇₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₇₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₈₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₈₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₈₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₈₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₈₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₈₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₈₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₈₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₈₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₈₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₉₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₉₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₉₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₉₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₉₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₉₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₉₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₉₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₉₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₉₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₁₀₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₁₁₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₁₂₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₁₃₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₁ (undecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₂ (dodecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₃ (tridecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₄ (tetradecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₅ (pentadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₆ (hexadecafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₇ (heptafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₈ (octafluoroisopropyl group)
- Ph₁₄₉ (nonafluoroisopropyl group)
- Ph₁₅₀ (decafluoroisopropyl group)
- Ph₁₅₁

[0296] 或其单价阴离子盐。

[0297] 预期本文描述的任何方法或组合物可相对于本文描述的任何其它方法或组合物实现。

[0298] 术语“包含”(comprise)(和任何形式的包含,如“包含(comprises/comprising)”)、“具有”(have)(和任何形式的具有,如“具有(has/having)”)、“含有”(contain)(和任何形式的含有,例如“含有(contains/containing)”)和“包括”(include)(和任何形式的包括,例如“包括(includes/including)”)是开放式连接动词。因此,“包含”、“具有”、“含有”或“包括”一个或多个所述步骤或要素的方法、组合物、药盒或系统具有那些所述步骤或要素,但不限于仅具有那些步骤或要素;它可具有(即,覆盖)未提及的要素或步骤。同样,“包含”、“具有”、“含有”或“包括”一个或多个所述特征的方法、组合物、药盒或系统的要素具有那些特征,但不限于仅具有那些特征;它可具有未提及的特征。

[0299] 本发明的方法、组合物、药盒和系统中任一者的任何实施方案可由或基本上由所描述的步骤和/或特征组成,而不是包含/包括/含有/具有所描述的步骤和/或特征。因此,在任意权利要求中,术语“由……组成”或“基本上由……组成”可代替上述任意的开放式连系动词,以便改变给定权利要求的范围,否则所述范围将使用开放式连系动词将的范围。

[0300] 除非明确指明仅仅指代替代物,或替代物相互排斥,否则权利要求书中所用的术语“或”用于指“和/或”,尽管本公开支持仅仅指代替代物和“和/或”的定义。

[0301] 在整个申请中,术语“约”用于指示一个值包括用于确定所述值的装置或方法的误差的标准偏差。

[0302] 根据长期存在的专利法,除非特别注明,否则在权利要求或说明书中与词语“包含(comprising)”结合使用时,“一个/种(a/an)”表示一个/种或多个/种。

[0303] 通过以下详细描述,本公开的其他目的、特征和优点将变得显而易见。然而,应理解的是,虽然详细描述和具体实施方案示出本公开的具体实施方案,但它们仅通过说明的方式给出,因为从此详细描述中,本公开的精神和范围内的各种改变和修改对于本领域技术人员而言将变得显而易见。

附图说明

[0304] 以下附图形成本说明书的一部分,并且被包括以进一步说明本公开的某些方面。本公开可通过参考与本文提出的具体实施方案的详细描述结合的这些附图中的一个或多个来更好地理解。

[0305] 图1从左至右分别示出SS-1*PF₆、SS-A-1和SS-A-2e的ORTEP表示。

[0306] 图2示出用i) 金诺芬、ii) SS-1*PF₆和iii) SS-A-2e处理的A549细胞系的细胞增殖谱(从左至右显示)。

[0307] 图3A和3B示出在携带皮下A549人肺癌异种移植物的裸鼠中3的(图3A)耐受性(小鼠体重)和(图3B)抗癌功效。在第1、3、5、7、10和13天静脉内施用3。

[0308] 图4A-4E示出(图4A)示出在3处理6小时后CRT易位至细胞膜的CT26结肠癌细胞的共聚焦显微术分析(红色,WGA;蓝色,DAPI;绿色,CRT)。(图4B)用媒介物、奥沙利铂和可变浓度的3处理、随后进行流式细胞术评估的CRT⁺Panc-02细胞百分比。(图4C)在与不同浓度的3一起孵育4小时后来自CT26细胞的ATP释放。(图4D)在右侧腹用相应的抗癌疫苗处理且然后

在左侧腹用CT26细胞接种(即激发)的无肿瘤小鼠%(即左侧腹肿瘤)。(图4E)作为疫苗接种的结果,右侧腹中的肿瘤生长。

[0309] 图5A和5B示出(图5A)双模态网络靶向的示意图。I)通用生物网络内的正常(绿色)信号转导。II)在小分子蛋白质抑制剂存在下,途径被关闭(黑色);然而,由于信号转导的重定向,没有观察到应答的变化。III)假设用相同的蛋白质抑制剂与诱导一般途径应激的小分子(例如氧化还原循环器)进行生物化学靶向将关闭网络,从而导致表型应答的更大改变。(图5B)双重靶向方法通过氧化还原循环和还原代谢物的靶向抑制来增加外源性ROS。

[0310] 图6示出络合物3及其官能化形式的ORTEP表示。

[0311] 图7示出4和6的ORTEP表示。为清楚起见,省略了氢原子。热椭圆体以50%概率水平绘制。这些结构和5的更多细节可通过参考CCDC编号1999228-1999230从剑桥晶体学中心获得。

[0312] 图8A-8D(图8A)示出在允许混合15分钟后不存在(左)和存在(右)BSA的情况下拍摄的5(100 μ M,2%于PBS中的DMSO)。(图8B)在递增当量(0-3.96当量)的5存在下观察到的BSA(5 μ M)的荧光猝灭。(图8C)用手持式UV灯照射(激发:365nm)的(左)没有络合物5(右)和有络合物5的BSA团粒,以及(图8D)在BSA存在(顶部)和不存在(底部)下5的稳定性比较。

[0313] 图9示出在用(A-C)1 μ M 5、(D-F)1 μ M 5和BSA(G-I)5 μ M Morpho-Np-OH处理后A549肺癌细胞的共聚焦显微术图像。

[0314] 图10分别示出在BSA存在和不存在下用络合物1和络合物5处理的A549肺癌细胞的细胞增殖谱(72小时药物孵育时间)。金诺芬用作参考药物(最大DMSO:0.1%)。

[0315] 图11在左侧示出在PBS中不存在和存在20 μ M BSA的情况下记录的络合物5(1 μ M)的荧光光谱。在右侧,在PBS中不存在BSA的情况下,络合物5(100 μ M)作为聚集体沉淀出来,而在600 μ M BSA存在的情况下,5被溶解。

[0316] 图12A和12B示出HPLC图,其显示:(图12A)在98%1:1甲醇/PBS存在下,在37 $^{\circ}$ C下孵育后络合物5(100 μ M)的2%DMSO溶液逐渐降解为络合物1和Morpho-Np-OH。在此96小时研究中,使用甲醇来确保络合物5完全溶解。(图12B)在600 μ M BSA存在下,络合物5(100 μ M)在98%PBS中的2%DMSO溶液。即使在37 $^{\circ}$ C下孵育6天后,也没有观察到降解的迹象。

[0317] 图13示出使用POV-Ray报告的1、4、10和11的ORTEP表示。热椭圆体处于50%概率水平。

[0318] 图14示出如在孵育72小时后通过MTT测定判断的,用本研究的代表性缀合物处理的A549肺癌细胞(ATCC)的细胞增殖谱。源自这些研究的IC₅₀值在表9中给出。

[0319] 图15示出用7和阿霉素处理的A549肺癌细胞的细胞增殖谱(72小时药物孵育时间)。金诺芬已被用作参考药物。(最大DMSO:0.1%.)

[0320] 图16示出作为评估硫氧还蛋白还原酶活性的方法的硫辛酸还原测定。这种时间依赖性活细胞成像测定是在A549肺癌细胞中用1.25 μ M的相应络合物进行的。

[0321] 图17示出10(33 μ M于1%DMSO/水中)的激发和发射光谱。

[0322] 图18示出10(5 μ M于DMSO中)的激发和发射光谱。

[0323] 图19示出10在354nm下激发时(33 μ M于1%DMSO/水溶液中)产生的荧光。

[0324] 图20示出7(10 μ M于DMSO中)的激发和发射光谱。

[0325] 图21示出7(20 μ M于1%DMSO/H₂O中)的激发和发射光谱。

[0326] 图22示出荧光强度比较：(浅)1%PBS DMSO混合物发射[狭缝宽度10nm]，在405nm处激发。(中等)1%PBS DMSO混合物中的10的发射[狭缝宽度10]，在405nm处激发。暗：1%PBS DMSO混合物中的7的发射[狭缝宽度5nm]，在502nm处激发。本研究比较了7和10在共聚焦显微术条件下的荧光输出，其中每个荧光团的激发限制于405nm或更大。因此，当在405nm处激发时，10(具有342nm的 $\lambda_{\max}$)的荧光输出显著降低。然而，7在502nm的 $\lambda_{\max}$ 处被激发，并且观察到产生的强荧光输出，并且也在下面详述的共聚焦显微术图像中观察到。

[0327] 图23示出用i) 媒介物ii) 5 μ M阿霉素iii) 5 μ M Au(I)-NHC-DOX缀合物7处理6小时后A549人肺癌细胞的共聚焦显微术图像。

[0328] 图24A-24C示出用10处理7小时的A549人肺癌细胞系的共聚焦显微术图像。(图24A) Mitotracker红通道(在588nm处激发)(图24B) 10(在405nm处激发)(图24C) 合并图像。重叠表明10定位于线粒体。

[0329] 图25A-25C示出仅用5 μ M的7处理6小时的A549人肺癌细胞系的共聚焦显微术图像。(图25A) Mitotracker红通道(在588nm处激发)(图25B) 8(在502nm处激发)(图25C) 合并图像。此研究表明，7与Mitotracker红通道之间没有荧光干扰。

[0330] 图26A和26B示出在两种不同浓度下仅用7处理6小时的A549人肺癌细胞系的共聚焦显微术图像：(图26A) 1 μ M(图26B) 500nM。

[0331] 图27示出用5 μ M的Au(I)-NHC-Dox缀合物7、5 μ M阿霉素和仅媒介物处理6小时的A549人肺癌细胞的共聚焦显微术图像。阿霉素和Hoechst染料的核重叠表明阿霉素的核定位。然而，在7与Hoechst染料之间没有观察到重叠，这使我们认为7不定位于细胞核。

[0332] 图28示出在不同时间点通过HPLC监测的7的反应进程： $t=0$ 小时、3小时、8小时、23小时、30小时、35小时和47小时。

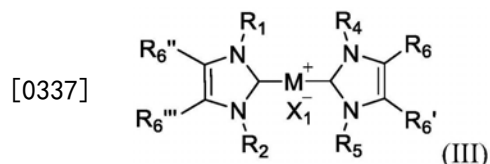
[0333] 图29A和29B示出在470nm(图29A)和254nm(图29B)处监测的分离产物的HPLC迹线。

具体实施方式

[0334] 在一些方面，本公开提供了金卡宾萘醌化合物，所述化合物含有两个不同的治疗活性中心和允许所述化合物连接至另一个基团的官能团。这些化合物可用于治疗癌症，包括铂耐药性癌症。此外，这些化合物可用于导致免疫原性细胞死亡和癌症疫苗的产生。这些化合物以及相关的组合物和方法在下文更详细地描述。

[0335] A. 本公开的化合物

[0336] 在一些方面，本公开涉及下式化合物：



[0338] 其中：

[0339] M是Au或Ag离子；

[0340] R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 各自独立地是烷基($C_{\leq 12}$)、环烷基($C_{\leq 12}$)、芳基($C_{\leq 18}$)、芳烷基($C_{\leq 18}$)或这些基团中任一者的经取代形式；或 $-(CR_dR_e)C(O)Y_2$ ；其中：

[0341] Y_2 是氨基、羟基、烷氧基($C_{\leq 8}$)、取代的烷氧基($C_{\leq 8}$)、烷基氨基($C_{\leq 8}$)、取代的烷基氨基

基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8),并且

[0342] R_d 和 R_e 各自独立地是规范氨基酸的侧链或烷基_(C≤8)、环烷基_(C≤8)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)或这六个基团的经取代形式;

[0343] 式: $-(CH_2)_rO)_pR_f$ 的基团,其中:

[0344] r 是1、2或3;

[0345] p 是1-10;或

[0346] R_f 是氢、烷基_(C≤8)或取代的烷基_(C≤8),或

[0347] 式: Y_2-R_7 的基团,其中:

[0348] Y_2 是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;并且

[0349] R_7 是氨基、羧基、卤基、羟基、巯基、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)或取代的二烷基氨基_(C≤8)或 $-X_2C(O)R_7'$;其中:

[0350] X_2 是共价键、 NR_g 或O,其中:

[0351] R_g 是氢、烷基_(C≤6)或取代的烷基_(C≤6);

[0352] R_7' 是肼、烷基肼_(C≤12)、取代的烷基肼_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、取代的杂环烷基_(C≤12)、烷氧基_(C≤8)、取代的烷氧基_(C≤8)、环烷氧基_(C≤8)、取代的环烷氧基_(C≤8)、芳氧基_(C≤8)、取代的芳氧基_(C≤8)、芳烷氧基_(C≤8)、取代的芳烷氧基_(C≤8)、烷基氨基_(C≤8)、取代的烷基氨基_(C≤8)、二烷基氨基_(C≤8)、取代的二烷基氨基_(C≤8)、环烷基氨基_(C≤8)、取代的环烷基氨基_(C≤8)、芳基氨基_(C≤8)、取代的芳基氨基_(C≤8)、(烷基)烷基氨基_(C≤8)、取代的(烷基)芳基氨基_(C≤8)、芳烷基氨基_(C≤8)、取代的芳烷基氨基_(C≤8)、荧光团、氨基酸残基或化学治疗性化合物;

[0353] R_6 、 R_6' 、 R_6'' 和 R_6''' 各自独立地是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_s)_zZ_2$,其中:

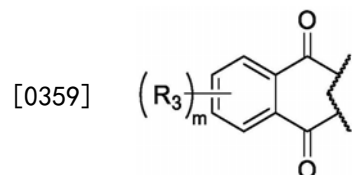
[0354] s 是1、2或3;

[0355] z 是0-10;并且

[0356] Z_2 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);或者

[0357] R_6 和 R_6' 或 R_6'' 和 R_6''' 一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;或

[0358] R_6'' 和 R_6''' 一起并且是下式的基团:



[0360] 其中:

[0361] R_3 是氢、氨基、氰基、卤基、羟基、硝基、硫代,或烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)或这十个基团中任一者的经取代形式,或 $-(O(CH_2)_t)_yZ_1$,其中:

[0362] t 是1、2或3;

[0363] y 是0-10;并且

[0364] Z_1 是羟基、烷氧基_(C≤6)或取代的烷氧基_(C≤6);

[0365] 或者两个或更多个位置被 R_3 取代,并且所述 R_3 基团中的两者一起并且是烷二基_(C≤12)、烯二基_(C≤12)、芳二基_(C≤18)、杂芳二基_(C≤18)或其经取代形式;

[0366] m 是1、2、3或4;并且

[0367] X_1 是阴离子物质,使得 X_1 上的变化使络合物上的净变化平衡;

[0368] 条件是 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 中的至少一者是下式的基团: $-Y_2-R_7$ 。

[0369] 例如,在上文的发明内容部分和下文的权利要求书中显示了这些化合物。它们可使用实施例部分中概述的方法制备。这些方法可使用本领域技术人员所应用的有机化学的原理和技术进一步修改和优化。此类原理和技术例如在March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure(2007)中进行了教导,所述文献以引用的方式并入本文。

[0370] 本发明的化合物(也称为“本公开的化合物”)显示在例如上文的发明内容部分和下文的权利要求书中。它们可使用实施例部分中概述的合成方法制备。这些方法可使用本领域技术人员所应用的有机化学的原理和技术进一步修改和优化。此类原理和技术例如在Smith,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,(2013)中进行了教导,所述文献以引用的方式并入本文。此外,可使用本领域技术人员所应用的工艺化学的原理和技术,进一步修改和优化合成方法以用于制备型、中试规模或大规模生产,无论是分批生产还是连续生产。此类原理和技术在例如Anderson,Practical Process Research&Development-A Guide for Organic Chemists(2012)中进行了教导,所述文献以引用的方式并入本文。

[0371] 在一些实施方案中,本发明的所有化合物可用于预防和治疗本文或其他地方论述的一种或多种疾病或病症。在一些实施方案中,本文表征或例示为中间体、代谢物和/或前药的一种或多种化合物然而也可用于预防和治疗一种或多种疾病或病症。因此,除非明确指出相反,否则本发明的所有化合物均被视为预期用作活性药物成分(API)的“活性化合物”和“治疗性化合物”。人类或兽医使用的实际适用性通常使用如由食品和药品管理局(FDA)管理的那些的临床试验方案和监管程序的组合确定的。在美国,FDA负责通过确保人类和兽用药物、疫苗和其他生物制品以及医疗装置的安全性、有效性、质量和安全性来保护公众健康。

[0372] 在一些实施方案中,本发明的化合物还可以具有以下优点:与现有技术中已知的化合物相比(无论是用于在本文所述的适应症还是其他中使用),它们可以是更有效的、毒性更低的、更长效的、更有效力的、产生更少副作用、更容易地被吸收、代谢更稳定、更亲脂、更亲水和/或具有更好的药物代谢动力学曲线(例如,更高的口服生物利用率和/或更低的清除率)和/或具有其他有用的药理学、物理、或化学性质。

[0373] 本发明的化合物可含有一个或多个不对称取代的碳或氮原子,并且可以光学活性或外消旋形式分离。因此,除非具体地指出特定立体化学或异构形式,否则化学式的所有手性形式、非对映异构形式、消旋形式、差向异构形式以及所有几何异构形式都被预期。化合物可作为外消旋物和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构混合物和单独非对映异构体出现。在一些实施方案中,获得单一非对映异构体。本发明化合物的手性中心可具有S或R构型。在一些实施方案中,本发明化合物可含有两个或更多个具有确定立体化学取向的

原子。

[0374] 用于表示本发明化合物的化学式通常仅显示可能的几种不同互变异构体中的一种。例如,已知许多类型的酮基团与相应的烯醇基团处于平衡状态。类似地,许多类型的亚胺基团与烯胺基团处于平衡状态。不管针对给定化合物描绘了哪种互变异构体,并且不管哪种互变异构体最普遍,都预期给定化学式的所有互变异构体。

[0375] 此外,构成本发明化合物的原子意图包括此类原子的所有同位素形式。如本文所用,同位素包括那些原子数相同但质量数不同的原子。以举例的方式但非限制地,氢的同位素包括氕和氘,并且碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。

[0376] 在一些实施方案中,本发明的化合物用作前药或可衍生化以用作前药。由于已知前药可增强药物的许多所需品质(例如,溶解度、生物利用度、制造等),因此在本发明的一些方法中采用的化合物可(根据需要)以前药形式递送。因此,本发明考虑了本发明化合物的前药以及递送前药的方法。通过以在常规操纵或体内使修饰裂解为母体化合物的方式修饰存在于化合物中的官能团来制备本发明中采用的化合物的前药。因此,前药包括例如本文所述的化合物,其中羟基、氨基或羧基与任何基团键合,当前药施用于患者时,所述基团分别裂解形成羟基、氨基或羧酸。

[0377] 在一些实施方案中,本发明的化合物以盐或非盐形式存在。关于盐形式,在一些实施方案中,形成本文提供的化合物的任何盐形式的一部分的具体阴离子或阳离子不是关键的,只要盐作为整体是药理学上可接受的。药学上可接受的盐的另外实例和它们的制备方法和用途呈现在Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)中,所述文献以引用的方式并入本文。

[0378] B. 过度增生性疾病

[0379] 虽然过度增生性疾病可能与导致细胞开始不受控制地繁殖的任何医学病症相关,但典型的实例是癌症。癌症的关键要素之一是细胞的正常凋亡周期被中断,并且因此导致细胞凋亡的剂是治疗这些疾病的重要治疗剂。因此,本公开中描述的金卡宾萘醌化合物和组合物可有效治疗癌症。

[0380] 可用根据实施方案的化合物治疗的癌细胞包括但不限于来自膀胱、血液、骨、骨髓、脑、乳房、结肠、食道、胃肠、牙龈、头、肾、肝、肺、鼻咽、颈、卵巢、前列腺、皮肤、胃、胰腺、睾丸、舌头、子宫颈或子宫的细胞。此外,癌症可具体地具有以下组织学类型,但不限于这些:瘤,恶性;癌;癌,未分化;巨细胞和梭形细胞癌;小细胞癌;乳头状癌;鳞状细胞癌;淋巴上皮癌;基底细胞癌;毛基质癌;移行细胞癌;乳头状移行细胞癌;腺癌;胃泌素瘤,恶性;胆管癌;肝细胞癌;混合型肝细胞癌和胆管癌;小梁腺癌;腺样囊性癌;腺瘤性息肉腺癌;腺癌,家族性结肠息肉病;实体癌;类癌瘤,恶性;支气管-肺泡腺癌;乳头状腺癌;嫌色细胞癌;嗜酸细胞癌;嗜酸性腺癌;嗜碱性粒细胞癌;透明细胞腺癌;颗粒细胞癌;滤泡性腺癌;乳头状和滤泡性腺癌;非包囊硬化性癌;肾上腺皮质癌;子宫内膜样癌;皮肤附属器癌;大汗腺腺癌;皮脂腺癌;耵聍腺腺癌;粘液表皮样癌;囊腺癌;乳头状囊腺癌;乳头状浆液性囊腺癌;粘液性囊腺癌;粘液性腺癌;印戒细胞癌;浸润性导管癌;髓样癌;小叶癌;炎性癌;佩吉特病,乳房;腺泡细胞癌;腺鳞癌;伴随鳞状化生的腺癌;胸腺瘤,恶性;卵巢间质瘤,恶性;泡膜细胞瘤,恶性;粒层细胞瘤,恶性;男性细胞瘤,恶性;滋养细胞瘤;莱迪希细胞瘤,恶性;脂质细胞瘤,恶性;副神经节瘤,恶性;乳房外副神经节瘤,恶性;嗜铬细胞瘤;皮肤丝球肉瘤;恶性

黑色素瘤;无色素性黑色素瘤;表面扩散型黑色素瘤;巨大色素痣内恶性黑色素瘤;上皮样细胞黑色素瘤;蓝色痣,恶性;肉瘤;纤维肉瘤;纤维性组织细胞瘤,恶性;粘液肉瘤;脂肪肉瘤;平滑肌肉瘤;横纹肌肉瘤;胚胎性横纹肌肉瘤;腺泡型横纹肌肉瘤;间质肉瘤;混合瘤,恶性;苗勒管混合瘤;肾母细胞瘤;肝母细胞瘤;癌肉瘤;间质瘤,恶性;布伦纳瘤,恶性;叶状瘤,恶性;滑膜肉瘤;间皮瘤,恶性;无性细胞瘤;胚胎性癌;畸胎瘤,恶性;甲状腺肿样卵巢瘤,恶性;绒毛膜癌;中肾瘤,恶性;血管肉瘤;血管内皮瘤,恶性;卡波济氏肉瘤;血管外皮细胞瘤,恶性;淋巴管肉瘤;骨肉瘤;皮质旁成骨肉瘤;软骨肉瘤;成软骨细胞瘤,恶性;间叶性软骨肉瘤;骨巨细胞瘤;尤因氏肉瘤;牙源性肿瘤,恶性;成釉细胞性牙肉瘤;成釉细胞瘤,恶性;成釉细胞纤维肉瘤;松果体瘤,恶性;脊索瘤;神经胶质瘤,恶性;室管膜瘤;星形细胞瘤;原浆型星形细胞瘤;纤维性星形细胞瘤;成星形细胞瘤;成胶质细胞瘤;少突神经胶质瘤;成少突神经胶质细胞瘤;原始神经外胚层;小脑肉瘤;成神经节细胞瘤;成神经细胞瘤;成视网膜细胞瘤;嗅神经源性肿瘤;脑膜瘤,恶性;神经纤维肉瘤;神经鞘瘤,恶性;颗粒细胞瘤,恶性;恶性淋巴瘤;霍奇金病;霍奇金;副肉芽肿;恶性淋巴瘤,小淋巴细胞性;恶性淋巴瘤,大细胞,弥漫性;恶性淋巴瘤,滤泡性;蕈样霉菌病;其他特定非霍奇金淋巴瘤;恶性组织细胞增多症;多发性骨髓瘤;肥大细胞肉瘤;免疫增生性小肠病;白血病;淋巴细胞性白血病;浆细胞白血病;红白血病;淋巴肉瘤细胞白血病;骨髓性白血病;嗜碱细胞性白血病;嗜酸性粒细胞白血病;单核细胞白血病;肥大细胞白血病;巨核细胞白血病;髓样肉瘤;以及毛细胞白血病。在某些方面,肿瘤可包括骨肉瘤、血管肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、尤文肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤或白血病。

[0381] 特别地,本文治疗的癌症可与一种或多种特定类型的突变相关,或者通过诱导活性氧物质或引起免疫原性细胞死亡(包括通过使用药用金属络合物)来治疗。

[0382] I. 药用无机化合物

[0383] 药用无机化学是潜力巨大的领域,其前景尚未完全实现。事实上,目前唯一获得FDA批准作为癌症治疗剂的非放射性无机化合物是顺铂、卡铂和奥沙利铂。这些化合物被肿瘤学家用作一线疗法,大约一半的接受化学疗法的癌症患者接受单独或与其他剂组合的这三种络合物中的一种(Galanski等人,2005)。虽然铂类药物并非没有问题,尤其包括剂量限制性毒性、肿瘤定位差、耐药性累积和脱靶毒性,但很明显,如果可发现益处接近或超过铂类的其他金属,将对肿瘤学产生变革性影响。如果涉及不同的作用模式,则尤其如此。

[0384] 目前,正在致力于扩展药物无机化学的元素周期表。除了本发明人的Lu和Gd的先前工作(Sessler和Miller,2000),各种Ru(Antonarakis和Emadi,2010)、Os(Ni等人,2011)、Rh(Aguirre等人,2009)、Ti(Melendez,2002)、Re(Suntharalingam等人,2015)和Ga(Timerbaev,2009)络合物正在被研究作为潜在癌症治疗剂,一些剂正在进入临床试验。金络合物也受到关注(Berners-Price和Filipovska,2011;Zou等人,2015)。发明人创造了一系列含有Au(I)的小分子,含有Au(I)的小分子专门经设计用于靶向癌症相关途径,而不是单一蛋白质靶标(化合物1和2)(Arambula等人,2016;McCall等人,2017)。然而,这些系统的水溶性较差,并且缺乏使它们能够尤其连接至靶向剂或以前药形式衍生化的功能性柄。因此,产生了当前要求保护的化合物,包括络合物3,其可被配制用于体内使用并且显示出令人惊讶和出人意料的高效力。

[0385] 近年来,系统/网络药理学领域发生了转变,其重点涉及鉴定通过同时调节多个网

络化靶标起作用的药物候选物 (Hopkins, 2008; Zhou 等人, 2016)。这一新愿景导致重新思考“魔弹”方法, 所述方法涉及优先与单一疾病靶标结合并相互作用的药物 (Kaufmann, 2008; Valent 等人, 2016)。双重敲除酵母模型研究支持以下观点, 即在特定途径中同时缺失两种基因可导致在靶向单个基因不会发生的条件下的表型改变 (Ooi 等人, 2017; Hillenmeyer 等人, 2008)。不希望受任何理论束缚, 据信, 导致癌细胞基于氧化损伤的死亡和促进垂死/死亡癌细胞以诱导特异性免疫应答的双重靶向剂将特别有希望作为药物先导物。因为它应该引发免疫原性抗癌应答机制, 所以对癌症抗氧化剂网络的这种靶向预期异常强大。它将允许发现新的双重靶向免疫治疗剂, 所述双重靶向免疫治疗剂在癌症适应症 (如肺癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、乳腺癌和黑素瘤) 中具有特定用途, 所述适应症显示网络过度活动, 并以几种关键蛋白质的过表达为特征 (Gromer 等人, 2004)。

[0386] II. 癌症免疫疗法和双重疗法

[0387] 虽然靶向宿主免疫系统来治疗癌症的想法并不新鲜 (Sharma 等人, 2011), 但治疗开发的最新进展已将此领域定义为癌症治疗的最新技术。癌症能够激活多种抗性机制, 如局部免疫逃避、增强的耐受性以及T细胞信号传导的复杂和系统性分解。除了这些机制之外, 免疫编辑还允许对肿瘤施加选择性压力, 从而产生更少免疫原性癌细胞 (Mahoney 等人, 2015)。历史上, 因素的这种汇合使癌症免疫疗法的发展成为挑战。然而, 最近的发展和重大成就, 如1) 于2010年批准用于前列腺癌的自体细胞免疫疗法Sipuleucel-T (Topalian 等人, 2011)、2) 于2011年批准用于黑素瘤的抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4)、3) 于2014年批准用于黑素瘤的抗程序性细胞死亡蛋白 (PD-1) 改变了医疗专业人员治疗癌症的方式 (Sharma 和 Allison, 2015)。然而, 无论采用何种策略 (即细胞因子、基于细胞的疗法、疫苗、免疫检查点阻断), 主要挑战仍然存在, 包括低临床反应 (细胞因子)、高剂量限制性毒性 (细胞因子)、安全性问题 (基于细胞的疗法)、费用 (基于细胞的疗法)、一小部分患者受益 (免疫检查点阻断) 和免疫相关不良事件 (免疫检查点阻断) (Farkona 等人, 2016)。但是仍然需要激活抗癌免疫应答的新方法。

[0388] a. 免疫原性细胞死亡

[0389] 通过传统化学疗法治的细胞凋亡通常被认为与免疫系统无关。然而, 最近的数据支持这样一种观点, 即细胞凋亡遵循促进ICD的生物化学上不同的子程序 (Savill 和 Fadok, 2000; Matzinger 等人, 2002; Blachère 等人, 2005; Casares 等人, 2005; Sancho 等人, 2008)。事实证明, 当免疫活性小鼠接种用几种特定细胞凋亡诱导剂 (即蒽环类药物, 奥沙利铂) 预处理的鼠肿瘤细胞时, 诱导保护动物免受随后的肿瘤再激发的免疫应答 (Casares 等人, 2005; Sancho 等人, 2008)。亚细胞应激反应机制是导致ICD的原因 (Casares 等人, 2005; Tesniere 等人, 2009; Bezu 等人, 2015; Terenzi 等人, 2016)。虽然传统化学疗法通过DNA损伤和复制抑制来损害有丝分裂进程, 但蒽环类药物和奥沙利铂 (但不是顺铂) 的靶标混杂也导致线粒体和ER氧化应激, 从而导致树突状细胞 (DC) 依赖性免疫激活 (Sancho 等人, 2008; Tesniere 等人, 2009; Obeid 等人, 2006)。这些应激机制导致钙网蛋白 (CRT) 从ER至细胞膜的凋亡前易位。在此之后, 细胞凋亡过程中ATP的自噬依赖性释放和细胞透化过程中高迁移率族盒1 (HMGB1) 蛋白 (Apetoh 等人, 2007) 的细胞外释放产生分别由CRT、ATP和HMGB1的DC受体识别的三种特异性生物标志物CD91、P2RX7和toll样受体4 (TLR-4) (Terenzi 等人, 2016)。诱导这种独特抗癌反应 (即ICD) 的小分子非常罕见。例如, Kepp 等人筛选了2,033种分子, 包

括1)所有FDA批准的抗癌剂,2)许多其他FDA批准的药物和3)构成NCI的“机制多样性集”的推定抗癌剂的集。其中,只有9种分子被证实可诱导ICD (Kepp等人,2014)。

[0390] ICD在临床结果中的重要性在野生型和突变型TLR-4患者群体(人中突变率为12%-14%)中得到证实,其中功能丧失等位基因导致用蕁环类药物治疗后肿瘤复发(Ferwerda等人,2007)。ICD导致DC定位至肿瘤的逐步过程、DC对垂死/死亡肿瘤细胞的吞噬、DC的抗原加工、DC的成熟以及DC将抗原呈递至T细胞。这种级联最终导致IFN- γ 介导的免疫应答(Terenzi等人,2016)。正如免疫检查点抑制剂的临床益处所证明,在现代癌症治疗的背景下,现在正在积极探索免疫介导的抗肿瘤机制(Baik等人,2017)。不希望受任何理论束缚,据信引发此类作用机制的新的分子的发现将在未来几十年的癌症治疗领域中发挥关键作用,无论是作为独立药物还是作为与免疫检查点抑制剂结合的组合疗法(Terenzi等人,2016)。

[0391] b. 抗氧化网络靶向

[0392] 细胞内活性氧物质(ROS)的增加是恶性细胞增殖的标志。在癌症中,这种增加通常被抗氧化途径活性的增加所抵消(Diehn等人,2009)。这些生物化学和表型转变(即ROS和抗氧化途径活性的升高)以及生物化学抗氧化剂硫氧还蛋白(Trx)再生的癌症特异性机制使得抑制Trx及其补体硫氧还蛋白还原酶(TrxR)(或Trx/TrxR氧化还原对)称为有吸引力的癌症药物发现策略(Gromer等人,2004;Arner和Holmgren,2000;Berggren等人,1966;Raffel等人,2003;Kim等人,2005;Ai等人,2016;和Eriksson等人,2009)。然而,TrxR的简单靶向不足以实现体内抗癌活性。

[0393] 虽然许多络合物(有机和无机来源)在TrxR抑制方面有效,但基于Au(I)的络合物特别令人感兴趣,因为它们被认为具有选择性地结合至酶的硒基硫化物/硒硫醇氧化还原中心的能力(Colotti等人,2013;2005)。金诺芬(被批准用于类风湿性关节炎)的研究有助于强调其通过S-Au(I)-Se络合抑制TrxR的能力。此外,金诺芬目前被认为是最著名的TrxR抑制剂(Di Sarra等人,2013)。金诺芬和其他Au(I)-膦络合物在几种癌细胞系中显示出中等抗增殖活性;然而,在体内仅观察到有限的抗肿瘤活性(Hill等人,1989;Mirabelli等人,1986;Viotte等人,1996)。体外活性与体内功效缺乏之间的这种对比归因于Au(I)-膦键的不稳定性,并且由于抗氧化途径的复杂性而加剧。特别地,当仅靶向TrxR时,高度网络化的抗氧化途径的弹性阻止体内有效生长抑制(图5A, I $\rightarrow$ II)。

[0394] 由于与抗氧化途径内靶向单一蛋白质相关的局限性(例如,使用金诺芬来抑制TrxR),采用了系统/网络药理学方法;其允许鉴定通过调节多个网络靶标起作用并且特别是充当免疫刺激治疗剂的候选药物(Hopkins,2008;2016)。基于系统的治疗方法的新兴吸引力促使人们努力鉴定生物网络内的可行靶标(图5A, I $\rightarrow$ III)。不幸的是,迄今为止,由于生物网络的无标度性质,特定蛋白质的随机缺失或抑制通常导致表型输出不佳(Barabási和Oltvai,2004)。因此,生物系统内单一蛋白质或节点的靶向通常不会产生可行的候选药物(图5A, I $\rightarrow$ II)(例如,靶向TrxR的金诺芬)。然而,双重敲除酵母模型研究支持以下观点,即同时缺失两种基因可导致在靶向单个基因不会发生的条件下的表型改变(Ooi等人,2017;Hillenmeyer等人,2008)。然而,产生能够靶向此类细胞网络的有效小分子是当前的挑战。

[0395] 考虑到上述因素,开发了基于系统生物学的药物发现的新方法,所述方法涉及抗

氧化反应机制的双重靶向。不希望受任何理论束缚,据信氧化损伤和克服内源性氧化应激预防为双重网络靶向提供理想的手段,因为1) 抗氧化反应途径在几种癌症中过表达,2) 有效靶向导致生长表型的改变,以及3) 正常细胞被认为具有更大的活性氧物质 (ROS) 适应能力 (Diehn等人,2009;Schumacker,2017;Trachootham等人,2009;Zhao和Butler,2013;以及Gorrini等人,2013)。这三个差异被认为导致癌症选择性 (Trachootham等人,2009)。靶向抗氧化网络是公认的抗癌药物发现策略;然而,可同时多向性调节不同机制的络合物的实例有限 (Hill等人,1989;Mirabelli等人,1986;Viotte等人,1996;Mirabelli等人,1985)。为了实现基于系统的抗氧化途径靶向,已经产生了降低ROS耐受性、同时增加ROS产生的剂 (图5B)。这些剂旨在从两端扰乱抗氧化稳态,从而推翻网络并促进细胞死亡 (图5A, I→III, 和图5B)。正如本文提供的数据所支持,由此产生的线粒体和ER应激反应机制触发免疫原性细胞死亡 (ICD),从而产生一类新的免疫刺激性治疗剂。

[0396] C. 药物制剂和施用途径

[0397] 在另一方面,为了向需要这种治疗的患者施用,药物制剂 (也称为药物制剂、药物组合物、药物产品、医药产品、药品、药物或药剂) 包含治疗有效量的与一种或多种适合于指定施用途径的赋形剂和/或药物载体一起配制的本文公开的化合物。在一些实施方案中,本文公开的化合物以适于治疗人和/或兽用患者的方式配制。在一些实施方案中,配制包括将一种或多种本文公开的化合物与一种或多种以下赋形剂混合或组合:乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇,以及环糊精、开链寡糖和相关载体。在一些实施方案中,例如,对于口服施用,药物制剂可进行压片或封装。在一些实施方案中,所述化合物可溶解或成浆于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠和/或各种缓冲剂中。在一些实施方案中,药物制剂可进行药物操作如灭菌,和/或可含有药物载体和/或赋形剂,如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、包封剂如脂质、树枝状聚合物、聚合物、蛋白质如白蛋白、核酸以及缓冲液。

[0398] 药物制剂可通过多种方法施用,例如口服或注射 (例如皮下、静脉内和腹膜内)。取决于施用途径,本文公开的化合物可用材料包覆以保护所述化合物免受酸和可能使所述化合物失活的其它天然条件的作用。为通过除胃肠外施用以外的途径施用活性化合物,可能必需将所述化合物用防止其失活的物质包衣或者所述化合物与防止其失活的物质共同施用。在一些实施方案中,活性化合物可在适当载剂 (例如脂质体) 或稀释剂中施用于受患者。药学上可接受的稀释剂包括生理食盐水和水性缓冲溶液。脂质体包括水包油包水CGF乳剂以及常规脂质体。环糊精和相关系统也可用作赋形剂。

[0399] 还可胃肠外、腹膜内、脊柱内或脑内施用本文公开的化合物。分散液可在甘油液体聚乙二醇和其混合物以及油中制备。在正常储存和使用条件下,这些制剂可含有防腐剂以防止微生物生长。

[0400] 适于可注射使用的药物组合物包括无菌水溶液 (在可溶于水的情况下) 或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。载体可以是含有以下各项的溶剂或分散介质:例如,水、乙醇、多元醇 (如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其适合的混合物、以及植物油。可例如通过使用包衣 (如卵磷脂)、通过在分散液的情况下维持所需粒度以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。防止微生物的作用可通过不同的抗细菌剂和抗真

菌剂,例如对羟苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来实现。在许多情况下,优选在组合物中包含等渗剂,例如糖、氯化钠或多元醇如甘露糖醇和山梨糖醇。可通过在组合物中包含延迟吸收的剂(例如单硬脂酸铝或明胶)来引起可注射组合物的延长吸收。

[0401] 本文公开的化合物可例如与惰性稀释剂或可吸收的可食用载体一起口服施用。化合物和其他成分还可封闭在硬壳或软壳明胶胶囊中,压制成片剂,或直接并入受试者的饮食中。对于口服治疗性施用,本文公开的化合物可与赋形剂组合并且以可摄入片剂、口含片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆、糯米纸囊剂等形式使用。组合物和制剂中治疗性化合物的百分比当然可以变化。此类药物制剂中治疗性化合物的量是使得将获得适合的剂量。

[0402] 治疗性化合物也可局部施用于皮肤、眼睛、耳朵或粘膜。治疗性化合物的局部施用可包括将化合物配制成局部溶液、洗剂、乳膏、软膏、凝胶、泡沫、透皮贴剂或酏剂。当治疗性化合物被配制用于局部施用时,所述化合物可与一种或多种增加化合物通过其所施用的组织的渗透性的剂组合。在其他实施方案中,预期将局部给药施用于眼睛。这种施用可施加至角膜、结膜或巩膜的表面。不希望受任何理论束缚,据信向眼睛表面施用允许治疗性化合物到达眼睛的后部。眼科局部施用可配制成溶液、悬浮液、软膏、凝胶或乳液。最后,局部施用还可包括施用至粘膜,如口腔内部。这种施用可直接施用于粘膜内的特定位置,如牙齿、疮或溃疡。可替代地,如果需要局部递送至肺,则治疗性化合物可以干粉或气雾剂制剂的形式通过吸入施用。

[0403] 在一些实施方案中,可能有利的是将胃肠外组合物配制成剂量单位形式,以便于施用和剂量均匀性。如本文所用的剂量单位形式是指适合作为待治疗患者的单位剂量的物理离散单位;各单位含有经计算可产生所需治疗效果的预定量的治疗性化合物以及所需药物载体。在一些实施方案中,本发明的剂量单位形式的规格由以下因素决定并且直接取决于以下因素:(a)治疗性化合物的独特特征以及待实现的特定治疗效果,和(b)混配用于治疗患者的选定疾患的这种治疗性化合物的领域中固有的限制。在一些实施方案中,活性化合物以足以治疗与患者的疾患相关的疾患的治疗有效剂量施用。例如,可在动物模型系统中评价化合物的功效,所述动物模型系统可预测治疗人或另一种动物中的疾病的功效。

[0404] 在一些实施方案中,治疗性化合物的有效剂量范围可从在针对多种不同动物的动物研究中确定的有效剂量外推。在一些实施方案中,人等效剂量(HED)(mg/kg)可根据以下公式计算(参见例如,Reagan-Shaw等人,FASEB J.,22(3):659-661,2008,所述文献以引用的方式并入本文):

[0405]
$$\text{HED (mg/kg)} = \text{动物剂量 (mg/kg)} \times (\text{动物}K_m / \text{人}K_m)$$

[0406] 在转换中使用 K_m 因子产生基于体表面积(BSA)而不是仅基于体重的HED值。人和各种动物的 K_m 值是众所周知的。例如,平均60kg的人(BSA为 1.6m^2)的 K_m 为37,而20kg儿童(BSA为 0.8m^2)将具有25的 K_m 。一些相关动物模型的 K_m 也是众所周知的,包括:小鼠 K_m 为3(给定体重为0.02kg且BSA为0.007);仓鼠 K_m 为5(给定体重为0.08kg且BSA为0.02);大鼠 K_m 为6(给定体重为0.15kg且BSA为0.025),并且猴 K_m 为12(给定体重为3kg且BSA为0.24)。

[0407] 治疗性组合物的精确量取决于从业者的判断并且特定于每个个体。尽管如此,计算的HED剂量提供一般指导。影响剂量的其他因素包括患者的身体和临床状态、施用途径、预期治疗目标以及特定治疗性制剂的效力、稳定性和毒性。

[0408] 施用至患者的本公开的化合物或包含本公开的化合物的组合物的实际剂量可由

身体和生理因素确定,所述因素如所治疗的动物的类型、年龄、性别、体重、疾患的严重程度、所治疗疾病的类型、先前或同时进行治疗干预、患者的特发病和施用途。这些因素可由熟练技术人员确定。负责施用的从业者通常将决定组合物中的活性成分的浓度和个体患者的适当剂量。在任何并发症的情况下,可由个别医师调整剂量。

[0409] 在一些实施方案中,治疗有效量通常将在持续一天或数天(取决于施用方式的过程和上文论述的因素)的每天一个或多个剂量施用中从约0.001mg/kg至约1000mg/kg、约0.01mg/kg至约750mg/kg、约100mg/kg至约500mg/kg、约1mg/kg至约250mg/kg、约10mg/kg至约150mg/kg变化。其他合适的剂量范围包括每天1mg至10,000mg、每天100mg至10,000mg、每天500mg至10,000mg和每天500mg至1,000mg。在一些实施方案中,所述量少于每天10,000mg,范围为每天750mg至9,000mg。

[0410] 在一些实施方案中,药物制剂中活性化合物的量是约2至约75重量%。在一些实施方案中,所述量是约25至约60重量%。

[0411] 考虑单剂量或多个剂量的剂。用于递送多个剂量的所需时间间隔可通过本领域的普通技术人员仅使用常规实验确定。例如,患者可以大约12小时的间隔每天施用两个剂量。在一些实施方案中,所述剂每天一次施用。

[0412] 所述剂可按例行时间表施用。如本文所用,例行时间表是指预定的指定时间段。只要时间表是预定的,例行时间表就可涵盖长度相同或不同的时间段。例如,例行时间表可涉及每天两次、每天、每两天、每三天、每四天、每五天、每六天、每周一次、每月一次或期间任何设定的天数或周数施用。可替代地,预定的例行时间表可包括第一周每天两次施用,随后几个月每天施用,等等。在其他实施方案中,本发明提供了可口服的剂并且其时间取决于或不取决于食物摄入的剂。因此,例如,可每天早上和/或每天晚上服用所述剂,而不管患者何时进食或将进食。

[0413] D. 定义

[0414] 当在化学基团的上下文中使用时:“氢”是指-H;“羟基”是指-OH;“氧代基”是指=O;“羰基”是指-C(=O)-;“羧基”是指-C(=O)OH(也写作-COOH或-CO₂H);“卤基”独立地表示-F、-Cl、-Br或-I;“氨基”是指-NH₂;“羟基氨基”是指-NHOH;“硝基”是指-NO₂;亚氨基是指=NH;“氰基”是指-CN;“异氰基”是指-N=C=O;“叠氮基”是指-N₃;在单价上下文中,“磷酸根”是指-OP(O)(OH)₂或其去质子化形式;在二价上下文中,“磷酸根”是指-OP(O)(OH)O-或其去质子化形式;“巯基”是指-SH;并且“硫代”是指=S;“硫代羰基”是指-C(=S)-;“磺酰基”是指-S(O)₂-;并且“亚磺酰基”是指-S(O)-。

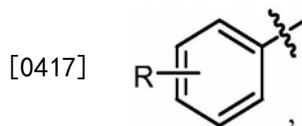
[0415] 在化学式的上下文中,符号“-”表示单键,“=”表示双键,并且“≡”表示三键。符号“---”表示任选的键,所述键如果存在,则是单键抑或双键。符号“====”表示单键或双键。

因此,式涵盖例如、、和。并且应理解没有一个这样的

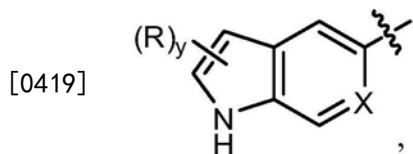
环原子形成多于一个双键的一部分。此外,需要注意的是,共价键符号“-”在连接一个或两个立体原子时并不表示任何优选的立体化学。相反,它涵盖所有立体异构体及其混合物。符号“”当垂直地绘制跨过一个键(例如,对于甲基-CH₃)时指示所述基团的附接点。应注意附接点通常仅对于更大基团以这种方式进行鉴定,以便帮助读者清楚地鉴定附接点。

符号“”意指单键,其中附接至楔形物的粗端的基团“在页面外”。符号“”意指单键,其中附接至楔形物的粗端的基团“在页面中”。符号“”表示单键,其中双键周围的几何形状(例如,例如E或Z)未定义。因此,两种选择以及它们的组合都是预期的。在本申请中所示的结构的原子上任何未定义的化合价隐含地表示键合至所述原子的氢原子。碳原子上的粗点表示与所述碳附接的氢指向纸页面之外。

[0416] 当变量被描绘为环系统上的“浮动基团”时,例如,下式中的基团“R”:



[0418] 则变量可替代附接至任何环原子的任何氢原子,包括描绘的、隐含的、或明确定义的氢,只要形成稳定的结构即可。当变量被描绘为稠环系统上的“浮动基团”时,例如下式中的基团“R”:



[0420] 则除非另外说明,否则变量可替代附接至所述稠环中任一者的任何环原子的任何氢。可替代的氢包括描绘的氢(例如,在以上化学式中附接至氮的氢)、隐含的氢(例如,未图示、但是应理解为存在的以上式的氢)、明确定义的氢、以及其存在取决于环原子的身份的任选的氢(例如,附接至基团X的氢,当X等于-CH-时),只要形成稳定的结构即可。在所描绘的实例中,R可驻留在稠环系统的5元抑或6元环上。在以上式中,紧跟着封闭在括号中的R的下标字母“y”表示数值变量。除非另外说明,否则这个变量可以是0、1、2、或大于2的任何整数,所述变量仅受环或环系统的可替代氢原子的最大数目所限制。

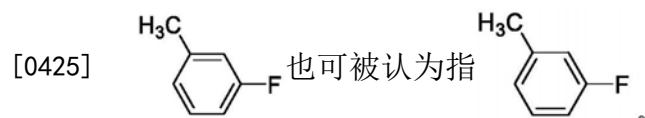
[0421] 对于化学基团和化合物类别,基团或类别中的碳原子数如下所示:“C_n”或“C=n”定义基团/类别中碳原子的确切数量(n)。“C≤n”定义可在基团/类别中的最大碳原子数(n),对于所讨论的基团/类别,最小数量尽可能小。例如,应理解,基团“烷基_(C≤8)”、“环烷二基_(C≤8)”、“杂芳基_(C≤8)”和“酰基_(C≤8)”中的最小碳原子数是1,基团“烯基_(C≤8)”、“炔基_(C≤8)”和“杂环烷基_(C≤8)”中的最小碳原子数是2,基团“环烷基_(C≤8)”中的最小碳原子数是3,并且基团“芳基_(C≤8)”和“芳二基_(C≤8)”中的最小碳原子数是6。“C_n-n'”定义所述基团中的碳原子的最小(n)和最大数目(n')。因此,“烷基_(C2-10)”表示具有2至10个碳原子的那些烷基。这些碳数指示符可在其修饰的化学基团或类别之前或之后,并且可以或不封闭在括号中,但不表示任何含义变化。因此,术语“C5烯烃”、“C5-烯烃”、“烯烃_(C5)”和“烯烃_{C5}”都是同义词。除以下说明外,计算每个碳原子以确定基团或化合物是否属于指定的碳原子数。例如,基团二己基氨基是二烷基氨基_(C=12)基团的实例;然而,它不是二烷基氨基_(C=6)基团的实例。同样,苯基乙基是芳烷基_(C=8)基团的实例。当本文定义的任何化学基团或化合物类别被术语“取代的”修饰时,替代氢原子的部分中的任何碳原子不计算在内。因此,具有总计七个碳原子的甲氧基己基是取代的烷基_(C1-6)的实例。除非另有说明,否则在没有碳原子限制的权利要求集中列出的任何化学基团或化合物类别具有小于或等于十二的碳原子限制。

[0422] 当用于修饰化合物或化学基团时,术语“饱和”是指化合物或化学基团不具有碳-碳双键和碳-碳三键,除非在下文中注明。当术语用于修饰原子时,它意味着所述原子不是

任何双键或三键的一部分。在饱和基团的取代形式的情况下,可存在一个或多个碳氧双键或碳氮双键。并且当存在这样的键时,不排除可能作为酮-烯醇互变异构或亚胺/烯胺互变异构的一部分出现的碳-碳双键。当术语“饱和”用于修饰一种物质的溶液时,它意味着所述物质不能再溶解于所述溶液中。

[0423] 术语“脂肪族”表示如此修饰的化合物或化学基团是无环或环状的,但非芳族化合物或基团。在脂肪族化合物/基团中,碳原子可按直链、支链、或非芳族环(脂环族的)接合在一起。脂肪族化合物/基团可以是饱和的,即通过单个碳-碳键接合(烷烃/烷基);或不饱和的,具有一个或多个碳-碳双键(烯烃/烯基)或具有一个或多个碳-碳三键(炔烃/炔基)。

[0424] 术语“芳族”表示如此修饰的化合物或化学基团在完全缀合的环状 π 系统中具有带 $4n+2$ 个电子的平面不饱和原子环。芳族化合物或化学基团可描述为单一共振结构;然而,对一种共振结构的描述还被认为是指任何其他共振结构。例如:

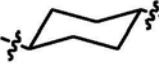


[0426] 芳族化合物也可使用圆圈描绘,以表示完全缀合的环状 π 系统中电子的离域性质,下文示出其两个非限制性实例:



[0428] 术语“烷基”是指具有碳原子作为附接点,具有直链的或支链的非环状结构,并且没有除了碳和氢以外的原子的单价饱和脂肪族基团。基团 $-\text{CH}_3$ (Me)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr或丙基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (i-Pr、ⁱPr或异丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (仲丁基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (异丁基)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (叔丁基,叔丁基,t-Bu或^tBu)和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (新戊基)是烷基的非限制性实例。术语“烷二基”是指具有一个或两个饱和碳原子作为一个或多个附接点、具有直链的或支链的非环状的结构、没有碳-碳双键或三键并且没有除碳和氢以外的原子的二价饱和脂肪族基团。基团 $-\text{CH}_2-$ (亚甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 是烷二基的非限制性实例。术语“亚烷基”是指二价基团 $=\text{CRR}'$,其中R和R'独立地是氢或烷基。亚烷基的非限制性实例包括: $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 和 $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。“烷烃”是指具有式H-R的化合物类别,其中R是烷基,如所述术语在上文所定义。

[0429] 术语“环烷基”是指具有碳原子作为附接点,所述碳原子形成一个或多个非芳族环结构的一部分、没有碳-碳双键或三键并且没有除碳和氢以外的原子的单价饱和脂肪族基团。非限制性实例包括: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (环丙基)、环丁基、环戊基或环己基(Cy)。如本文所用,所述术语不排除附接至非芳族环结构的碳原子的一个或多个烷基的存在(碳数限制允许)。术语“环烷二基”是指具有两个碳原子作为附接点、没有碳-碳双键或三键并且没有除碳和氢

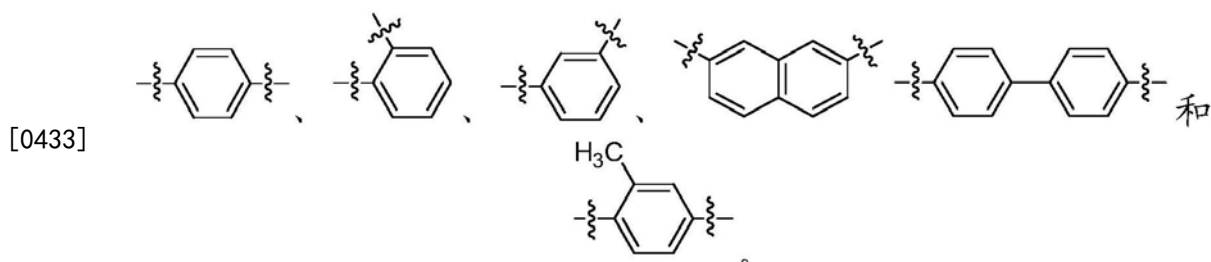
以外的原子的二价饱和脂肪族基团。基团  是环烷二基的非限制性实例。“环烷烃”是指具有式H-R的化合物类别,其中R是环烷基,如所述术语在上文所定义。

[0430] 术语“烯基”是指具有碳原子作为附接点、具有直链的或支链的非环状结构、具有至少一个非芳族碳-碳双键、没有碳-碳三键并且没有除碳和氢以外的原子的单价不饱和脂肪族基团。非限制性实例包括: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (乙烯基)、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

(烯丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 。术语“烯二基”是指具有两个碳原子作为附接点、具有直链的或支链的非环状结构、具有至少一个非芳族碳-碳双键、没有碳-碳三键并且没有除碳和氢以外的原子的二价不饱和脂肪族基团。基团 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 是烯二基的非限制性实例。应注意,虽然烯二基是脂肪族的,但一旦在两端连接,则此基团不排除形成芳族结构的一部分。术语“烯烃(alkene)”和“烯烴(olefin)”是同义词并且是指具有式H-R的化合物类别,其中R是烯基,如所述术语在上文所定义。类似地,术语“末端烯烴”和“ α -烯烴”是同义词并且是指仅具有一个碳-碳双键的烯烴,其中所述键是分子末端的乙烯基的一部分。

[0431] 术语“炔基”是指具有碳原子作为附接点、具有直链的或支链的非环状结构、具有至少一个碳-碳三键且没有除碳和氢以外的原子的单价不饱和脂肪族基团。如本文所用,术语炔基不排除一个或多个非芳族碳-碳双键的存在。基团 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 是炔基的非限制性实例。“炔烴”是指具有式H-R的化合物类别,其中R是炔基。

[0432] 术语“芳基”是指具有芳族碳原子作为附接点的单价不饱和芳族基团,所述碳原子形成一个或多个六元芳族环结构的一部分,所述芳族环结构各自具有六个全部为碳的环原子,并且其中所述基团不包含除碳和氢以外的原子。如果存在多于一个环,则所述环可以是稠合的或非稠合的。非稠合的环通过共价键连接。如本文所用,术语芳基不排除附接至第一芳族环或所存在的任何另外的芳族环的一个或多个烷基的存在(碳数限制允许)。芳基的非限制性实例包括苯基(Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (乙基苯基)、萘基以及源自联苯基的单价基团(例如,4-苯基苯基)。术语“芳二基”是指具有两个芳族碳原子作为附接点的二价芳族基团,所述碳原子形成一个或多个六元芳族环结构的一部分,所述芳族环结构各自具有六个全部为碳的环原子,并且其中所述二价基团不包含除碳和氢以外的原子。如本文所用,术语芳二基不排除附接至第一芳族环或所存在的任何另外的芳族环的一个或多个烷基的存在(碳数限制允许)。如果存在多于一个环,则所述环可以是稠合的或非稠合的。非稠合的环通过共价键连接。芳二基的非限制性实例包括:



[0434] “芳烴”是指具有式H-R的化合物类别,其中R是芳基,如所述术语在上文所定义。苯和甲苯是芳烴的非限制性实例。

[0435] 术语“芳烷基”是指单价基团-烷基-芳基,其中术语烷基和芳基各自以与以上所提供的定义相一致的方式使用。非限制性实例是:苯基甲基(苄基,Bn)和2-苯基-乙基。

[0436] 术语“杂芳基”是指具有芳族碳原子或氮原子作为附接点的单价芳族基团,所述碳原子或氮原子形成一个或多个芳族环结构的一部分,所述芳族环结构各自具有三至八个环原子,其中所述芳族环结构的环原子中的至少一个是氮、氧或硫,并且其中杂芳基不包含除碳、氢、芳族氮、芳族氧和芳族硫以外的原子。如果存在多于一个环,则所述环是稠合的;然而,术语杂芳基不排除连接酯一个或多个环原子的一个或多个烷基或芳基的存在(碳数限

制允许)。杂芳基的非限制性实例包括苯并噁唑基、苯并咪唑基、呋喃基、咪唑基(Im)、吡啶基、吡唑基(Im)、异噁唑基、甲基吡啶基、噁唑基、噁二唑基、苯基吡啶基、吡啶基(吡啶基)、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、三嗪基、四唑基、噻唑基、噻吩基和三唑基。术语“N-杂芳基”是指以氮原子作为附接点的杂芳基。“杂芳烃”是指具有式H-R的化合物类别,其中R是杂芳基。吡啶和喹啉是杂芳烃的非限制性实例。

[0437] 术语“杂环烷基”是指具有碳原子或氮原子作为附接点的单价非芳族基团,所述碳原子或氮原子形成一个或多个非芳族环结构的一部分,所述非芳族环结构各自具有三至八个环原子,其中所述非芳族环结构的环原子中的至少一个是氮、氧或硫,并且其中杂环烷基不包含除碳、氢、氮、氧和硫以外的原子。如果存在多于一个环,则所述环是稠合的。如本文所用,所述术语不排除附接至一个或多个环原子的一个或多个烷基的存在(碳数限制允许)。此外,所述术语不排除在环或环系统中存在一个或多个双键,条件是所得基团保持非芳族。杂环烷基的非限制性实例包括氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、环氧乙烷基和氧杂环丁烷基。术语“N-杂环烷基”是指具有氮原子作为附接点的杂环烷基。N-吡咯烷基是这种基团的实例。

[0438] 术语“酰基”是指基团-C(O)R,其中R是氢、烷基、环烷基或芳基,如那些术语在上文所定义。基团-CHO、-C(O)CH₃(乙酰基,Ac)、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、-C(O)C₆H₅和-C(O)C₆H₄CH₃是酰基的非限制性实例。“硫代酰基”以类似的方式定义,除了基团-C(O)R的氧原子已经被硫原子替代(-C(S)R)。术语“醛”对应于连接至-CHO基团的如上文定义的烷基。

[0439] 术语“烷氧基”是指基团-OR,其中R是烷基,如所述术语在上文所定义。非限制性实例包括:-OCH₃(甲氧基)、-OCH₂CH₃(乙氧基)、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂(异丙氧基)或-OC(CH₃)₃(叔丁氧基)。当在没有修饰语“取代的”的情况下使用时,术语“环烷氧基”、“烯氧基”、“炔氧基”、“芳氧基”、“芳烷氧基”、“杂芳基氧基”、“杂环烷氧基”以及“酰氧基”是指定义为-OR的基团,其中R相应地是环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和酰基。术语“烷硫基”和“酰硫基”是指基团-SR,其中R分别是烷基和酰基。术语“醇”对应于如以上所定义的烷烃,其中至少一个氢原子已经被羟基替代。术语“醚”对应于如以上所定义的烷烃,其中至少一个氢原子已经被烷氧基替代。

[0440] 术语“烷基氨基”是指基团-NHR,其中R是烷基,如所述术语在上文所定义。非限制性实例包括:-NHCH₃和-NHCH₂CH₃。术语“二烷基氨基”是指基团-NRR',其中R和R'可以是相同或不同的烷基。二烷基氨基的非限制性实例包括:-N(CH₃)₂和-N(CH₃)(CH₂CH₃)。当在没有修饰语“取代的”的情况下使用时,术语“环烷基氨基”、“烯基氨基”、“炔基氨基”、“芳基氨基”、“芳烷基氨基”、“杂芳基氨基”、“杂环烷基氨基”和“烷氧基氨基”是指定义为-NHR的基团,其中R相应地是环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和烷氧基。芳基氨基的非限制性实例是-NHC₆H₅。术语“二环烷基氨基”、“二烯基氨基”、“二炔基氨基”、“二芳基氨基”、“二芳烷基氨基”、“二杂芳基氨基”、“二杂环烷基氨基”和“二烷氧基氨基”是指定义为-NRR'的基团,其中R和R'相应地是环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和烷氧基。类似地,术语烷基(环烷基)氨基是指定义为-NRR'的基团,其中R是烷基且R'是环烷基。当在没有修饰语“取代的”的情况下使用时,术语“酰胺基”(酰基氨基)是指基团-NHR,其中R是酰

基,如所述术语在以上所定义。酰胺基的非限制性实例是-NHC(O)CH₃。

[0441] 当化学基团与修饰语“取代的”一起使用时,一个或多个氢原子在每种情况下已经独立地被-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂取代。例如,以下基团是取代的烷基的非限制性实例:-CH₂OH、-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CN、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂和-CH₂CH₂Cl。术语“卤代烷基”是取代的烷基的子集,其中氢原子替代仅限于卤基(即-F、-Cl、-Br或-I),使得不存在除碳、氢和卤素以外的其他原子。基团-CH₂Cl是卤代烷基的非限制性实例。术语“氟代烷基”是取代的烷基的子集,其中氢原子替代仅限于氟代,使得不存在除碳、氢和氟以外的其他原子。基团-CH₂F、-CF₃和-CH₂CF₃是氟代烷基的非限制性实例。取代的芳烷基的非限制性实例是:(3-氯苯基)-甲基和2-氯-2-苯基-乙-1-基。基团-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H(羧基)、-CO₂CH₃(甲基羧基)、-CO₂CH₂CH₃、-C(O)NH₂(氨基甲酰基)和-CON(CH₃)₂是取代的酰基的非限制性实例。基团-NHC(O)OCH₃和-NHC(O)NHCH₃是取代的酰胺基的非限制性实例。在一些实施方案中,化合物还可包含受保护的胺基团,如用单价保护基团或二价保护基团保护的胺。

[0442] 词语“一个/种(a/an)”的使用在权利要求书和/或说明书中当结合术语“包含”使用时可是指“一个(种)”,但它还与“一个(种)或多个(种)”、“至少一个(种)”以及“一个(种)或多于一个(种)”的意思一致。

[0443] 在整个本申请中,术语“约”用于指示值包括装置、用以测定所述值的方法的误差的固有变化,或研究受试者或患者中存在的变化。

[0444] “活性成分”(AI)或活性药物成分(API)(也称为活性化合物、活性物质、活性剂、药剂、剂、生物活性分子或治疗性化合物)是药物中具有生物活性的成分。

[0445] “胺保护基团”或“氨基保护基团”是本领域熟知的。胺保护基团是在修饰分子的一些其他部分的反应期间调节胺基团的反应性的基团。胺保护基团至少可在Greene和Wuts, 1999中找到,所述文献以引用的方式并入本文。氨基保护基团的一些非限制性实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等;磺酰基,如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等;烷氧基或芳氧基羰基(与受保护的胺形成聚氨酯),如苄氧基羰基(Cbz)、对氯苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、对溴苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、叔丁氧基羰基(Boc)、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基(Teoc)、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基(Fmoc)、环戊氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己基氧基羰基、苯基硫代羰基等;烷基氨基羰基(与保护胺形成脲),如乙基氨基羰基等;芳烷基,如苄基、三苯甲基、苄氧基甲基等;和甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基等。此外,“胺保护基团”可以是二价保护基团,使得伯胺上的两个氢原子被单个保护基团替代。在这种情况下,胺保护基团可以是邻苯二甲酰亚胺(phth)或

其取代的衍生物,其中术语“取代的”如上所定义。在一些实施方案中,卤代邻苯二甲酰亚胺衍生物可以是四氯邻苯二甲酰亚胺(TCphth)。当在本文中使用时,“受保护的氨基”是式 $\text{PG}_{\text{MA}}\text{NH-}$ 或 $\text{PG}_{\text{DA}}\text{N-}$ 的基团,其中 PG_{MA} 是单价胺保护基团,其也可描述为“单价受保护的氨基”,并且 PG_{DA} 是如上所述的二价胺保护基团,其也可描述为“二价保护的氨基”。

[0446] 术语“包含”、“具有”和“包括”是开放式联系动词。这些动词中的一个或多个的任何形式或时态,诸如“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“具有(has)”、“具有(having)”、“包括(includes)”和“包括(including)”,也是开放式的。例如,“包含”、“具有”或“包括”一个或多个步骤的任何方法不限于仅具有这一个或多个步骤并且还涵盖其他未列出的步骤。

[0447] 如术语“有效的”在本说明书和/或权利要求书中所用,所述术语意指足以实现所需的、预期的或期望的结果。“有效量”、“治疗有效量”或“药学上有效量”当在用化合物治疗患者或受试者的上下文中使用时是指当施用至患者或受试者时足以实现疾病的这种治疗或预防(如那些术语在下文所定义)的化合物的量。

[0448] “赋形剂”是与药物、药物组合物、制剂或药物递送系统的活性成分一起配制的药学上可接受的物质。赋形剂可用于例如稳定组合物、增加组合物(因此当用于此目的时通常称为“填充剂”、“增积剂”或“稀释剂”),或赋予最终剂型中的活性成分治疗增强作用,如促进药物吸收、降低粘度或提高溶解度。赋形剂包括抗粘剂、粘合剂、包衣、色素、崩解剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸附剂、甜味剂和媒介物的药学上可接受的形式。用作输送活性成分的介质的主要赋形剂通常称为媒介物。赋形剂也可用于制造过程中,例如,以帮助处理活性物质,如通过促进粉末流动性或不粘性质,以及帮助体外稳定性,如在预期的保质期内防止变性或聚集。赋形剂的适用性通常将取决于施用途径、剂型、活性成分以及其他因素而变化。

[0449] 如本文所用,术语“ IC_{50} ”是指抑制性剂量,所述剂量是所获得的最大反应的50%。这种定量测量指示将给定生物、生物化学或化学过程(或过程的组分,即酶、细胞、细胞受体或微生物)抑制减半所需要的特定药物或其他物质(抑制剂)量。

[0450] 如本文所用,术语“患者”或“受试者”是指活的哺乳动物生物体,如人、猴、牛、羊、山羊、狗、猫、小鼠、大鼠、豚鼠、或其转基因物种。在某些实施方案中,患者或受试者是灵长类动物。人受试者的非限制性实例是成人、青少年、婴儿和胎儿。

[0451] 如本文一般使用的“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人和动物的组织、器官、和/或体液相接触使用,而无过度毒性、刺激、过敏反应、或其他问题或并发症、同时具有相称的合理受益/风险比的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

[0452] “药学上可接受的盐”意指如上文所定义的在药学上可接受的、并且拥有所需的药理活性的本文公开的化合物的盐。此类盐包括与无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)形成的酸加成盐;或与以下有机酸形成的酸加成盐:如1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、4-甲基双环[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、乙酸、脂肪族单和二羧酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环戊烷丙酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羟基萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、邻-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、草酸、对-氯苯磺酸、苯基取代的链烷酸、丙酸、对-甲苯磺酸、丙

酮酸、水杨酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、叔丁基乙酸、三甲基乙酸等。药学上可接受的盐还包括碱加成盐,所述碱加成盐可在所存在的酸性质子能够与无机或有机碱反应时形成。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝、以及氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。应当认识到形成本发明的任何盐的一部分的具体阴离子或阳离子不是关键的,只要所述盐作为整体是药理学上可接受的即可。药学上可接受的盐的另外实例和它们的制备方法和用途呈现在Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P.H. Stahl和C.G. Wermuth编辑, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)中。

[0453] “药学上可接受的载体”、“药物载体”或简称为“载体”是与活性成分药物一起配制的药学上可接受的物质,其涉及携带、递送和/或运输化学剂。药物载体可用于改善药物的递送和有效性,包括例如调节药物生物利用度、降低药物代谢和/或降低药物毒性的受控释放技术。一些药物载体可增加药物递送至特定目标部位的有效性。载体的实例包括:脂质体、微球(例如,由聚(乳酸-共-乙醇酸)制成)、白蛋白微球、合成聚合物、纳米纤维、蛋白质-DNA络合物、蛋白质缀合物、红细胞、病毒体和树枝状聚合物。

[0454] “药用药物”(也称为药物、药物制剂、药物组合物、药物制剂、药物产品、医药产品、药品、药物、药剂或简称为药物、剂或制剂)是用于诊断、治愈、治疗或预防疾病的组合物,所述组合物包含活性药物成分(API)(上文定义)并且任选地含有一种或多种非活性成分,其也称为赋形剂(上文定义)。

[0455] “铂化学治疗剂”是有机化合物,其含有铂作为分子的组成部分。基于铂化学治疗剂的实例包括卡铂、顺铂和奥沙利铂。

[0456] “铂耐药性”癌症是患者在接受铂化学治疗剂时进展(即患者为“铂难治性”),或患者在完成铂化学治疗剂疗程后的12个月内(例如,6个月内)进展。

[0457] “预防(Prevention)”或“预防(Preventing)”包括:(1)抑制疾病在受试者或患者中的发作,所述受试者或患者可能有风险和/或易患所述疾病,但是还未经历或显示所述疾病的任何或全部病理或症状,和/或(2)减缓疾病的病理或症状在受试者或患者中的发作,所述受试者或患者可能有风险和/或易患所述疾病,但是还未经历或显示所述疾病的任何或全部病理或症状。

[0458] “前药”是指可在体内代谢转化为本发明的活性药物成分的化合物。前药本身在给定适应症方面也可能具有或不具有活性。例如,包含羟基的化合物可作为酯施用,所述酯通过体内水解转化为羟基化合物。可在体内转化为羟基化合物的合适酯的非限制性实例包括乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-双- β -羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙基磺酸酯、二-对甲苯酰基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯、奎尼酸酯和氨基酸的酯。类似地,包含胺基团的化合物可作为酰胺施用,所述酰胺通过体内水解转化为胺化合物。

[0459] 在本申请的上下文中,“选择性地”是指在所述位置表现出大于50%的化合物活性。在另一方面,“优先”是指在所述位置表现出超过75%的化合物活性。

[0460] “立体异构体”或“光学异构体”是给定化合物的异构体,其中相同的原子与相同的其他原子键合,但这些原子在三个维度上的构型不同。“对映异构体”是给定化合物的为彼

此的镜像(如左手和右手)立体异构体。“非对映异构体”是给定化合物的不为对映异构体的立体异构体。手性分子含有手性中心,也称为立体中心(stereocenter)或立体中心(stereogenic center),其是分子中带有基团的任何点,但不一定是原子,使得任何两个基团的交换都产生立体异构体。在有机化合物中,手性中心通常是碳、磷或硫原子,但其他原子也可能是有机和无机化合物的立体中心。分子可具有多个立体中心,从而赋予它许多立体异构体。在立体异构现象是由于四面体立体中心(例如四面体碳)所致的化合物中,假设可能的立体异构体的总数将不超过 2^n ,其中n是四面体立体中心的数量。具有对称性的分子通常具有少于最大可能数量的立体异构体。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物。可替代地,对映异构体的混合物可以是对映异构体富集的,使得一种对映异构体以大于50%的量存在。通常,可使用本领域已知的技术拆分或分离对映异构体和/或非对映异构体。预期对于立体化学尚未定义的任何立体中心或手性轴,所述立体中心或手性轴可以其R形式、S形式或作为R和S形式的混合物存在,包括外消旋和非外消旋混合物。如本文所用,短语“基本上不含其他立体异构体”是指组合物含有 $\leq 15\%$ 、更优选 $\leq 10\%$ 、甚至更优选 $\leq 5\%$ 或最优选 $\leq 1\%$ 的另一种立体异构体。

[0461] “治疗(Treatment)”或“治疗(treating)”包括(1)抑制正在经历或表现出疾病的病理或症状的受试者或患者的疾病(例如,阻止所述病理和/或症状的进一步发展), (2)改善正在经历或表现出疾病的病理或症状的受试者或患者的疾病(例如,逆转所述病理和/或症状),和/或(3)实现正在经历或表现出疾病的病理或症状的受试者或患者的疾病或其症状的任何可测量的减轻。

[0462] 术语“单位剂量”是指化合物或组合物的制剂,使得所述制剂以足以在单次施用中向患者提供单一治疗有效剂量的活性成分的方式制备。可使用的此类单位剂量制剂包括但不限于单个片剂、胶囊或其他口服制剂,或具有可注射液体或其他可注射制剂的单个小瓶。

[0463] 以上定义取代以引用的方式并入本文的任何参考中的任何冲突的定义。然而,定义某些术语的事实不应被视为指示未定义的任何术语是不明确的。而是,所使用的所有术语都被认为是以术语的方式描述本公开以使得本领域的普通技术人员能够理解本公开的范围并且实践本公开。

[0464] E. 实施例

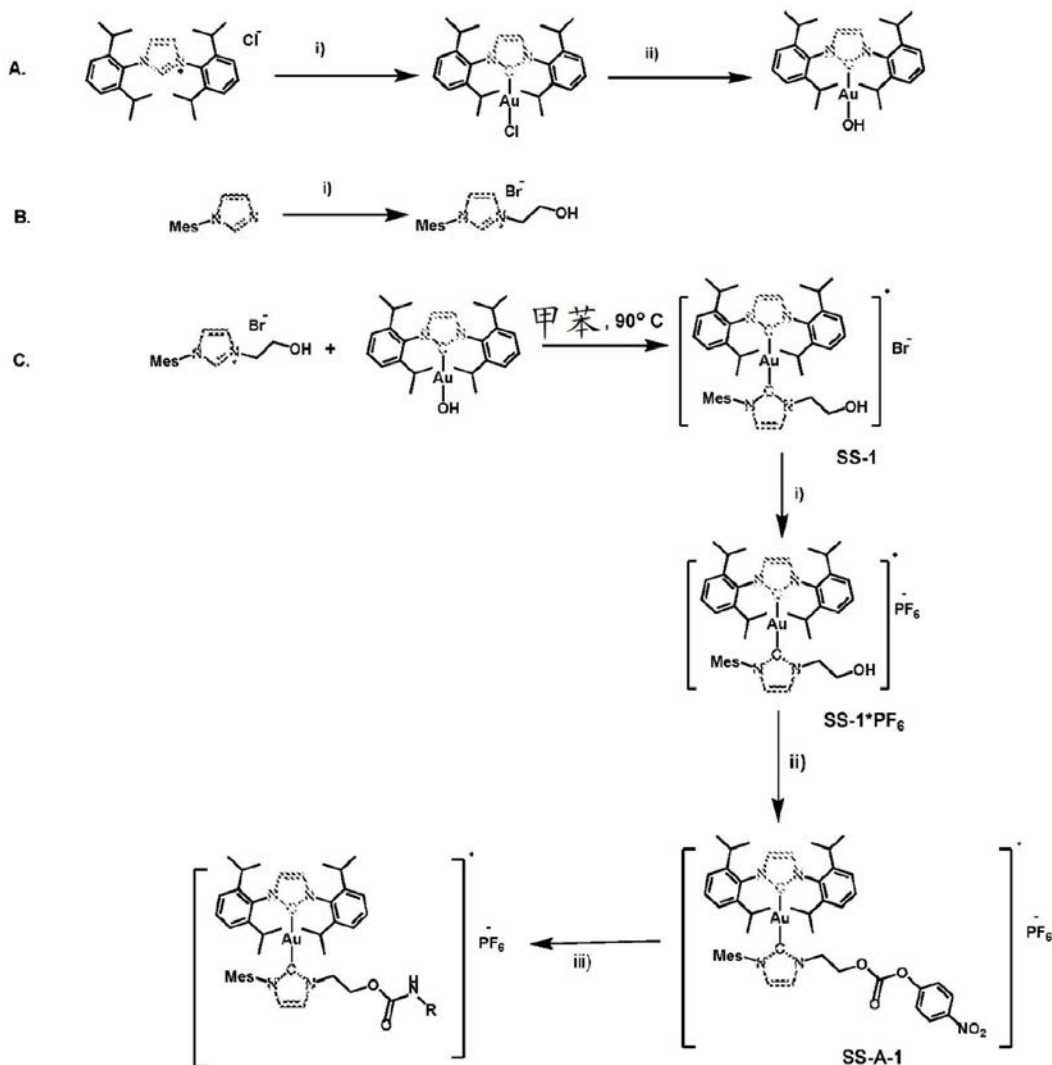
[0465] 包括以下实施例以证实本公开的优选实施方案。本领域的技术人员应理解的是,在以下实施例中公开的技术代表由本发明人发现的在本公开的实践中起良好作用的技术,并且因此可被认为构成本发明实践的优选模式。然而,根据本公开,本领域的技术人员应理解,在不脱离本公开的精神和范围的情况下可在已公开并仍获得类似或相似结果的特定实施方案中做出许多改变。

[0466] 实施例1-官能化金卡宾化合物的制备

[0467] 制备了与不同胺缀合的不对称-Au(I)-双-NHC的文库。首先,羟基官能化的咪唑鎓前配体首先通过在THF中使均三甲苯基咪唑与略微过量的溴乙醇(方案1)反应来合成,其产生90%产率的溴化咪唑鎓 1^*Br 。另一个合成子[Au(IPr)OH]是按照Nolan等人所描述,通过[Au(IPr)Cl]与过量NaOH在作为催化剂的 $tAmOH$ 存在下反应而制备。接下来,将[Au(IPr)OH]和 1^*Br 在无水甲苯中混合并在90℃下加热,得到作为粗产物的白色沉淀物。用水洗涤除去起始溴化咪唑鎓导致以70%的总产率分离纯产物SS- 1^*Br 。此前,Nolan等人报告了使用[Au

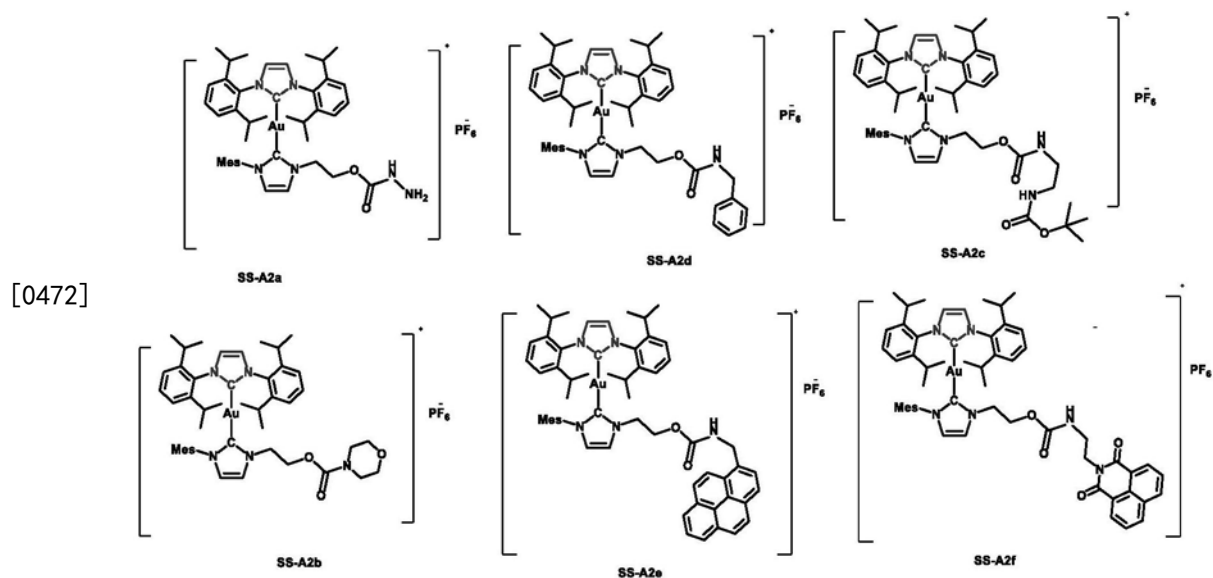
(IPr)OH]作为结构单元的不对称Au(I)-双-NHC文库(Gaillard等人,2010)。Huynh等人使用了乙酸Au(I)络合物 $[\text{Au}(\text{O}_2\text{CCH}_3)(\text{iPr}_2\text{-bimy})]$ 来以高产率获得一系列新的杂-Au(I)-双-NHC(Guo等人,2013)。Cazine等人证明了均配体和杂配体Au(I)-双-NHC的微波辅助合成(Lazreg等人,2015)。但是,令人感兴趣地,这些杂-双-NHC都不含任何可进行后期修饰的官能团。

[0468] 方案1:官能化Au(I)-双-NHC的制备



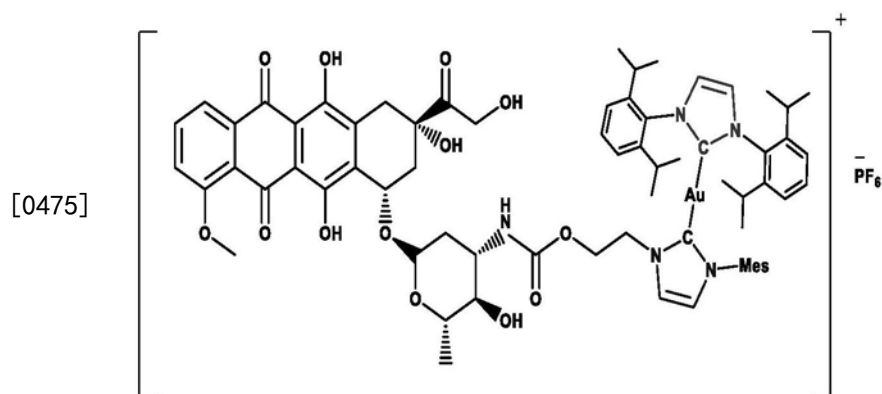
[0470] 作为合成后修饰的初始步骤,通过使用六氟磷酸钠进行了阴离子复分解,以定量产率产生SS-1*PF₆。光谱细节揭示¹H和¹³C NMR明显没有变化,但ESI负质谱清楚地指示阴离子交换。然后与对硝基苯基氯甲酸酯反应得到碳酸酯中间体SS-A-1。通过乙醚在二氯甲烷溶液中的缓慢扩散,生长了SS-1*PF₆和SS-A-1的合适晶体。那些晶体的ORTEP表示可在图1中看到。

[0471] 一旦获得反应性中间体SS-A-1并对其进行充分表征,就尝试将各种胺与其相连。使用这种方法,附接了大多数伯胺、仲胺和苄胺。虽然产率因所选胺而异,但使用HPLC和LCMS观察到完全转化为相应的氨基甲酸酯。所有氨基甲酸酯均使用¹H、¹³C和ESI-MS进行表征。此外,对于若干代表性实例,也可获得合适的晶体。使用此方案制成的实例如下文所示。展望未来,明智地选择了这些分子中的一些,因为它们可进一步进行修饰。



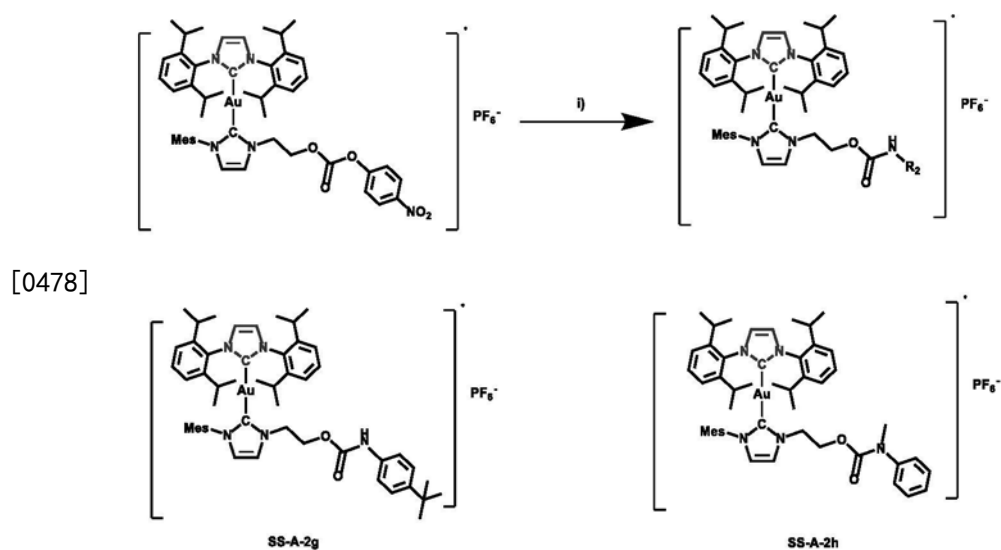
[0473] 在使用不同胺进行模型研究后,下一个目标是利用这种策略来创建适合衔接至信号传导剂、可允许制备前体形式和生物相关分子的部分的系统。最初的努力集中于荧光信号传导剂。与Au(I)-单-NHC相比,荧光Au(I)-双-NHC很少见。现在利用新的合成方法,可通过氨基甲酸酯键容易地衔接诸如茈和蔡二甲酰亚胺的荧光分子。在TEA(4当量)存在下使SS-A-1与茈甲胺盐酸盐(3当量)反应30小时后,从LCMS观察到完全转化。在必要的水洗以除去盐酸铵之后,获得带有茈甲胺盐酸盐的粗产物。因此,使用20:1DCM/甲醇混合物作为洗脱剂通过硅胶柱纯化化合物。这种柱纯化在Au(I)卡宾化学中也很少见,并且它清楚地描绘了氨基甲酸酯键的稳健性。目标茈缀合产物SS-2e可以中等产率(50%)分离,并且已使用 ^1H 、 ^{13}C 和HRMS对其进行了充分表征。还使用DEE在DCM溶液中的缓慢扩散来生长SS-2e的合适晶体(图1中所示的ORTEP表示)。荧光显微术研究揭示激发的 λ_{max} 是342nm,而发射的 λ_{max} 位于395nm,准分子发射位于470nm。可通过明智地选择荧光探针来调整荧光光谱。例如,将茈部分更改为蔡二甲酰亚胺使激发的 λ_{max} 移至414nm。

[0474] 此外,为了利用所述方法的更广阔前景,选择了FDA批准的抗癌药物阿霉素。阿霉素也具有伯胺,阿霉素是通过阻断拓扑异构酶2来减缓或阻止癌细胞生长的一种蒽环类药物。在混合多柔比星(1.5当量)、TEA(3当量)和SS-A-1后,使用HPLC监测反应。如色谱图所示,目标产物峰在3小时后约16.4分钟的保留时间逐渐上升。而阿霉素和SS-A-1峰逐渐降低。最后,如从HPLC和ESI-MS明显,反应在45小时左右达到完成。将最终产物(下文所示)使用HPLC柱分离,产率为30%。通过HPLC、HRMS、 ^1H 和 ^{13}C NMR确认分离产物的纯度。这是FDA批准的药物与Au(I)-双-NHC缀合的第一实例。由于阿霉素的存在,这种分子也具有荧光分子的作用。



[0476] 现在,作为这种上述合成方案的缺点,芳族胺不能通过氨基甲酸酯键附接。存在于各种药物如抗麻风病药物dapson和一些抗疟疾药(例如伯氨喹)中的芳族胺已知是非常弱的亲核试剂,并且通常需要活化剂进行偶联反应。因此,开发了使用羟基苯并三唑(HOBt)作为活化剂并使用DMF作为溶剂的方案(方案2)。通过这种方案,可附接至SS-1的胺范围包括芳族胺。最终产物通过 ^1H 和 ^{13}C NMR谱、ESI-MS和X射线晶体学进行表征。表1展示新开发方法的范围。

[0477] 方案2使用HOBt (1.5当量)、DMF和4-叔丁基苯胺附接芳族胺的方法。使用这种方案制备的实例如下所示。



[0479] 表1:通过新开发的方法附接的不同胺的类型。

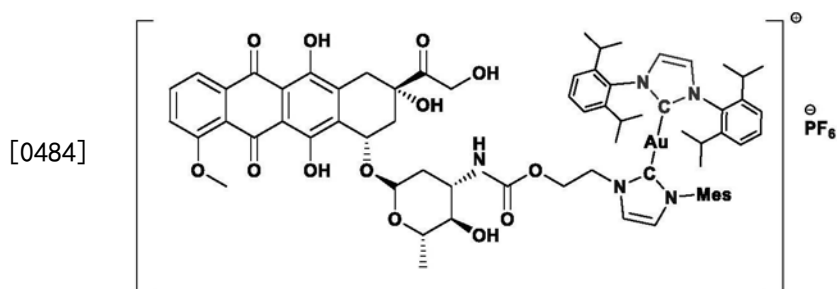
[0480]

胺的类型	实施例	方案	产率
活化的伯胺	SS-A-2a	1	79%
正常伯胺	SS-A-2c	1	53%
伯铵盐(FDA 批准的 药物阿霉素)	Au(I)NHC-DOX	1	15%
仲胺	SS-A-2b	1	61%
苄胺	SS-A-2d	1	40%
苄基铵盐	SS-A-2e	1	40%
芳族伯胺	SS-A-2g	2	57%
芳族仲胺	SS-A-2h	2	36%

[0481] 所有化学反应均在氮气氛围下使用Schlenk技术进行。玻璃器皿在使用前在120℃下烘干。所有材料均以可获得的最大纯度从商业来源获得,并且无需进一步纯化即使用。氯(二甲基硫醚)金(I)购自Sigma-Aldrich。 $[\text{Au}(\text{IPr})\text{OH}]$ 是根据Nolan等人的已知文献合成的。(Gaillard等人,2010) 1^*Br 和 NPNH_2 也根据先前公布的方案合成(Prühs等人,2004;Mo等人,2017)。将溶剂用溶剂纯化系统(DCM、乙腈、甲醇)干燥,或经分子筛(甲苯)(3 Å)干燥并在使用前脱气。

[0482] ^1H NMR和 ^{13}C NMR谱是在德克萨斯大学奥斯汀分校的Varian Inova光谱仪上测量的,使用 CD_2Cl_2 和 $\text{DMSO}-d_6$ 作为氘代溶剂。化学位移是相对于残留溶剂质子报告的。对于自旋多重性的声明,使用了以下缩写:s(单重峰)、d(双重峰)、t(三重峰)和m(多重峰),以及这些的适当组合。质子的耦合常数(J)以赫兹(Hz)表示。使用软件MestReNova v.10.0.2-15465(Mestrelab Research S.L.)分析NMR谱。所有氘代溶剂均购自Cambridge Isotope laboratories。在VG ZAB2E仪器或VG AutoSpec设备上记录高分辨率电喷雾电离(ESI)质谱。在吸附剂硅胶(40-63 μm)上进行柱色谱法。分析型薄层色谱(TLC)分析在玻璃背衬硅胶板(200 μm ,Sorbent Technologies)上进行。荧光测量在室温下在Photon Technology International荧光计上进行。

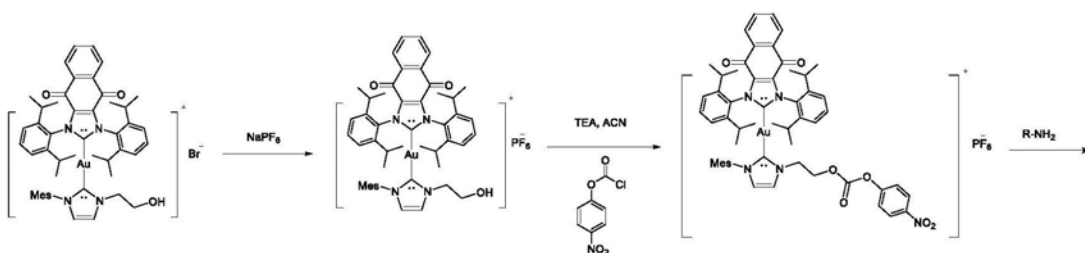
[0483] Au(I)NHC-DOX缀合物的合成:



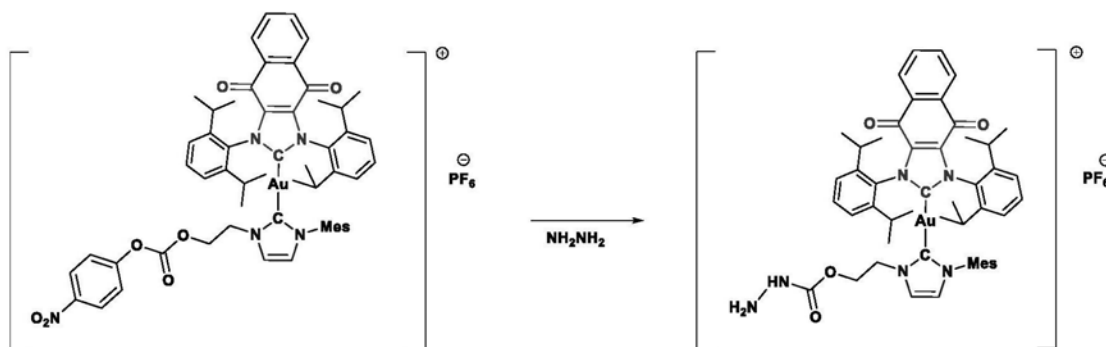
[0485] 反应时间:约47小时将DOX.HCl(40mg,0.0735mmol,2.1当量)溶解于0.2ml无水DMF、12ml无水DCM和0.080ml无水TEA(0.582mmol,16当量)中并搅拌30分钟。接着,将溶解于1ml无水DCM中的SS-A-1(40mg,0.035mmol,1当量)添加至其中。随时间推移监测反应进程。注意到大约47小时后,反应完成。接下来,蒸发DCM并向其中添加DEE以获得暗红色固体。将15mg这种固体溶解于2ml ACN:水(55:45)混合物中。然后将混合物在HPLC柱中纯化,其中

ACN和水的梯度是75:25,并且保留时间是约24.5分钟。收集级分并合并在一起。最后,将所得产物冻干以获得纯的干燥产物。产量:8mg (15%) ESI-HRMS (乙腈) (m/z): 正模式- $[C_{69}H_{81}AuN_5O_{13}]^+$ 的计算值:1384.5497,实测值:1384.5505。负模式- $[PF_6]^-$:145.1。 ^1H NMR (500MHz,二氯甲烷- d_2): δ 13.94 (s,1H),13.21 (s,1H),7.94 (d, $J=7.7$ Hz,1H),7.73 (t, $J=8.1$ Hz,1H),7.43 (t, $J=7.8$ Hz,2H),7.33 (d, $J=8.5$ Hz,1H),7.20-7.11 (m,5H),7.05 (d, $J=1.9$ Hz,1H),6.61 (d, $J=1.8$ Hz,1H),6.47 (s,1H),6.39 (s,1H),5.39 (d, $J=3.7$ Hz,1H),5.19 (t, $J=3.0$ Hz,1H),5.13 (d, $J=8.8$ Hz,1H),4.67 (s,2H),4.48 (s,1H),4.00 (q, $J=6.6$ Hz,1H),3.93 (s,3H),3.68-3.52 (m,4H),3.49 (d, $J=2.6$ Hz,1H),3.20 (dd, $J=18.6,2.0$ Hz,1H),2.97 (d, $J=18.7$ Hz,1H),2.29 (pd, $J=7.1,4.3$ Hz,4H),2.19 (s,3H),1.41 (d, $J=4.1$ Hz,6H),1.21-1.16 (m,3H),1.08 (d, $J=6.8$ Hz,12H),1.00 (dd, $J=16.4,6.9$ Hz,12H)。

[0486] 方案3:含官能化萘醌的络合物的制备



[0487]



[0488] 这些化合物的晶体结构示于图6中。

[0489] 实施例2-官能化金卡宾化合物的生物活性

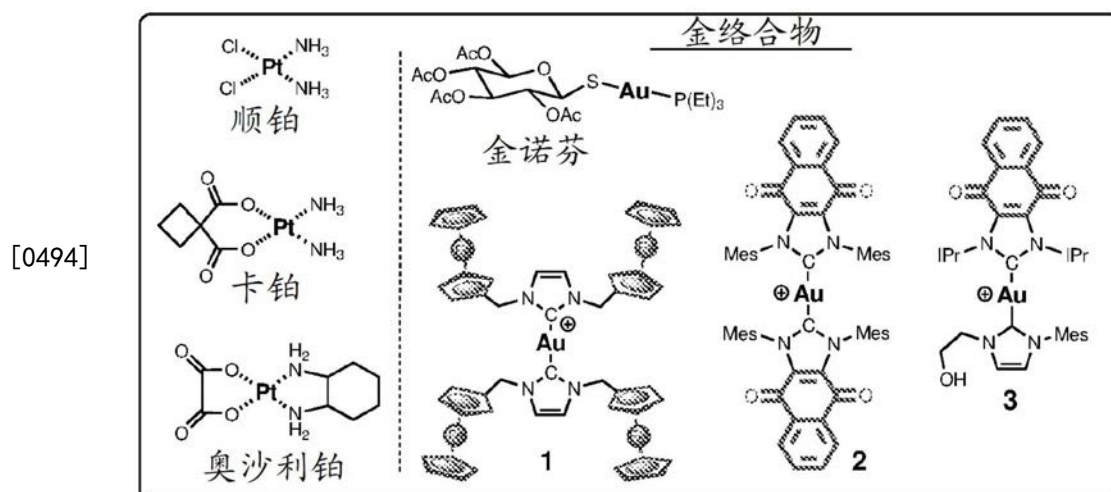
[0490] 在使用所有种类的胺制备这些氨基甲酸酯后,测试了这些新型络合物针对癌细胞的细胞毒性。Au (I) -双-NHC已成为潜在的抗癌药物,尤其是在Berners-Price等人所做的开创性工作之后。最近,Arambula等人表明氧化还原活性Au (I) -双-NHC作为有前景的抗肿瘤剂的相关性。Au (I) -NHC络合物的抗增殖性质源于它们对TrxR酶的选择性抑制。不幸的是,正如最近的研究所表明,仅靶向特定蛋白质或酶总是不那么有效,并且通常导致致癌细胞的最小表型变化。作为替代方案,缀合药物因其双重靶向或多重靶向作用机制而展现出巨大的前景。为了证明这几种新合成的氨基甲酸酯缀合物的抗增殖活性,这些化合物针对A549肺癌细胞系进行了测试。正如一式三份的3天MTT研究所表明,这些缀合物针对所述细胞系具有高度细胞毒性。此外,图2展示这些氨基甲酸酯缀合物的比较细胞增殖特征。这种高细胞毒性可能部分源于这些络合物的高亲脂性,这有助于它们容易地渗透细胞膜并靶向线粒体。

[0491] 最后,由于制备了三种荧光Au (I) -NHC缀合物,这些化合物被用作体外细胞显像

剂。当A549人肺癌细胞系用于共聚焦显微术时,Au(I) NHC-DOX缀合物被证明是其中最好的。使用Mitotracker红染色线粒体后,观察到来自Mitotracker红的亮红色斑点和来自Au(I)-DOX缀合物的绿色斑点的重叠。因此,图5右侧的合并图像清楚地表明线粒体作为主要靶标,这与文献一致。阿霉素.HCl的主要靶标主要是细胞核,如从显微术图像明显的并且与文献一致。这一证据与用阿霉素官能化的带正电荷的Au(I)-NHC在线粒体定位中起关键作用一致。

[0492] A. 双途径靶向络合物的初始测试

[0493] 制备络合物1-3(下文所示)的最初原理涉及绕过抗氧化网络的系统方法,所述方法有助于使实体肿瘤具有弹性。这些化合物据信能够1)抑制还原性代谢物(例如TrxR/Trx)的产生,从而降低癌细胞维持ROS稳态的能力,以及2)通过使用氧化还原循环剂(例如,二茂铁、萘醌)增强外源性ROS的产生(Arambula等人,2016;McCall等人,2017)。这些络合物的并排比较(以及相对于Au-膦结合的络合物,如金诺芬)揭示了高制剂稳定性、对血浆蛋白质的无活性(McCall等人,2017)和广泛体外抗癌活性(表3)。针对健康人L929成纤维细胞进一步评估了化合物3对癌细胞的选择性(表3)。与A549肺癌细胞相比,络合物3展示了27倍的癌症选择性,而金诺芬仅展示2.5倍选择性。这进一步验证了双重靶向药物开发方法通过多种机制扰乱抗氧化途径来实现癌症选择性并诱导ICD。



[0495] 表3. 人癌细胞系中的细胞增殖数据^a

	A549 肺	A2780 卵巢	2780CP 卵巢	HCT116 结肠	CT26 结 肠	L929 成纤 维细胞
金诺芬	1.67 (0.05)	-	-	1.3 (0.1)		4.2 (0.29)
顺铂	1.03 (0.02)	0.33 (0.05)	7.1 (0.3)	-		
奥沙利 铂	0.97 (0.04)	0.15 (0.01)	0.3 (0.02)	0.5 (0.03)	2.0 (0.05)	
Au(I)络 合物 1	0.14 (0.03)	0.19 (0.01)	0.12 (0.01)	-		
Au(I)络 合物 2	0.07 (0.01)	0.03 (0.01)	0.05 (0.01)	-		
Au(I)络 合物 3	0.02 (0.002)	-	-	0.02 (0.01)	0.25 (0.03)	0.71 (0.13)
3 与顺铂 的倍数 差异	52					
3 与奥沙 利铂的 倍数差 异				25	8	

[0497] ^a数据代表来自3-5个独立实验的相应72小时IC₅₀ (μM) 值与(标准偏差)。

[0498] 开发化合物3的目的是提高效率并获得具有可能使其适合作为潜在药物先导物开发的特征的系统。

[0499] B. 双重靶向Au (I) 络合物的体内功效

[0500] 对络合物3进行的初步工作表明,在使用吐温80/PEG400/乙醇/水无菌溶液通过静脉内施用重复剂量达4.5mg/kg/剂量后,络合物具有良好的耐受性。小鼠使用这种剂量/制剂在2周内进行6次注射,没有不良临床观察结果或体重减轻(图3A)。不希望受任何理论束缚,据信尚未达到最大耐受剂量并且3的抗癌潜力受限于溶解度问题,而不是内在效力或耐受性问题。然后用3处理携带A549皮下异种移植物的裸鼠,并相对于对照监测肿瘤生长(图3B)。观察到36%的中等肿瘤生长抑制。尽管没有统计学意义(研究结束第23天的p值=0.16),但这一概念验证数据确实预示着这些双重靶向络合物的抗癌潜力。据信,当在免疫活性小鼠(即具有CT26同源肿瘤的BALB/c)中测试时,3的抗肿瘤活性将被证明更强。

[0501] C. 双重靶向络合物诱导免疫原性细胞死亡:

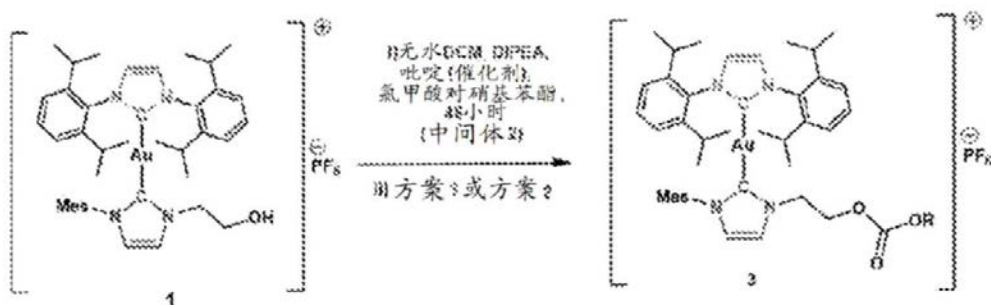
[0502] 如上所述,络合物1-3被设计为1) 抑制TrxR(导致生物抗氧化剂减少)和2) 增强外源性ROS(通过氧化还原循环)。ICD由定位于线粒体和ER的氧化应激反应机制介导。钙网蛋白(CRT)从ER易位至细胞膜是ICD诱导的关键机制步骤。为了将ER和线粒体应激的发现与ICD诱导相关联,用3处理鼠癌细胞系(Panc-02胰腺和CT26结肠)并评估细胞膜CRT易位(图4)。在低浓度(1μM)下,3诱导CRT易位,如通过荧光显微术和流式细胞术所评估(图4A和4B)。

为了通过已知的ICD诱导剂奥沙利铂获得相同的CRT⁺信号,需要300 μ M的浓度(图4B);在此基础上,有人提出络合物3在诱导CRT易位方面比奥沙利铂有效大约300倍。为了确定严格的TrxR抑制或提出的双重靶向方法是否导致观察到的CRT易位,评估了金诺芬(一种有效且选择性的TrxR抑制剂)在与3相同的条件下诱导CRT易位的能力。在Panc-02细胞中的并行实验中,发现金诺芬在诱导CRT易位至细胞膜方面无效。

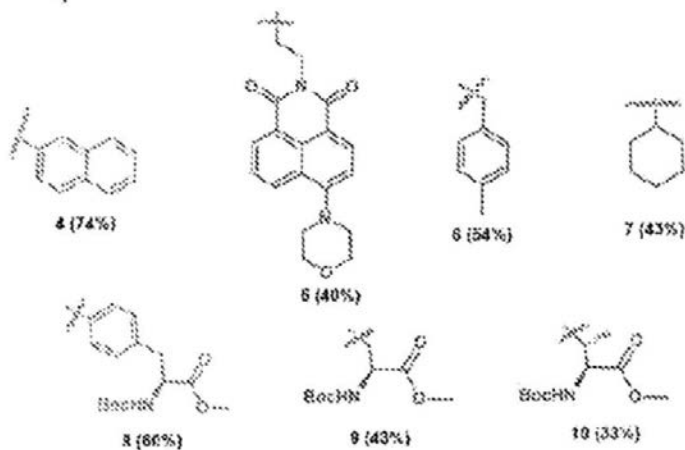
[0503] 此外,另一种ICD生物标志物ATP释放已在用络合物3处理的CT26细胞中得到证实(图4C)。此数据代表初步体内数据,证实3是ICD诱导剂。在此,将小鼠用CT26小鼠结肠直肠癌细胞(3×10^6)在右侧腹皮下免疫,所述细胞用不同浓度(5、10或100 μ M)的3预处理4小时(以诱导所需的ICD生物标志物并产生潜在抗癌疫苗)。7天后,用初始CT26细胞(5×10^5)在相对侧腹(即左侧腹)皮下激发小鼠,并随时间推移监测激发肿瘤生长(图4D)。作为阴性对照,将所有小鼠用经受冻融循环的CT26细胞免疫以在6天后诱导坏死发展的可测量肿瘤,而用10 μ M的3或150 μ M诱导奥沙利铂的ICD处理的CT26细胞免疫的小鼠中有80%在研究结束时仍然没有肿瘤,从而证实了肿瘤特异性免疫的诱导(图4E)。

[0504] 实施例3-碳酸酯官能化金卡宾化合物

[0505] 方案4:使用1作为合成平台合成各种基于碳酸酯的Au(I)双-NHC。



[0506]



[0507] 方案1:芳族醇、无水二氯甲烷(DCM)、三乙胺(TEA),24小时。方案2:脂肪醇或苄醇、二甲氨基吡啶(DMAP)、无水DCM,24小时。注释-产率(括号中所示)是基于分离的产物计算的。

[0508] 方案4总结用于从起始羟乙基Au(I)双-NHC 1生产通用结构3的碳酸酯官能化Au(I)双-NHC的反应化学。简言之,在含有二异丙基乙胺(DIPEA)作为碱和催化量的吡啶的DCM溶液中,使络合物1与氯甲酸4-硝基苯酯反应,以良好的产率(87%)得到2。使用反应性中间体2,采用两种方案来实现转化为各种碳酸酯官能化的Au(I)双-NHC。由于酚氢的相对高酸度,使用无水二氯甲烷(DCM)和NEt₃使诸如 β -萘酚的芳族醇容易地与2缀合,条件称为方案1

(产率:60%-74%)。不幸的是,方案1被证明无法成功缀合脂肪醇和苄醇。在脂肪醇或苄醇存在下,通过将2在无水DCM中与二甲氨基吡啶(DMAP)混合,取得了成功。这种程序(方案2)提供了获得所需碳酸酯脂肪族/苄基衍生物的途径(产率:33%-54%)。使用后一种方案,成功合成并充分表征了Au(I)-双-NHC缀合物5-7(方案4)。适合X射线衍射分析的4-6单晶通过乙醚的缓慢扩散到络合物的DCM溶液中生长。两种代表性结构示于图7中。

[0509] 方案1和方案2都证明成功用于含氨基酸的醇的缀合,从而产生经修饰的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸连接的Au(I)-双NHC 8-10。肽和氨基酸类似物已广泛用于抗癌治疗(Le Joncour和Laakkonen,2018;Marques等人,2017),其中氨基酸连接的Pt(II)络合物显示出作为抗癌剂的前景(Rijal等人,2014;Kimutai等人,2019)。不幸的是,尽管进行了多次尝试,叔醇与2的缀合证明是不成功的。基于蔡二甲酰亚胺的缀合物5尤其令人感兴趣,因为它含有荧光部分,所述荧光部分与推定Au(I)-双NHC治疗核心相连。此外,蔡二甲酰亚胺衍生物因其稳定血清白蛋白-药物相互作用的能力而受到认可(Fan等人,2019;Sun等人,2011)。在开发Au(I)络合物作为潜在药物先导物的背景下,这被认为是有吸引力的。尽管报告了许多成功的体外研究,但大多数Au(I)双-NHC的高度亲脂性限制了它们的全面生物学评估(Porchia等人,2018;Zou等人,2015)。不希望受任何理论束缚,据信基于蔡二甲酰亚胺的Au(I)双-NHC 5可与血清白蛋白结合,从而提高其有效溶解度。如图8A所示,在与体内研究相关的浓度(100 μ M,磷酸盐缓冲溶液中的2%DMSO)下15分钟孵育期后,1和5均以其天然形式从水溶液中沉淀出。然而,在0.6mM BSA(生理浓度,6当量)存在下,5的溶液即使在37 $^{\circ}$ C下孵育6天后仍保持透明(图8A)。

[0510] 为了证实BSA的这种明显结合和增溶作用,用BSA(5 μ M)针对增加当量的1或5进行荧光滴定(参见图8A)。添加1或5,导致BSA在344nm处的固有荧光强度降低,这被视为BSA结合的证据。正如设计策略所预期,猝灭程度在5的情况下比1高得多(60%对比26%)。这一发现被解释为5的更高水平的结合。使用Stern-Volmer等式对荧光数据进行的定量分析为这一结论提供了支持。发现从相关Stern-Volmer图计算的双分子猝灭常数 K_q 对于络合物1和5分别为 $(3.8 \pm 0.3) \times 10^{12}$ 和 $(1.4 \pm 0.2) \times 10^{13} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 。这些值与BSA与Au(I)络合物之间的结合且因此静态猝灭一致(Liu等人,2018)。参见表4。

[0511] 表4:如从荧光猝灭实验所计算的用于研究Au NHC络合物1和5与白蛋白的Stern-Volmer数据。

[0512]	化合物	$K_{SV} (\text{M}^{-1})$	$K_q (\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1})$	$K_{app} (\text{M}^{-1})$	n
	1	1.76×10^4	3.54×10^{12}	6.45×10^3	约1 (0.912)
	5	5.95×10^4	1.19×10^{13}	7.58×10^4	约1 (1.023)

[0513] 如从双对数图计算的表观缔合常数(K_{app})和与白蛋白的每种金属络合物的结合位点数(n)包含在此表中。

[0514] 通过定性分析进一步揭示了5与BSA的结合,其中使用冷EtOH从溶液中沉淀出BSA和单独地含BSA的5。将所得团块用PBS洗涤,并用手持式UV灯(激发:365nm)检查荧光。观察到仅BSA团块与由5和BSA产生的团块之间的荧光强度的明显区别(图8C)。重要的是,在BSA存在下观察到增强的荧光强度。(图11)这种后一发现被认为是BSA阻止难溶性荧光团聚集和伴随猝灭的结果(Hong等人,2009)。

[0515] 碳酸酯通常被视为不稳定且易于水解,其阻碍对它们的全面治疗评估(Vacondio

等人,2015)。不希望受任何理论束缚,据信与BSA的相互作用可提供相对稳定的制剂,所述制剂也将受益于增强的水溶性。为了测试这一假设,将络合物5 (100 μ M) 溶解在1:1的甲醇/水混合物中,并进行时间依赖性HPLC分析。随时间推移,观察到5的显著降解,这归因于碳酸酯单元的水解(图8D和12A)。当在BSA存在下进行类似研究时,即使在37 $^{\circ}$ C下孵育6天后,络合物5仍基本保持完整(图8D和12B)。

[0516] 根据之前的文献报告,BSA结合可降低Au(I) 双-NHC络合物的细胞毒性(Zou等人,2014)。因此,尝试使用A549人肺癌细胞系在BSA存在下测试1、5和5的抗增殖活性。非缀合醇1和金诺芬用作基准比较。在所有情况下进行了72小时的孵育。所得IC₅₀值揭示5与1相比增强的细胞毒性,在用BSA处理5 1小时后未观察到细胞毒性效力的损失(表5和图10)。

[0517] 表5:A549肺癌细胞系中的细胞增殖数据。

化合物	IC ₅₀ (μ M)	标准误差($\pm$)
金诺芬	2.2351	0.12456
1	0.14941	0.01837
5	0.07171	0.00457
含BSA的5	0.05955	0.00275

[0519] 如上所述,络合物5含有羰二肟亚胺基,其预期允许通过共聚焦显微术跟踪其细胞摄取。此外,5的大斯托克斯位移(约140nm)可能使其对荧光成像具有吸引力(Sedgwick等人,2018)。大多数Au(I) 双-NHC是阳离子型的,因此通常位于线粒体中(Hickey等人,2008;Sen等人,2019)。尽管这种一般期望,据报告某些羰二肟亚胺官能化的Au(I) 单卡宾(Groves等人,2019)和基于吗啉取代的羰二肟亚胺探针(Sedgwick等人,2018;Wu等人,2017)定位于溶酶体中。因此,在5的情况下,哪种定位效应(如果有)将占主导地位尚不清楚。此外,BSA的存在可能影响相对于单独5所观察的细胞定位。因此使用A549细胞系进行细胞定位研究,如图9所示。通过共聚焦显微术发现5和5+BSA两者均定位在线粒体内,如根据检查在5或5+BSA存在下使用MitoTracker[®]红记录的合并图像所推断。由于5的高细胞毒性,将A549肺癌细胞用低浓度的5 (1 μ M) 处理。在这些低浓度下,5在实验过程中保持可溶。此外,在5和5+BSA的情况下均获得了易于识别的图像。相比之下,对照羰二肟亚胺荧光团(Morpho-Np-OH)几乎没有产生可观察到的发射信号。这种细胞内荧光的缺乏归因于Morpho-Np-OH无法穿过细胞膜。相比之下,5和5+BSA能够穿过细胞膜。

[0520] A. 方法和材料

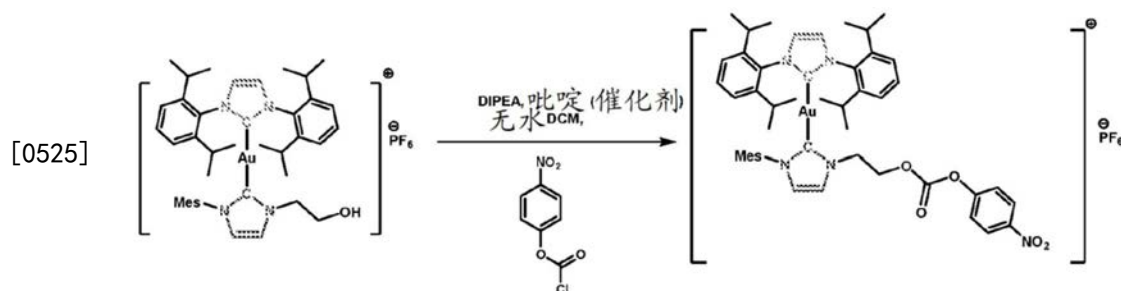
[0521] 除非另有说明,否则所有化学反应均使用Schlenk技术在氮气氛下进行。玻璃器皿在使用前在120 $^{\circ}$ C下烘干。所有材料均以可获得的最大纯度从商业来源获得,并且无需进一步纯化即使用。氯(二甲基硫醚)金(I) 购自Sigma-Aldrich。络合物[1] [PF₆]根据报告的程序合成(Sen等人,2019)。Morpho-Np-OH也是根据先前公布的方案合成的(Ishizaki等人,2010)。此处报告了2的修改合成。将溶剂用溶剂纯化系统(二氯甲烷(DCM)、乙腈、甲醇)干燥,或经分子筛(甲苯)(3 Å)干燥并在使用前脱气。

[0522] 报告的¹H NMR和¹³C NMR谱是在德克萨斯大学奥斯汀分校的Varian Inova光谱仪上测量的,使用CD₂Cl₂和DMSO-d₆作为氘代溶剂。化学位移是相对于残留溶剂质子信号报告的。对于自旋多重性,使用了以下缩写:s(单重峰)、d(双重峰)、t(三重峰)和m(多重峰),以

及这些的适当组合。质子的耦合常数(J)以赫兹(Hz)给出。使用软件MestReNova v.10.0.2-15465(Mestrelab Research S.L.)分析NMR谱。所有氘代溶剂均购自Cambridge Isotope Laboratories。在VG ZAB2E仪器或VG AutoSpec设备上记录高分辨率电喷雾电离(ESI)质谱。在吸附剂硅胶(40-63 μm)上进行柱色谱法。分析型薄层色谱(TLC)分析在玻璃背衬硅胶板(200 μm , Sorbent Technologies)上进行。使用Agilent Cary Eclipse荧光分光光度计进行荧光光谱测量。分析型和半制备型RP-HPLC在配备有PDA检测器的Thermo Scientific Dionex Ultimate3000仪器上进行。分析柱是Synchronis C18柱, 5 μm , 4.6 $\times$ 250mm(Thermo Scientific);含有0.1%乙酸的流动相由在1.2ml/min的流速下在30分钟内从10%乙腈/水至99%乙腈/水的递增梯度组成。BSA购自Sigma-Aldrich,并且无需进一步纯化即使用。针对BSA滴定的所有荧光测量值均在300至400nm范围内记录,激发波长为290nm。发射和激发狭缝宽度固定在5mm。在这些测量中,在PBS缓冲液中制备20 μM BSA储备溶液并稀释至5 μM 。使用43,824 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 的摩尔消光系数在279nm处提供分光光度法测定所得储备溶液中BSA的近似浓度。对于滴定本身,所讨论的络合物的5mM溶液用作工作溶液,1 μL 等分试样用于每次添加至3mL体积的BSA储备溶液中。

[0523] B.合成和表征

[0524] i.中间体2的合成

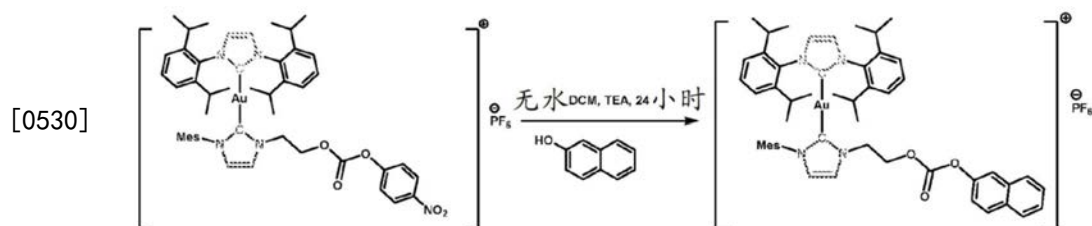


[0526] [1] [PF_6] (300mg, 0.312mmol, 1当量)和氯甲酸4-硝基苯酯(377.3mg, 1.872mmol, 6当量)在干的两颈圆底中合并,并在真空下保持15分钟。将无水DCM(7mL)和无水DIPEA(75 μL , 0.468mmol, 1.5当量)添加至混合物中。然后将无水吡啶(30 μL)添加至混合物中。如由LCMS所指示,将所得溶液搅拌48小时以实现完全转化。蒸发掉挥发物并添加乙醚。搅拌15分钟并进行研磨后沉淀出白色固体。通过过滤收集以此方式获得的固体并用乙醚洗涤数次。将固体置于20mL闪烁小瓶中并添加5mL纳米孔水。然后将反应混合物搅拌15分钟。最后,通过过滤收集所得白色悬浮液,用5mL水和乙醚洗涤,并在空气中干燥。所有表征结果都与之前报道的结果匹配(Sen等人,2019)产量:306mg(87%)。

[0527] ii.通过方案1进行的碳酸酯的一般合成

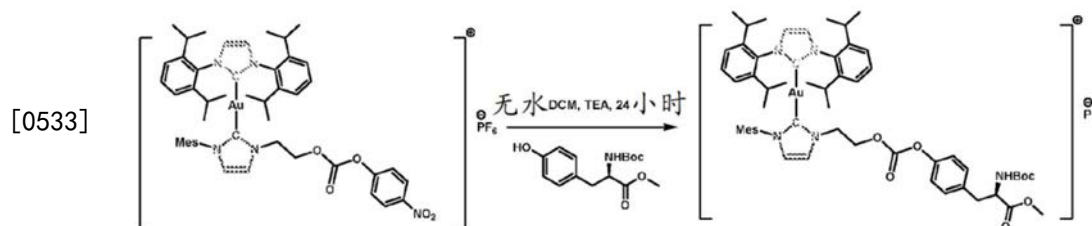
[0528] 将前体2(1当量)在干的两颈圆底烧瓶中在真空下保持15分钟。然后添加无水DCM(4mL)和目标芳族醇(3当量)。搅拌混合物10分钟后,添加无水TEA(2当量)并将整个混合物在 N_2 气氛下搅拌24小时。通过LCMS确认反应完成后,蒸发掉挥发物并添加乙醚。通过过滤收集所得的固体沉淀物。将固体用乙醚反复洗涤并在空气下干燥。

[0529] iii.4的合成



[0531] 将前体2 (40mg, 0.035mmol) 与 β -萘酚 (15mg, 0.105mmol, 3当量) 和无水TEA (10 μ L, 0.070mmol, 2当量) 一起使用, 反应在5mL无水DCM中运行。获得白色微晶粉末作为产物。使用DCM/乙醚通过缓慢扩散生长晶体。产量: 29mg (74%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_3\text{Au}]^+$ 的计算值: 985.4331。实测值: 985.4340。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 2H), 7.99 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.74 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.41 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 4H), 7.27 (dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.10 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.97 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 2.43-2.30 (m, 7H), 1.55 (s, 6H), 1.16 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 12H), 1.09 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H)。 ^{13}C NMR (126MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 186.2, 182.9, 153.1, 148.5, 145.5, 138.9, 134.4, 134.1, 133.9, 133.6, 131.6, 130.9, 130.1, 129.5, 128.2, 128.0, 127.4, 126.6, 125.5, 124.2, 123.7, 121.0, 118.3, 67.0, 49.3, 28.7, 24.2, 24.1, 21.2, 17.1。

[0532] iv.8的合成:



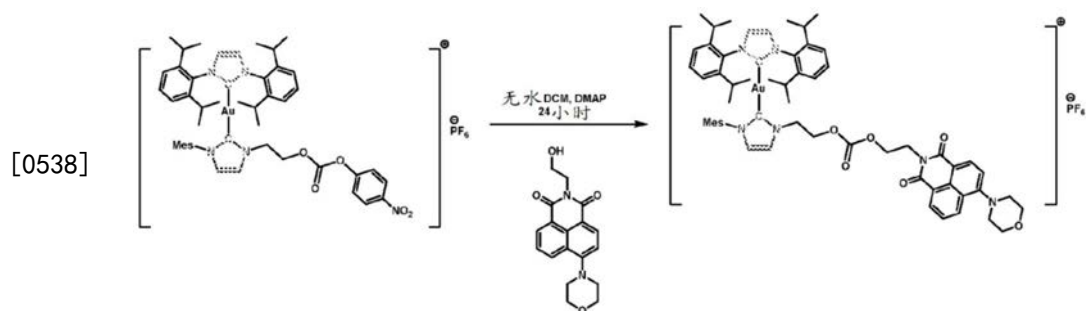
[0534] 将前体2 (40mg, 0.035mmol) 与(叔丁氧基羰基)-L-酪氨酸甲酯 (31mg, 0.105mmol, 3当量) 和无水TEA (10 μ L, 0.070mmol, 2当量) 一起使用, 反应在5mL无水DCM中运行。获得呈白色微晶粉末的产物。产量: 27mg (60%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[\text{C}_{57}\text{H}_{73}\text{N}_5\text{O}_7\text{Au}]^+$ 的计算值: 1136.5176。实测值: 1136.5179。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (s, 2H), 7.68 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 5H), 7.27 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.75 (s, 2H), 4.18 (td, $J=9.7, 8.5, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.93 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.01 (dd, $J=13.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.85 (dd, $J=13.8, 10.3\text{Hz}$, 1H), 2.35 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 7H), 1.54 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 6H), 1.32 (s, 9H), 1.16 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 1.08 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H)。 ^{13}C NMR (126MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 186.1, 182.8, 172.9, 155.9, 153.0, 149.6, 145.5, 138.9, 136.2, 134.1, 133.9, 130.9, 130.7, 129.5, 125.5, 124.3, 124.1, 123.6, 121.1, 78.8, 66.8, 55.5, 52.3, 49.2, 46.2, 36.2, 28.7, 28.6, 24.3, 24.1, 21.3, 17.1。

[0535] v. 通过方案2进行的碳酸酯的一般合成

[0536] 将前体2 (1当量) 和无水DMAP (3当量) 在烘干的两颈圆底烧瓶中在真空下保持5分钟。然后添加无水DCM (4mL) 和目标醇 (3当量)。在 N_2 气氛下搅拌整个混合物24小时。通过LCMS确认反应完成后, 蒸发掉挥发物。然后将乙醚添加至残余物中。通过过滤收集所得的固体沉淀物, 用乙醚洗涤, 并在空气中干燥。最后, 通过使用5%MeOH/95%DCM的小型硅胶色谱

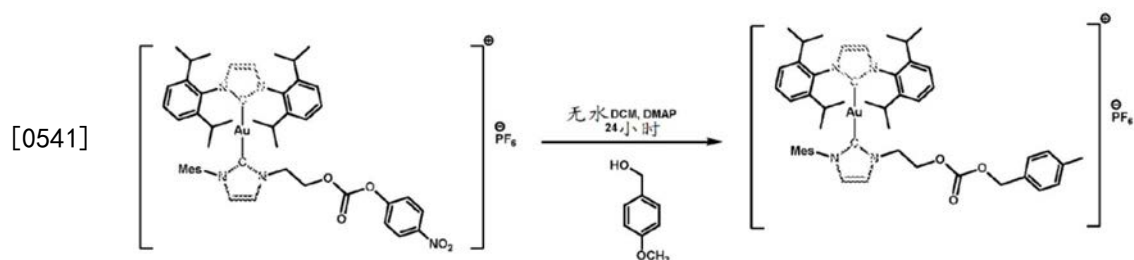
柱将其纯化,收集 R_f 约0.4的级分。(NB:DMAP粘至柱)。收集适当的级分并在减压下浓缩,然后添加己烷以产生白色沉淀。通过过滤收集固体并用己烷洗涤数次,得到呈白色蓬松粉末的最终产物。

[0537] vi.5的合成



[0539] 将前体2 (40mg, 0.035mmol) 与Morpho-Np-OH (20mg, 0.056mmol, 1.6当量) 和无水DMAP (13mg, 0.105mmol, 3当量) 一起使用, 反应在5mL无水DCM中运行。获得呈黄色微晶粉末的产物。晶体可通过缓慢扩散从DCM/乙醚中生长。产量: 19mg (40%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{60}H_{70}N_6O_6Au]^+$ 的计算值: 1167.5017。实测值: 1167.5015。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.86 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 5H), 6.72 (s, 2H), 4.32 (s, 4H), 3.92 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (h, $J=7.0$ Hz, 4H), 1.48 (s, 6H), 1.08 (d, $J=6.9$ Hz, 12H), 0.98 (d, $J=6.9$ Hz, 12H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 186.1, 182.7, 164.2, 163.7, 156.1, 154.4, 145.4, 138.8, 134.3, 134.0, 133.8, 132.9, 131.3, 130.8, 129.8, 129.4, 126.7, 125.8, 125.4, 124.2, 123.8, 123.4, 122.9, 116.2, 115.6, 66.6, 66.1, 65.4, 53.5, 49.2, 38.8, 28.6, 24.1, 24.0, 21.2, 17.0。

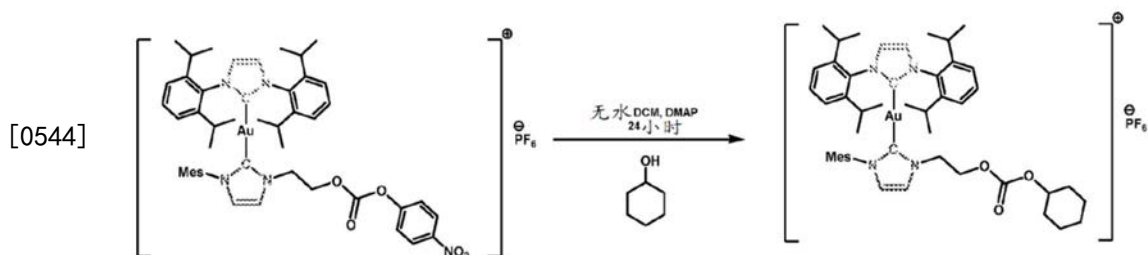
[0540] vii.6的合成



[0542] 将前体2 (40mg, 0.035mmol) 与对甲苯基甲醇 (13mg, 0.105mmol, 3当量) 和无水DMAP (13mg, 0.105mmol, 3当量) 一起使用, 反应在5mL无水DCM中运行。获得呈白色微晶粉末的产物。可使用DCM/乙醚通过缓慢扩散生长晶体。产量: 21mg (54%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{50}H_{62}N_4O_3Au]^+$ 的计算值: 963.4487。实测值: 963.4491。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 2H), 7.57 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.29-7.21 (m, 5H), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.72 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.90 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.35-2.24 (m, 10H), 1.50 (s, 6H), 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 12H), 1.01 (d, $J=6.9$ Hz, 12H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 186.1, 182.8, 172.9, 155.9, 153.0, 149.6, 145.5, 138.9, 136.2, 134.1, 133.9, 130.9, 130.7, 129.5, 125.5, 124.3, 124.1, 123.6, 121.1, 78.8, 66.8, 55.5, 52.3, 49.2, 46.2, 36.2,

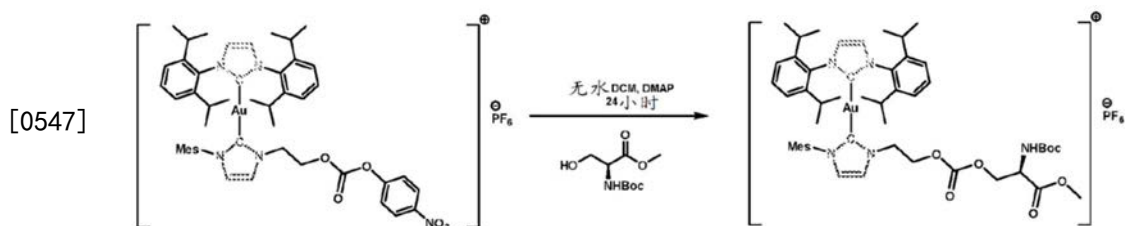
28.7, 28.6, 24.3, 24.1, 21.3, 17.1。

[0543] viii.7的合成



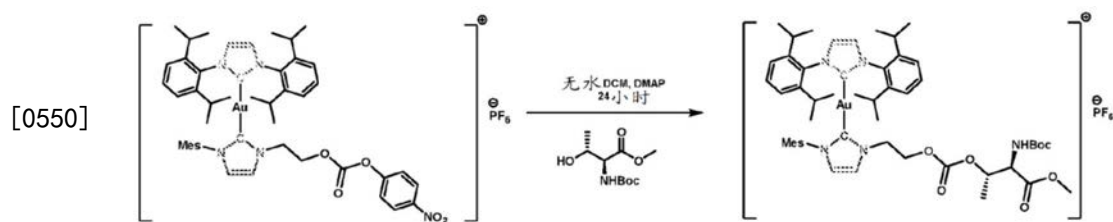
[0545] 将前体2 (40mg, 0.035mmol) 与环己醇 (11 μ L, 0.105mmol, 3当量) 和无水DMAP (13mg, 0.105mmol, 3当量) 一起用于5mL无水DCM中。获得呈白色微晶粉末的产物。可使用DCM/乙醚通过缓慢扩散生长晶体。然而, 所得晶体被证明难以固定并且衍射不好。产量: 15mg (43%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{48}H_{64}N_4O_3Au]^+$ 的计算值: 941.4644。实测值: 941.4649。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 5H), 6.72 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.88 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J=8.2$ Hz, 7H), 1.69 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.42 (s, 1H), 1.27 (q, $J=9.4$ Hz, 5H), 1.12 (d, $J=6.8$ Hz, 12H), 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 12H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 186.2, 182.8, 153.9, 145.5, 138.9, 134.4, 134.1, 133.9, 130.9, 129.5, 125.5, 124.3, 123.9, 123.4, 76.6, 65.6, 49.2, 31.3, 28.7, 25.1, 24.3, 24.1, 23.3, 21.3, 17.1。

[0546] ix.9的合成



[0548] 将前体2 (40mg, 0.035mmol) 与(叔丁氧基羰基)-L-丝氨酸甲酯(以95%纯度市售) (22 μ L, 0.105mmol, 3当量) 和无水DMAP (13mg, 0.105mmol, 3当量) 一起用于5mL无水DCM中。获得白色微晶粉末作为产物。产量: 18mg (43%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{51}H_{69}N_5O_7Au]^+$ 的计算值: 1060.4857。实测值: 1060.4874。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 5H), 6.72 (s, 2H), 4.25 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.96-3.76 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.31 (q, $J=6.9, 5.6$ Hz, 7H), 1.52 (s, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.12 (d, $J=6.9$ Hz, 12H), 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 12H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 186.1, 182.7, 170.3, 155.8, 154.1, 145.5, 138.9, 134.3, 133.9, 130.9, 129.5, 125.5, 124.3, 123.9, 123.6, 79.1, 66.7, 66.4, 52.9, 52.7, 49.1, 31.4, 28.7, 28.6, 24.3, 24.1, 22.5, 21.3, 17.1, 14.4。

[0549] x.10的合成



[0551] 将前体4 (40mg, 0.035mmol) 与(叔丁氧基羰基)-L-苏氨酸甲酯(以95%纯度市售) (22μL, 0.105mmol, 3当量) 和无水DMAP (13mg, 0.105mmol, 3当量) 一起使用, 反应在5mL无水DCM中运行。获得呈白色微晶粉末的产物。产量: 14mg (33%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{52}H_{71}N_5O_7Au]^+$ 的计算值: 1074.5014。实测值: 1074.5013。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, $J=10.4$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 5H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.91 (q, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=8.7, 4.3$ Hz, 1H), 4.04-3.72 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.36 (q, $J=6.4, 5.7$ Hz, 7H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.17 (d, $J=6.6$ Hz, 15H), 1.08 (dt, $J=6.4, 3.1$ Hz, 12H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 186.1, 182.7, 170.5, 156.0, 153.5, 145.5, 138.9, 134.1, 133.9, 130.9, 129.5, 125.5, 124.3, 123.9, 123.6, 79.2, 74.2, 66.3, 57.2, 52.7, 49.2, 34.7, 31.4, 28.7, 28.6, 24.3, 24.1, 22.5, 21.3, 17.1, 16.7, 14.4。

[0552] 表6: 通过本发明方法附接的醇类型。(a产量是基于分离的产物计算的)。

[0553]

醇的种类	实施例	方案	产率 ^a (%)
芳族醇	4	1	74
伯醇	5	2	40
苄醇	6	2	54
仲醇	7	2	43
修饰的酪氨酸	8	1	60
改性丝氨酸	9	2	43
修饰的苏氨酸	10	2	33

[0554] C. 生物实验

[0555] i. 细胞增殖研究

[0556] 收获A549细胞并将其接种到100μL培养基中的96孔培养板 (Costar 07-200-90) 中。在5%CO₂存在下, 将细胞在37℃下孵育过夜。将A549细胞以1500个细胞/孔的密度接种。第二天, 对培养基中的药物储备液进行适当的系列稀释。向96孔板的每个孔中添加100μL的适当溶液。总计三天后, 将溶解在不含胎牛血清 (FBS) 的培养基中的3mg/mL四唑鎓染料、3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物 (Alfa Aesar L11939) 的50mL等分试样添加至每个孔中, 然后在37℃下孵育4小时。除去培养基后, 将所得甲臞溶解在50mL DMSO中, 并使用酶标仪 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 在560-650nm处测量相应的吸光度。吸光度值根据背景进行校正, 然后针对含有未处理细胞的孔进行归一化, 以进行板间比较。对所得剂量反应曲线进行线性回归分析 (Origin由OriginLab, Inc. 提供) 以确定IC₅₀值。数据显示为作为对照细胞百分比的增殖或生长的平均抑制并且来自3个重复实验。所用DMSO的最大浓度是0.1%。在单独对照实验中确定DMSO的这种浓度是无毒的。为了评估BSA处理的5的细胞毒性, 将100μM络合物5与40mg/mL (600μM) BSA在37℃下孵育1小时 (最终DMSO浓度

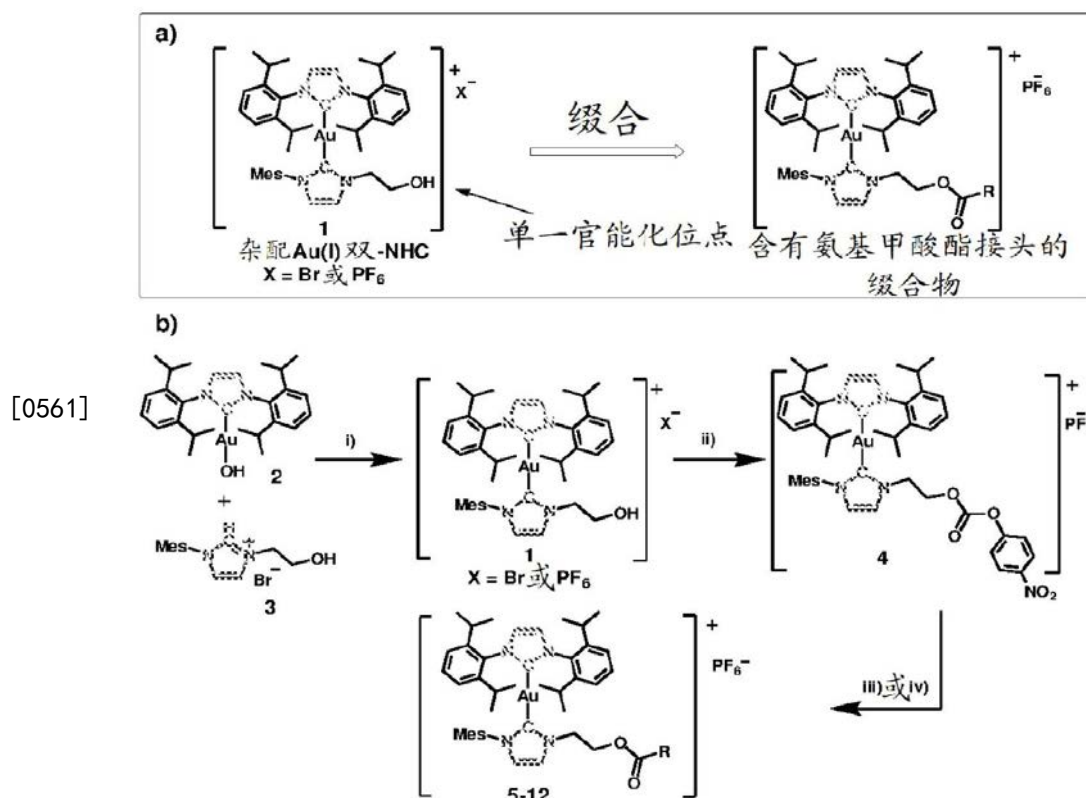
为2%)。将储备溶液在RPMI培养基中进一步稀释10倍,以便剂量依赖性MTT测定使用的最大药物浓度是10 μ M。

[0557] ii.共聚焦荧光显微术

[0558] 收获肿瘤细胞并以 2×10^5 个细胞/培养皿的密度接种在含有聚D赖氨酸包被的10mm玻璃直径的35mm培养皿(Mat Tek P35GC-1.5-10-C)中过夜。然后将细胞与相应剂量的不同络合物在37 $^{\circ}$ C下孵育4小时。孵育后,将培养基除去并且将细胞用PBS洗涤(2 $\times$)。将含有50nM **Mitotracker**[®]Red FM(Lifetech M22425)的PBS溶液在37 $^{\circ}$ C下添加至细胞30分钟。孵育后,除去染料PBS溶液并用PBS(2 $\times$)洗涤细胞。然后使用Plan-Apo 63x/1.4油物镜在Zeiss LSM 710激光扫描共聚焦显微镜上对细胞进行荧光成像。用405nm激光激发绿色通道,并从482-555nm的光谱范围内检测到发射。用561nm激光激发红色通道,并从573-639nm的光谱范围内检测到发射。对于BSA预处理的研究,将络合物5的100 μ M溶液与40mg/ml(600 μ M)BSA在37 $^{\circ}$ C下孵育1小时(最终DMSO浓度为2%)。将储备溶液在RPMI培养基中进一步稀释100倍,得到最终浓度为1 μ M的5。

[0559] 实施例4-氨基甲酸酯官能化的金卡宾化合物

[0560] 杂配体双-NHC金(I)络合物[1][Br]的制备如方案1b中所示。它的合成利用最初由Nolan等人开发的“黄金合成子”方法,所述方法涉及在甲苯存在下将NHC-Au-OH和溴化咪唑鎓合并(Gaillard等人,2010;Prühs等人,2004)。通过水洗促进[1][Br]作为溴化物盐的分离,这是使其以70%的总产率获得的一种程序。[1][Br]是羟基官能化的杂配体双-NHC金(I)系统的实例,所述系统被定位用于进一步合成后修饰。



[0562] 方案1. (i) 甲苯, 90 $^{\circ}$ C, 1天, 然后NaPF₆ (6当量), 8小时 ii) 氯甲酸4-硝基苯酯(8当量), DCM, TEA (4当量), 2天 iii) (方案1) 胺(3当量), DCM, TEA (3当量), 12-36小时. iv) (方案2) HOBt (1.5当量), DMF, 芳族胺(3当量)。

[0563] 为了提高1中存在的羟乙基的后续官能化的产率, (Diehl等人, 2017) 通过使用六氟磷酸钠进行阴离子交换, 以便以接近定量的产率生成[1] [PF₆]⁻。ESI负质谱为预期的阴离子交换提供了支持。然后将络合物[1] [PF₆]⁻与氯甲酸对硝基苯酯反应, 得到相应的碳酸酯中间体4。

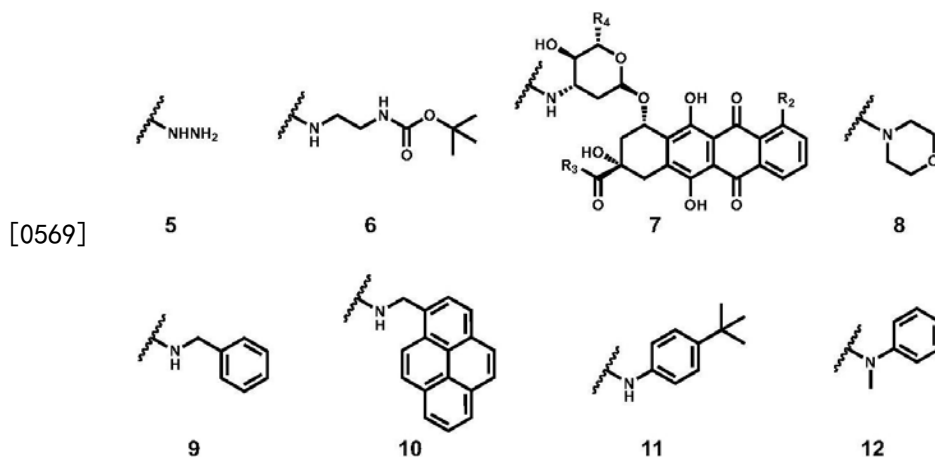
[0564] 通过乙醚缓慢扩散到相应络合物的二氯甲烷溶液中来生长[1] [PF₆]⁻和4两者的适用于X射线衍射分析的单晶。[1] [PF₆]⁻和4的分子结构示于图13中。两种络合物的特征在于总体线性几何形状, 如在C_{NHC}-Au-C_{NHC}键角为~177°中所反映。[1] [PF₆]⁻和4中的Au-C_{NHC}键长在~约2.00 Å范围内, 所述值与文献中提到的值一致。(McCall等人, 2017; Arambula等人, 2016)

[0565] 然后将络合物4与一系列含胺前体合并来影响所述络合物的官能化(方案1)。以这种方式产生的官能化双-NHC金(I)络合物的总结和用于它们的制备的条件分别在表7中提供并如下所示。所有氨基甲酸酯均使用¹H和¹³C NMR谱以及高分辨率ESI-MS进行表征。在所有这些Au(I)双-NHC络合物中, C_{NHC}-Au-C_{NHC}亚基在¹³C NMR中表现出不同的化学位移, 这是因为它们的不对称性。在2-3当量的胺、二氯甲烷和三乙胺存在下(即方案1), 通过HPLC和LCMS观察到完全转化为相应的缀合物, 此时胺i) 活化(5), ii) 呈其碱性形式的伯胺(6), iii) 呈相应盐酸盐形式的伯胺(7), iv) 仲胺(8), 和v) 苄胺(9, 10)。缀合物7的纯化受HPLC色谱的影响, 而10的纯化使用硅胶上柱色谱进行, 使用20:1CH₂Cl₂/甲醇(v/v)作为洗脱液。此类柱纯化在Au(I)卡宾化学的背景下是罕见的, 并且被视为支持以下观点: 通过氨基甲酸酯缀合从4产生的物质在化学上是稳健的。通过将乙醚缓慢扩散到CH₂Cl₂中相应溶液中, 获得了适用于X射线衍射分析的络合物5、8、9和10的单晶。代表性结构示于图13中。

[0566] 表7. 通过本发明的方法附接的胺的类型

	胺的类型	实施例	方案	产率*
[0567]	活化的伯胺	5	1	79%
	正常伯胺	6	1	53%
	伯胺盐(FDA 批准的 药物阿霉素)	7	1	15%
	仲胺	8	1	61%
	苄胺	9	1	40%
	苄基铵盐	10	1	40%
	芳族伯胺	11	2	77%
	芳族仲胺	12	2	36%

[0568] *产率是根据分离的产物计算的



[0570] 方案1证明对于制备芳族胺的氨基甲酸酯缀合物无效。芳族胺存在于许多药物如抗麻风病药物氨苯砒和一些抗疟疾药(例如伯氨喹)中。然而,它们是相对较弱的亲核试剂,并且通常需要活化才能进行偶联反应。因此,偶联条件被修改为包括羟基苯并三唑(HOBT)作为活化剂和DMF作为溶剂(方案2)。使用这种新的方案,成功合成并充分表征了络合物11和12(参见表7)。获得了适用于X射线衍射分析的11的单晶,并且所得结构示于图13中。

[0571] 为了产生一组可能允许获得SAR见解的络合物,使用各种胺类来制备4的衍生物。选择特定的胺基序是因为它们在治疗剂中的普遍性或者因为它们被认为具有生物学效用。例如,选择络合物8中存在的吗啉基序是因为它是出现在许多癌症治疗剂中的已知药效团(Arshad等人,2019)。同样,络合物7含有阿霉素,其是一种经批准的抗癌剂(Tacar等人,2013)。

[0572] 一旦到手,就筛选了络合物5、7-8和10-11的抗增殖和机械活性。之前,已经表明Au(I)络合物(包括各种Au(I)NHC络合物)抑制硫氧还蛋白还原酶(TrxR),所述酶是在多种癌症中过表达并且被认为是癌症治疗的潜在生物靶点的一种酶(McCall等人,2017;Arambula等人,2016;Porchia等人,2018;Mora等人,2019;Hickey等人,2008;Zhang等人,2017;Lu等人,2007)。因此,选择了已知过表达TrxR的A549人肺癌细胞系进行研究(Cell等人,2001)。金诺芬在这些抗癌活性测试中被用作经过验证的阳性对照,因为它具有公认的抑制TrxR的能力(Zhang等人,2019;Marzano等人,2007)。使用MTT测定筛选上述络合物抑制癌细胞生长的能力。发现在本发明研究的背景下产生的所有缀合物在A549细胞系中显示出高抗癌效力,提供抑制常数(IC_{50})从0.11 μ M(缀合物8)至0.56 μ M(缀合物7)变化(参见表8)。参见图14。

[0573] 表8:不同缀合物的 IC_{50} 值的组合列表^a

[0574]

化合物	IC_{50} (μ M)	标准偏差($\pm$)
金诺芬	2.18114	0.14796
1 • PF ₆	0.14813	0.01836
5	0.39418	0.02907
7	0.56166	0.02204
阿霉素 • HCl	0.1311	0.03655
8	0.10905	0.01428
10	0.213	0.01206
11	0.15341	0.01086

[0575] ^a处理A549肺癌细胞系72小时后不同缀合物的值(DMSO的最大浓度:0.1%)。在单独对照实验中确定DMSO的这种浓度是无毒的。

[0576] 综合考虑,与起始羟乙基络合物1和其他公开的系统(Porchia等人,2018)相比,IC₅₀值偏差很小。重要的是,作为氨基甲酸酯官能化的结果没有观察到实质性的下降。另一方面,观察到相对于单独阿霉素,7的抗癌效力降低~5倍(参见图15)。尽管如此,即使对于这种系统,整体IC₅₀值仍保持在相对有效的≤1μM范围内。

[0577] 为了评估络合物5、7-8和10-11是否能充当TrxR活性抑制剂,进行了涉及细胞渗透性辅因子硫辛酸酯还原为二氢硫辛酸酯的标准测试。用1.25μM的每种络合物处理A549细胞(来自ATCC)6小时,随后活细胞比色成像3小时揭示与每种络合物的IC₅₀值良好相关的相对TrxR抑制(参见图15)。此外,发现络合物[1][PF₆]₆、5和11的抑制在误差范围内抑制TrxR的程度与金诺芬相同(p值>0.05)。相比之下,发现8比金诺芬抑制TrxR的程度更大(p值<0.0001)(参见表9)。不希望受任何理论束缚,据信氨基甲酸酯官能化代表了用于Au(I)双-NHC络合物官能化的可行策略。

[0578] 表9:来自每种相应络合物的硫氧还蛋白还原酶抑制的统计评估^a

在 180 分钟时对数据进行学生未配对 T 检验								
	金诺芬	缀合物 5	缀合物 8	缀合物 11	1*PF ₆	缀合物 10	缀合物 7	Dox
[0579] 对照对比	1.38E-12	2.43E-12	4.76E-14	7.85E-06	3.10E-14	1.81E-10	0.03	9.20E-04
金诺芬对比	<i>1.00</i>	<i>0.94</i>	2.10E-08	<i>0.60</i>	0.01	2.94E-03	1.17E-10	3.66E-19
Dox对比	3.66E-19	4.49E-17	1.21E-20	1.60E-18	1.90E-20	4.64E-18	6.53E-07	<i>1.00</i>

[0580] ^a监测180分钟后来自每种相应络合物的抑制(没有统计显著性的比较以斜体显示)。

[0581] 在7和10的情况下说明了官能化的效用。这些络合物含有固有的荧光阿霉素和苝基序。与相应的Au(I)-单NHC物质相比(Ibrahim等人,2014;Bertrand等人,2014年;Citta等人,2013),已知的荧光Au(I)-双-NHC相对少见(Visbal等人,2016;Li等人,2014)。系统7和10代表此类荧光物质。可使用与用于监测组成荧光团相同的激发和发射最大值来容易地分析它们(参见图17-22)。因此评估了这些络合物作为体外荧光探针的效用。为此,用每种络合物处理A549肺癌细胞,然后进行荧光显微成像(参见图23-27)。Au-双-NHC的线粒体定位得到了很好的验证(Hickey等人,2008;Berners-Price和Filipovska,2011),并且这对于络合物7和10两者均是正确的,如从每种络合物的发射信号和线粒体探针Mitotracker红的荧光重叠所推断(图23和24)。在7的情况下,可在探针浓度低至500nM下实现线粒体的荧光成像(参见图26)。然而,在络合物10的情况下,此类低浓度不能有效地使用,因为它在与荧光显微成像设置(参见图22)兼容的波长(例如,405nm)下不能被有效激发。

[0582] A. 方法和材料

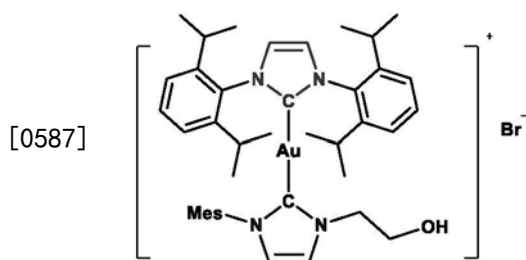
[0583] 所有化学反应均在氮气氛下使用Schlenk技术进行。玻璃器皿在使用前在120℃下

烘干。所有材料均以可获得的最高纯度从商业来源获得,并且无需进一步纯化即使用。氯(二甲基硫醚)金(I)购自Sigma-Aldrich。 $[\text{Au}(\text{IPr})\text{OH}]$ (2) 根据Nolan等人的程序合成(Gaillard等人,2010)。络合物3也根据先前公开的方案合成(Prühs等人,2004)。将溶剂用溶剂纯化系统(DCM、乙腈、甲醇)干燥,或经分子筛(甲苯) ($3\text{ \AA}$)干燥并在使用前脱气。

[0584] 报告的 ^1H NMR和 ^{13}C NMR谱是在德克萨斯大学奥斯汀分校的Varian Inova光谱仪上测量的,使用 CD_2Cl_2 和 $\text{DMSO}-d_6$ 作为氘代溶剂。化学位移是相对于残留溶剂质子信号报告的。对于自旋多重性,使用了以下缩写:s(单重峰)、d(双重峰)、t(三重峰)和m(多重峰),以及这些的适当组合。质子的耦合常数(J)以赫兹(Hz)给出。使用软件MestReNova v.10.0.2-15465(Mestrelab Research S.L.)分析NMR谱。所有氘代溶剂均购自Cambridge Isotope Laboratories。在VG ZAB2E仪器或VG AutoSpec设备上记录高分辨率电喷雾电离(ESI)质谱。在吸附剂硅胶($40\text{--}63\mu\text{m}$)上进行柱色谱法。分析型薄层色谱(TLC)分析在玻璃背衬硅胶板($200\mu\text{m}$, Sorbent Technologies)上进行。荧光测量在室温下在Photon Technology International荧光计上进行。

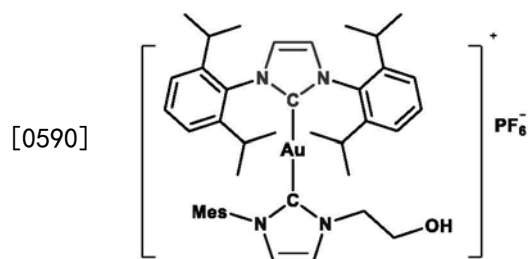
[0585] B. 合成

[0586] i. $[\text{1}][\text{Br}]$ 的合成:



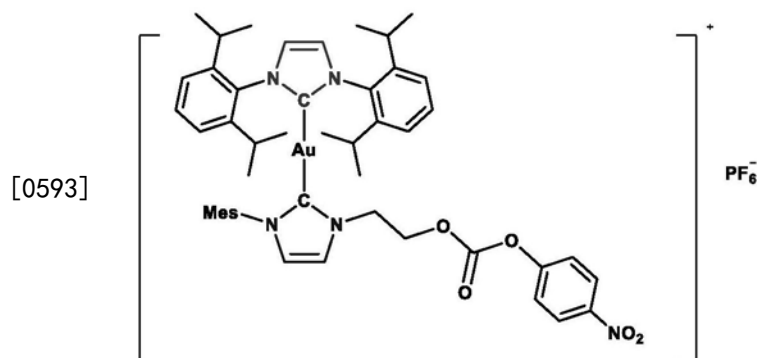
[0588] 将化合物2 (250mg, 0.414mmol, 1当量) 和3 (142mg, 0.456mmol, 1.1当量) 在含有4mL无水甲苯的烘干的20mL闪烁小瓶中合并。将混合物在 90°C 下搅拌18小时,其导致出现白色沉淀。使用布氏漏斗过滤沉淀物并用甲苯和戊烷洗涤两次。收集沉淀物后,添加4mL纳米纯水并将所得混合物搅拌15分钟以除去任何残留的溴化咪唑鎓盐。此后,再次过滤白色沉淀物并将所得固体用3mL水和乙醚洗涤两次。然后收集所得固体并真空干燥,得到呈白色微晶粉末的 $[\text{1}][\text{Br}]$ 。产量:260mg (70%)。ESI-HRMS(乙腈) (m/z): $[\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{AuN}_4\text{O}]^+$ 的计算值:815.3958,实测值:815.3960。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.05 (s, 2H), 7.60 (t, 2H, $J=7.77\text{Hz}$), 7.48 (s, 1H), 7.33 (d, $J=7.80$, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.64 (t, $J=5\text{Hz}$, 2H), 3.20 (dd, $J=4.90\text{Hz}$, 4.91Hz, 2H), 2.35 (m, 7H), 1.56 (s, 6H), 1.17 (d, $J=6.80\text{Hz}$, 12H), 1.07 (d, $J=6.86\text{Hz}$, 12H)。即使在真空干燥12小时后也能观察到小的甲苯峰。 δ 7.25 (m), δ 7.18 (m), δ 2.30 (s)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 186.34, 181.86, 145.35, 138.72, 134.56, 134.11, 133.94, 125.41, 124.23, 123.13, 61.30, 52.92, 28.84, 24.23, 21.34, 17.16。即使在真空干燥12小时后也能观察到小的甲苯峰。 δ 137.84, 129.36, 128.68, 125.79, 21.46。

[0589] ii. $[\text{1}][\text{PF}_6]$ 的合成:



[0591] 将[1][Br] (250mg, 0.279mmol, 1当量) 溶解于1mL甲醇中, 然后添加4mL纳米纯水中的NaPF₆ (281mg, 1.674mmol, 6当量)。将混合物搅拌过夜, 并过滤沉淀物。将白色固体用5mL水洗, 且最后用5mL己烷洗涤两次。真空干燥固体并收集为白色松散粉末。产量: 258mg (97%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): 正模式: [C₄₁H₅₄AuN₄O]⁺的计算值815.3958, 实测值: 815.3964。负模式: (ESI-MS): 145.0[PF₆]⁻。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.05 (s, 2H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.48 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.8Hz, 4H), 7.26 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.89 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.64 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.20 (q, J=4.9Hz, 2H), 2.35 (q, J=7.0Hz, 7H), 1.56 (s, 6H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 12H), 1.07 (d, J=6.9Hz, 12H)。¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 186.34, 181.86, 145.35, 138.72, 134.56, 134.11, 133.94, 125.41, 124.23, 123.13, 61.30, 52.92, 28.84, 24.23, 21.34, 17.16。元素分析: [C₄₁H₅₄AuN₄O][PF₆]¹的计算值: C, 51.25; H, 5.67; N, 5.83。实测值: C, 51.37; H, 5.70; N, 5.88。

[0592] iii.4的合成:



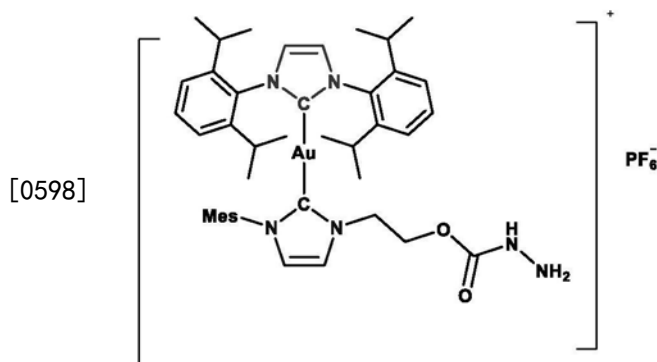
[0594] 将[1][PF₆]⁻ (200mg, 0.208mmol, 1当量) 和氯甲酸4-硝基苯酯 (335mg, 1.664mmol, 8当量) 在烘干的两颈圆底中合并并在真空下保持15分钟。将7mL的无水DCM和无水三乙胺 (44 μL, 0.312mmol, 1.5当量) 添加至混合物中。如由LCMS所指示, 将澄清溶液搅拌48小时以实现完全转化。蒸发掉DCM并添加乙醚。搅拌15分钟和研磨后沉淀出白色固体。通过过滤收集以此方式获得的固体并用乙醚洗涤数次。(注意: 如果向滤液中添加水, 它变成黄色, 表明存在4-硝基苯酚。) 将固体置于20mL闪烁小瓶中, 并添加5mL的纳米孔水。然后将反应混合物搅拌15分钟。最后, 过滤所得白色悬浮液, 用5mL水和乙醚洗涤, 并在空气中干燥。产量: 185mg (79%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): [C₄₈H₅₇AuN₅O₅]⁺的计算值980.4020实测值: 980.4025。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.36-8.30 (m, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.73 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.8Hz, 4H), 6.76 (s, 2H), 4.12 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.96 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.42-2.30 (m, 7H), 1.54 (s, 6H), 1.17 (d, J=6.9Hz, 12H), 1.09 (d, J=6.9Hz, 12H)。¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 186.39, 181.85, 145.43, 138.77, 134.56, 133.94, 130.89, 129.46, 125.41, 124.29, 123.13, 61.30, 52.92, 28.71,

24.25, 24.08, 21.25, 17.21。元素分析: $C_{48}H_{57}AuN_5O_5PF_6$ 的计算值: C, 51.20; H, 5.10; N, 6.22。实测值: C, 51.14; H, 5.13; N, 6.19。

[0595] iv. 通过方案1进行的氨基甲酸酯的一般合成:

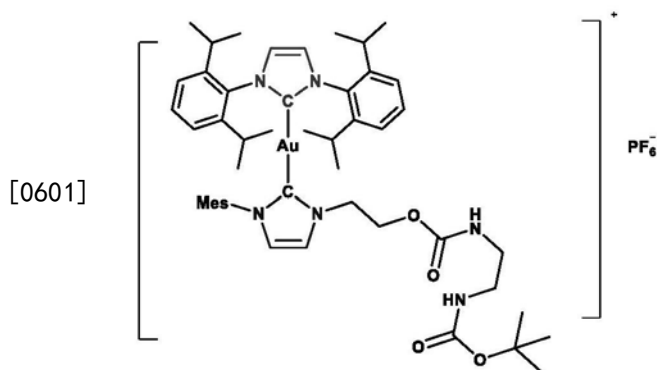
[0596] 将前体4 (1当量) 在干的两颈圆底烧瓶中在真空下保持15分钟。然后添加无水DCM (4mL) 和目标胺 (2-3当量)。搅拌混合物10分钟后, 添加无水TEA (2当量) 并将整个混合物在 N_2 气氛下搅拌12-36小时。通过LCMS确认反应完成后, 蒸发DCM并向其中添加乙醚。随后过滤固体沉淀物。最后, 收集固体并向其中添加4mL纳米孔水并再搅拌15分钟。过滤剩余的固体并分别用5mL水和己烷洗涤。

[0597] v. 5的合成:



[0599] 反应时间: 12小时4 (50mg, 0.044mmol, 1当量) 与 $NH_2NH_2 \cdot xH_2O$ (N_2H_4 : 60%) (8μL, 约3当量) 和无水TEA (10μL, 0.071mmol, 1.6当量) 一起使用。白色微晶粉末。使用DCM/DEE并通过缓慢扩散来生长晶体。产量: 35mg (79%)。ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{42}H_{56}AuN_6O_2]^+$ 的计算值 873.4125 实测值: 873.4123。 ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.60 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 5H), 6.77 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.71 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.35 (d, $J=7.3$ Hz, 7H), 1.56 (s, 6H), 1.17 (d, $J=6.8$ Hz, 12H), 1.08 (d, $J=6.9$ Hz, 12H)。 ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$): δ 185.88, 182.28, 157.51, 145.45, 138.87, 134.39, 134.10, 133.89, 130.95, 129.48, 126.88, 125.46, 123.67, 124.28, 63.25, 49.78, 28.72, 24.30, 24.07, 21.26, 17.21。

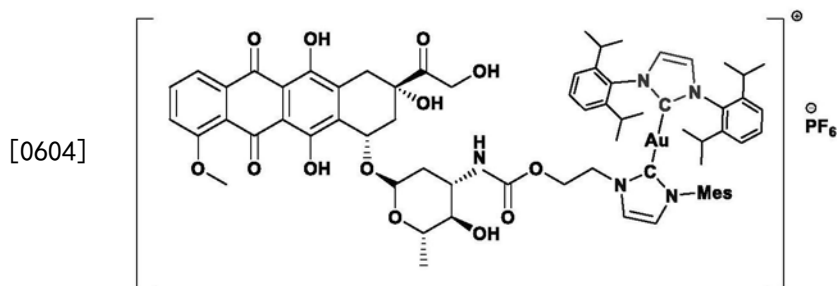
[0600] vi. 6的合成:



[0602] 反应时间: 24小时4 (40mg, 0.035mmol, 1当量) 与 N-Boc-乙二胺 (17μL, 0.105mmol, 3当量) 和无水TEA (10μL, 0.071mmol, 2当量) 一起使用。白色微晶粉末。晶体是使用DCM/DEE通过缓慢扩散生长的, 但它们太薄而不能固定。产量: 21mg (53%) ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{49}H_{68}AuN_6O_4]^+$ 的计算值: 1001.4962 实测值: 1001.4961。 ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.07

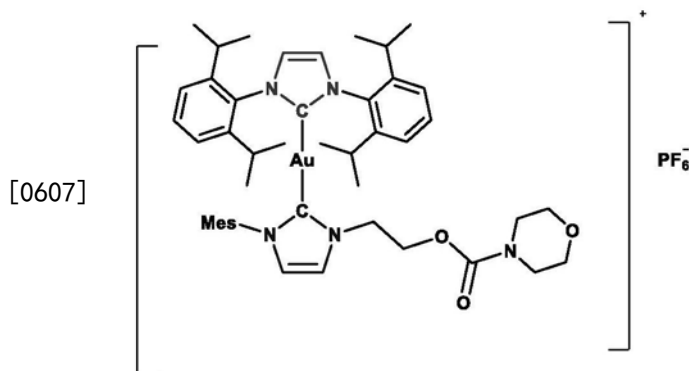
(s, 2H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.05 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.79 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.78 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.71 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.98-2.93 (m, 3H), 2.35 (q, J=6.6Hz, 7H), 1.56 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 12H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 12H)。¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 186.19, 182.30, 156.09, 155.68, 145.45, 138.86, 134.40, 134.10, 133.90, 130.94, 129.48, 125.46, 124.27, 124.06, 123.62, 78.17, 62.95, 49.92, 28.72, 28.68, 24.29, 24.07, 21.25, 17.19。元素分析: C₄₉H₇₀AuN₆O₅PF₆ 的计算值: C, 50.52; H, 6.06; N, 7.21。实测值: C, 50.83; H, 6.10; N, 7.12。

[0603] vii.7的合成:



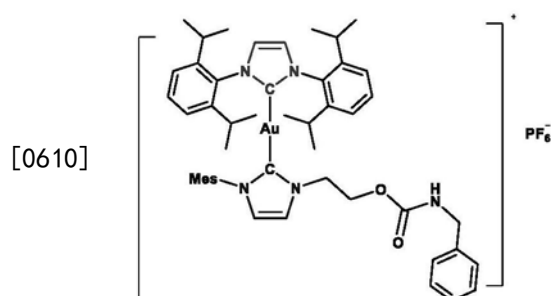
[0605] 反应时间:约47小时将DOX·HCl (40mg, 0.0735mmol, 2.1当量) 溶解于0.2mL无水DMF、12mL无水DCM和0.080mL无水TEA (0.582mmol, 16当量) 中并搅拌30分钟。接着,添加溶解于1mL无水DCM中的4 (40mg, 0.035mmol, 1当量)。随时间推移监测反应进程。注意到在约47小时后,通过TLC分析确定反应完成。蒸发掉DCM并添加DEE;这产生深红色固体。将此红色固体 (15mg) 溶解于2mL ACN:水 (55:45v/v) 中。所得混合物通过HPLC纯化,使用ACN:水75:25作为洗脱液,提供约24.5分钟的保留时间。收集纯级分并合并在一起。最后,将它们冻干以获得纯的干燥产物。产量:8mg (15%) ESI-HRMS (乙腈) (m/z): 正模式- $[\text{C}_{69}\text{H}_{81}\text{AuN}_5\text{O}_{13}]^+$ 的计算值: 1384.5497, 实测值: 1384.5505。负模式- $[\text{PF}_6]^-$: 145.1。 ^1H NMR (500MHz, 二氯甲烷- d_2): δ 13.94 (s, 1H), 13.21 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.73 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 5H), 7.05 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.61 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.39 (d, J=3.7Hz, 1H), 5.19 (t, J=3.0Hz, 1H), 5.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.00 (q, J=6.6Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.49 (d, J=2.6Hz, 1H), 3.20 (dd, J=18.6, 2.0Hz, 1H), 2.97 (d, J=18.7Hz, 1H), 2.29 (pd, J=7.1, 4.3Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.41 (d, J=4.1Hz, 6H), 1.21-1.16 (m, 3H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 12H), 1.00 (dd, J=16.4, 6.9Hz, 12H)。

[0606] viii.8的合成:



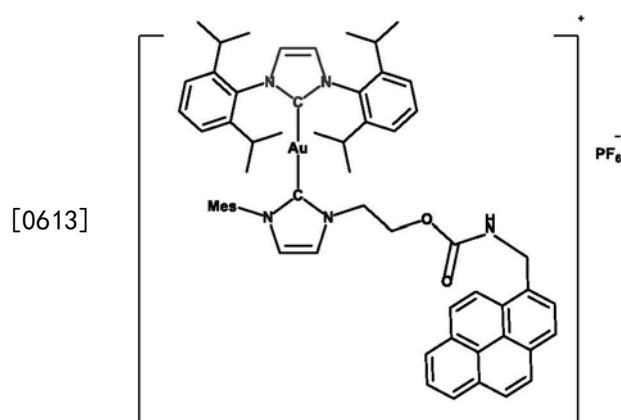
[0608] 反应时间:24小时根据以上一般程序将前体4 (40mg,0.035mmol,1当量) 与吗啉 (9μL,0.105mmol,3当量) 和无水TEA (10μL,0.071mmol,2当量) 合并。这得到呈白色微晶粉末的8。从DCM/DEE通过缓慢扩散来生长晶体。产量:23mg (61%) ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{46}H_{61}AuN_5O_3]^+$ 的计算值:928.4434实测值:928.4451。 ^1H NMR (500MHz,DMSO- d_6): δ 8.07 (s, 2H), 7.64 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.6Hz, 5H), 6.77 (s, 2H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.47 (d, J=31.7Hz, 4H), 3.20 (d, J=39.6Hz, 4H), 2.35 (q, J=6.9Hz, 7H), 1.55 (s, 6H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 12H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 12H)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 186.11,182.33,153.99,145.47,138.89,134.44,134.05,133.92,130.95,129.51,125.49,124.29,123.78,123.66,66.27,63.52,49.35,43.68,28.72,24.28,24.08,21.25,17.11。

[0609] ix.9的合成:



[0611] 反应时间:24小时根据一般程序将前体4 (40mg,0.035mmol,1当量) 与苄胺 (12μL,0.105mmol,3当量) 和无水TEA (10μL,0.071mmol,2当量) 合并。这得到呈白色微晶粉末的9。使用DCM/DEE并通过缓慢扩散来生长晶体。产量:15mg (40%) ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{49}H_{61}AuN_5O_2]^+$ 的计算值:948.4485实测值:948.4493。 ^1H NMR (500MHz,DMSO- d_6): δ 8.06 (s, 2H), 7.64 (t, J=6.2Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.31 (dd, J=7.3, 5.3Hz, 7H), 7.26-7.20 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 4.15 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.80 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.74 (d, J=5.1Hz, 2H), 2.35 (q, J=6.8, 5.5Hz, 7H), 1.54 (s, 6H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 12H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 12H)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 186.18,182.32,155.91,145.44,139.99,138.86,134.44,134.14,133.90,130.94,129.48,128.72,127.51,127.32,125.46,124.26,124,123.56,63.09,49.80,44.24,28.71,24.29,24.07,21.26,17.16。

[0612] x.10的合成:



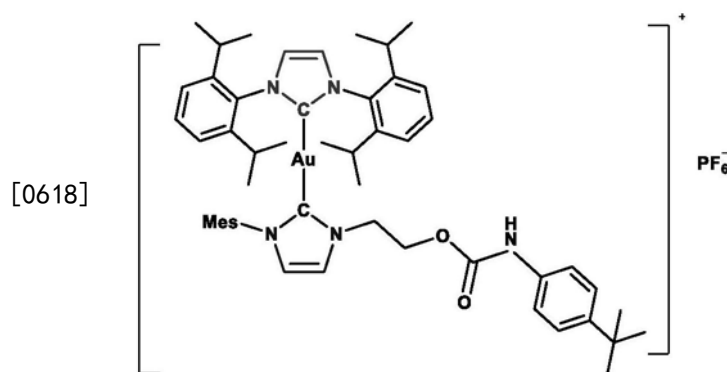
[0614] 反应时间:36小时按照一般程序将前体4 (40mg,0.035mmol,1当量) 与茚甲胺盐酸盐 (20mg,0.075mmol,2.1当量) 和无水TEA (22μL,0.170mmol,4.8当量) 合并。根据LCMS分析

推断反应完成后,蒸发掉DCM并添加乙醚。这产生白色沉淀。经由过滤收集白色固体。将以这种方式分离的固体部分溶解于含有2滴甲醇的约1mL DCM中。将混合物负载到硅胶柱上,并使用DCM中的5%甲醇作为洗脱液收集纯产物; R_f 约0.4。可使用UV灯监测柱,收集第二个洗脱的荧光条带。缀合物10以白色微晶粉末的形式分离。从DCM/DEE通过缓慢扩散来生长晶体。产量:17mg (40%) ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{59}H_{65}AuN_5O_2]^+$ 的计算值:1072.4798实测值:1072.4815。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6): δ 8.40 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 8.25 (dd, $J=8.6, 3.8$ Hz, 2H), 8.14 (s, 2H), 8.07 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.88 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 4H), 6.71 (s, 2H), 4.88 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (q, $J=6.9$ Hz, 4H), 1.50 (s, 6H), 1.07 (dd, $J=6.9, 5.0$ Hz, 12H), 1.01 (d, $J=6.9$ Hz, 12H)。(二乙醚即使在真空干燥过夜后仍与固体一起保留,也与晶体一起保留)。 δ 3.36 (q), 1.06 (m)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 186.10, 182.32, 155.80, 145.36, 138.83, 134.35, 134.05, 133.81, 131.24, 130.86, 130.74, 129.43, 128.44, 128.01, 127.81, 127.53, 127.07, 126.72, 125.74, 125.63, 125.39, 125.09, 124.50, 124.38, 124.17, 123.99, 123.60, 63.16, 49.60, 42.60, 28.60, 24.22, 23.97, 21.22, 17.14。(二乙醚即使在真空干燥过夜后仍与固体一起保留,并且也与晶体一起保留)。 δ 65.63, 15.62。

[0615] xi. 芳族胺的替代方案 (方案2):

[0616] 一般方案2:将前体4 (1当量) 和HOBt (1.5-2当量) 在两颈圆底烧瓶中合并,并在真空下保持15分钟。之后,添加无水DMF (3mL) 和所讨论的胺 (3-3.5当量)。通过LCMS确认反应完成后,浓缩DMF并向所得混合物中添加过量的DEE和己烷。然后通过过滤收集所得沉淀物。将由此获得的固体用6mL纳米孔水处理并在45℃下再搅拌15分钟。通过过滤收集剩余的固体并分别用5mL水、然后用己烷洗涤。

[0617] xii. 11的合成:



[0619] 反应时间:48小时按照一般方案2将前体4 (35mg, 0.031mmol, 1当量) 与 t Bu苯胺 (15 μ L, 0.093mmol, 3当量) 和HOBt (7mg, 0.0465mmol, 1.5当量) 合并。产物是白色粉末。从DCM/DEE通过缓慢扩散来生长晶体。产量:27mg (77%) ESI-HRMS (乙腈) (m/z): $[C_{52}H_{67}AuN_5O_2]^+$ 的计算值:990.4955实测值:990.4972。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.50 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.60 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 5H), 7.29 (s, 3H), 6.77 (s, 2H), 3.85 (dd, $J=21.3, 5.2$ Hz, 4H), 2.37 (q, $J=5.3, 3.8$ Hz, 7H), 1.57 (s, 6H), 1.25 (s, 9H), 1.17 (d, $J=6.8$ Hz, 12H), 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 12H)。 ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 186.16, 182.38, 153.01, 145.45, 134.09, 133.91, 130.94, 129.50, 125.82, 125.48, 124.28, 123.67, 118.55,

中。在37℃和5%CO₂下孵育过夜后,对培养基中的药物储备液进行适当的系列稀释,并向每孔中添加100μL的适当溶液。将细胞进一步孵育6小时。此后,从每个孔中取出培养基溶液并用200μL HBSS溶液洗涤。最后,将100μL的5mM硫辛酸(Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.L0207)和1mM的DTNB(Acros Organics 117540050)溶液添加至每个孔中。立即在酶标仪上记录每个孔在405nm处的吸光度,并每20分钟记录一次,持续三小时。在读数之间用铝箔覆盖板。

[0629] iii. 荧光显微术。

[0630] 收获肿瘤细胞并以 2×10^5 个细胞/培养皿的密度接种在含有聚D赖氨酸包被的10mm玻璃直径的35mm培养皿(Mat Tek P35GC-1.5-10-C)中过夜。然后将细胞与相应剂量的不同络合物在37℃下孵育4-7小时。孵育后,将培养基除去并且将细胞用PBS洗涤(2×)。将含有1μg/mL Hoechst 33342(Lifetech H1399)和50nM Mitotracker Red FM(Lifetech M22425)的PBS溶液在37℃下添加至细胞中30分钟。孵育后,除去染料PBS溶液并用PBS(2×)洗涤细胞。然后在Leica SP5 X白光激光共聚焦显微镜上对细胞进行荧光成像。图像是用63X、NA 1.4物镜拍摄的。

[0631] *****

[0632] 按照本公开内容不需要过度的实验可以制得和实行本文公开和要求权利的所有组合物和方法。尽管本公开的组合物和方法已经根据某些实施方案加以描述,但对本领域技术人员显而易见的是在不偏离本公开的概念、精神和范围的情况下,可使本文所述的组合物和方法以及本文所述方法的步骤或步骤的顺序发生变化。更具体地说,显而易见的是在化学上和生理学上相关的某些剂可取代本文所述的剂,同时达到相同或相似结果。对本领域技术人员来说显而易见的是所有此类相似的替代和修改被认为在如由随附权利要求限定的本公开的精神、范围和概念内。

[0633] 参考文献

[0634] 以下参考文献以引用的方式特别并入本文,在某种程度上,它们提供示例性程序或对本文所阐述的那些进行补充的其他细节。

[0635] Aguirre et al., Dalt. Trans., No. 48, 10806-10812, 2009.

[0636] Ai et al., J. Med. Chem., 59 (5), 1747-1760, 2016.

[0637] Antonarakis and Emadi, Cancer Chemother. Pharmacol., 66 (1), 1-9, 2010.

[0638] Apetoh et al., Nat. Med., 13, 1050, 2007.

[0639] Arambula et al., Chem. Sci., 7 (2), 1245-1256, 2016.

[0640] Arner and Holmgren, Eur. J. Biochem., 267 (20), 6102-6109, 2000.

[0641] Arshad et al., J. Med. Chem., 167:324-356, 2019.

[0642] Baik et al., Clin. Cancer Res., 23 (17), 4992 LP-5002, 2017.

[0643] Baker et al., Dalt. Trans., 6, 3708-3715, 2006.

[0644] Barabási and Oltvai, Nat. Rev. Genet., 5, 101, 2004.

[0645] Barry and Sadler, Chem. Commun., 49, 5106-5131, 2013.

[0646] Berggren et al., Anticancer Res., 16 (6B), 3459-3466, 1966.

[0647] Berners-Price and Filipovska, Metallomics, 3 (9), 863-873, 2011.

[0648] Bertrand et al., Eur. Inorg. Chem., 2014:4532-4536, 2014.

- [0649] Bezu et al., *Front. Immunol.*, 6, 187, 2015.
- [0650] Blachère et al., *PLOS Biol.*, 3 (6), e185, 2005.
- [0651] Casares et al., *J. Exp. Med.*, 202 (12), 1691 LP-1701, 2005.
- [0652] Cell et al., *Clin. Cancer Res.*, 7:1750-1757, 2001.
- [0653] Che and Sun, *Chem. Commun.*, 47, 9554-9560, 2011.
- [0654] Cisnetti et al., *J. Organomet. Chem.*, 782, 22-30, 2015.
- [0655] Citta et al., *Metallomics*, 5:1006-1015, 2013.
- [0656] Colotti et al., *ChemMedChem*, 8 (10), 1634-1637, 2013.
- [0657] Di Sarra et al., *Eur. J. Inorg. Chem.*, (15), 2718-2727, 2013.
- [0658] Diehl et al., *Dah. Trans.*, 46, 2988-2997, 2017.
- [0659] Diehn et al., *Nature*, 458 (7239), 780-783, 2009.
- [0660] Enomoto et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 5608-5609, 2001.
- [0661] Eriksson et al., *Free Radic. Biol. Med.*, 47 (11), 1661-1671, 2009.
- [0662] Fan et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 21:7429-7439, 2019.
- [0663] Farkona et al., *BMC Med.*, 14 (1), 73, 2016.
- [0664] Fernández et al., *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.*, 1969-1981, 2007.
- [0665] Ferwerda et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 104 (42), 16645-16650, 2007.
- [0666] Gaillard et al., *Organometallics*, 29, 5402-5408, 2010.
- [0667] Galanski et al., *Curr. Med. Chem.*, 12 (18), 2075-2094, 2005.
- [0668] Ghosh and Brindisi, *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 2895-2940.
- [0669] Gorin and Toste, *Nature*, 446, 395-403, 2007.
- [0670] Gorrini et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 12 (12), 931-947, 2013.
- [0671] Gromer et al., *Med. Res. Rev.*, 24 (1), 40-89, 2004.
- [0672] Groves et al., *Dah. Trans.*, 48:1599-1612, 2019.
- [0673] Guo et al., *Organometallics*, 32, 3685-3696, 2013.
- [0674] Haro and Nevado, *Angew. Chemie-Int. Ed.*, 50, 906-910, 2011.
- [0675] Hashmi et al., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, 2285-2288, 2000.
- [0676] He et al., *Chem. Rev.*, 108, 3239-3265, 2008.
- [0677] Hickey et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (38), 12570-12571, 2008.
- [0678] Hill et al., *Inorg. Chem.*, 28 (11), 3529-3533, 1989.
- [0679] Hillenmeyer et al., *Science (80-.)*, 320 (5874), 362 LP-365, 2008.
- [0680] Hong et al., *Chem. Commun.*, 4332-4353, 2009.
- [0681] Hopkins, *Nat. Chem. Biol.*, 4 (11), 682-690, 2008.
- [0682] Hospital et al., *Dalt. Trans.*, 41, 6803-6812, 2012.
- [0683] Ibrahim et al., *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.*, 43, 6981-6989, 2014.
- [0684] Ishizaki et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 12:7319-7337, 2010.
- [0685] Kaufmann, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7 (5), 373, 2008.
- [0686] Kepp et al., *Oncotarget*, 5 (14), 5190-5191, 2014.
- [0687] Kim et al., *Clin. Cancer Res.*, 11 (23), 8425-8430, 2005.

- [0688] Kimutai et al., *J. Biol. Inorg. Chem.*, 24:985-997, 2019.
- [0689] Lazreg et al., *Organometallics*, 34, 419-425, 2015.
- [0690] Le Joncour and Laakkonen, *Bioorganic Med. Chem.*, 26:2797-2806, 2018.
- [0691] Lewe et al., *Chem. Commun.*, 54, 9498-9501, 2018.
- [0692] Li et al., *Metallomics*, 6:1460-1468, 2014.
- [0693] Lima and Rodríguez, *Chem. Soc. Rev.*, 40, 5442-5456, 2011.
- [0694] Liu et al., *RSC Adv.*, 8:7280-7286, 2018.
- [0695] Lu et al., *Proc. Natl. Acad. Soc.*, 104:12288-12293, 2007.
- [0696] Mahoney et al., *Nat. Rev. Drug Discov.*, 14, 561, 2015.
- [0697] Mamane et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 8654-8655, 2004.
- [0698] Marion and Nolan, *Chem. Soc. Rev.*, 37, 1776-1782, 2008.
- [0699] Marques et al., *J. Biomed. Sci.*, 24:1-15, 2017.
- [0700] Marzano et al., *Free Radic. Biol. Med.*, 42:872-881, 2007.
- [0701] Matzinger et al., *Science (80-.)*, 296 (5566), 301 LP-305, 2002.
- [0702] McCall et al., *Chem. Sci.*, 8, 5918-5929, 2017.
- [0703] Melendez, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 42, 309-315, 2002.
- [0704] Mirabelli et al., *J. Med. Chem.*, 29 (2), 218-223, 1986.
- [0705] Mirabelli et al., *Cancer Res.*, 45 (January), 32-39, 1985.
- [0706] Mo et al., *Adv. Funct. Mater.*, 27, 170210, 2017.
- [0707] Mora et al., *Chem. Soc. Rev.*, 48, 447-462, 2019.
- [0708] Ni et al., *Chem. Commun. Organometallics* 4732, 2140-2142 903-914, 2011.
- [0709] Nieto-Oberhuber et al., *Angew. Chemie-Int. Ed.*, 43, 2402-2406, 2004.
- [0710] Niu et al., *Angew. Chemie-Int. Ed.*, 55, 8889-8893, 2016.
- [0711] Obeid et al., *Nat. Med.*, 13, 54, 2006.
- [0712] Ooi et al., *Trends Genet.*, 22 (1), 56-63, 2017.
- [0713] Porchia et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 146:709-746, 2018.
- [0714] Prühs et al., *Organometallics*, 23, 280-287, 2004.
- [0715] Puddephatt, *Chem. Soc. Rev.*, 37, 2012-2027, 2008.
- [0716] Raffel et al., *J. Lab. Clin. Med.*, 142 (1), 46-51, 2003.
- [0717] Rijal et al., *Chem. Commun.*, 50:3918-3920, 2014.
- [0718] Sancho et al., *J. Clin. Invest.* 118 (6), 2098-2110, 2008.
- [0719] Sanz et al., *Organometallics*, 26, 952-957, 2007.
- [0720] Savill and Fadok, *Nature*, 407, 784, 2000.
- [0721] Schumacker, *Cancer Cell*, 10 (3), 175-176, 2017.
- [0722] Sedgwick et al., *Chem. Soc. Rev.*, 47:8842-8880, 2018.
- [0723] Sen et al., *Chem. Commun.*, 55:10627-10630, 2019.
- [0724] Sessler and Miller, *Biochem. Pharmacol.*, 59 (7), 733-739, 2000.
- [0725] Sharma and Allison, *Cell*, 161 (2), 205-214, 2015.
- [0726] Sharma et al., *Nat. Rev. Cancer*, 11, 805, 2011.

- [0727] Sittaramane et al., ChemMedChem, 10 (11), 1802-1807, 2015.
- [0728] Sun et al., Chem. Commun., 5514-5516, 2008.
- [0729] Sun et al., Bioorganic Med. Chem. Lett., 21:3798-3804, 2011.
- [0730] Suntharalingam et al., J. Am. Chem. Soc., 137 (8), 2967-2974, 2015.
- [0731] Tacar et al., J. Pharm. Pharmacol., 65:157-170, 2013.
- [0732] Tallarida, Genes Cancer, 2 (11), 1003-1008, 2011.
- [0733] Terenzi et al., J. Inorg. Biochem., 165, 71-79, 2016.
- [0734] Tesniere et al., Oncogene, 29, 482, 2009.
- [0735] Timerbaev, Metallomics, 1 (3), 193-198, 2009.
- [0736] Topalian et al., J. Clin. Oncol., 29 (36), 4828-4836, 2011.
- [0737] Trachootham et al., Nat. Rev. Drug Discov., 8 (7), 579-591, 2009.
- [0738] Vacondio et al., PLoS One, 10:1-24, 2015.
- [0739] Valent et al., J. Innate Immun., 8 (2), 111-120, 2016.
- [0740] Viotte et al., Inorg. Chim. Acta, 253, 71-76, 1996.
- [0741] Visbal et al., Dalt. Trans., 45:15026-15033, 2016.
- [0742] Witte et al., Free Radic. Biol. Med., 39 (5), 696-703, 2005.
- [0743] Wu et al., Chem. Soc. Rev., 46:7105-7123, 2017.
- [0744] Yam and Cheng, Chem. Soc. Rev., 37, 1806-1813, 2008.
- [0745] Zhang et al., Trends Pharmacol. Sci., 38:794-808, 2017.
- [0746] Zhang et al., Biochimie, 162:46-54, 2019.
- [0747] Zhao and Butler, Cell Death Dis., 4, e532, 2013.
- [0748] Zhou et al., SysteInt. J. Mol. Sci., 17 (2), 246, 2016.
- [0749] Zou et al., Angew. Chemie.-Int. Ed., 53:5810-5814, 2104.
- [0750] Zou et al., Chem. Soc. Rev., 44, 8786-8801, 2015.

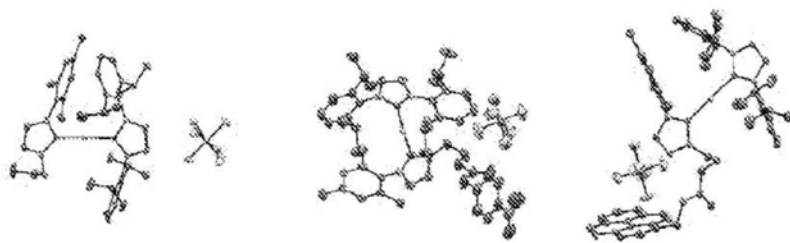


图1

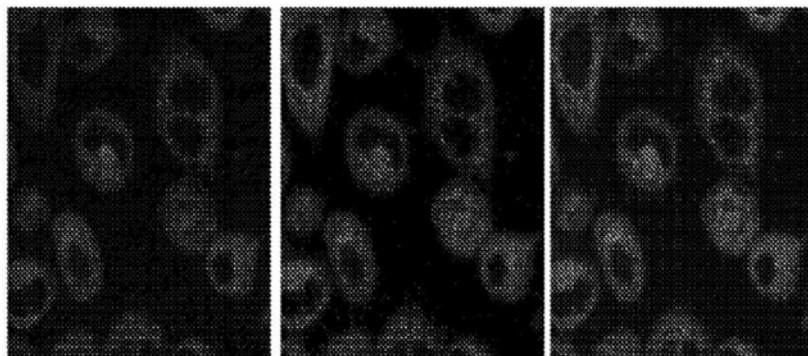


图2

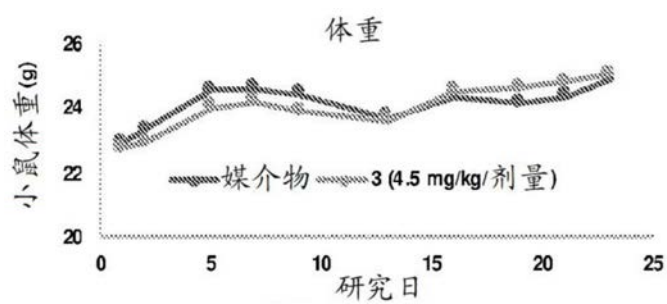


图3A

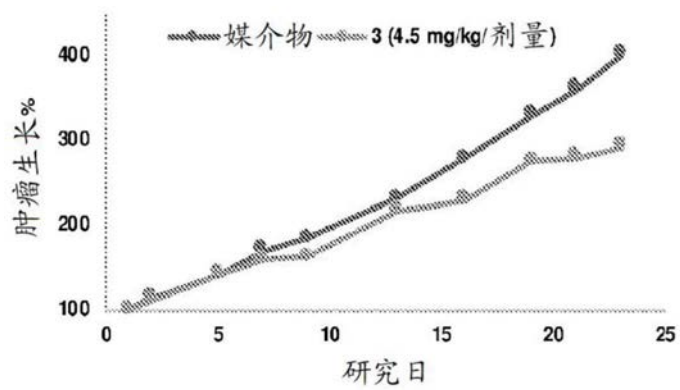


图3B

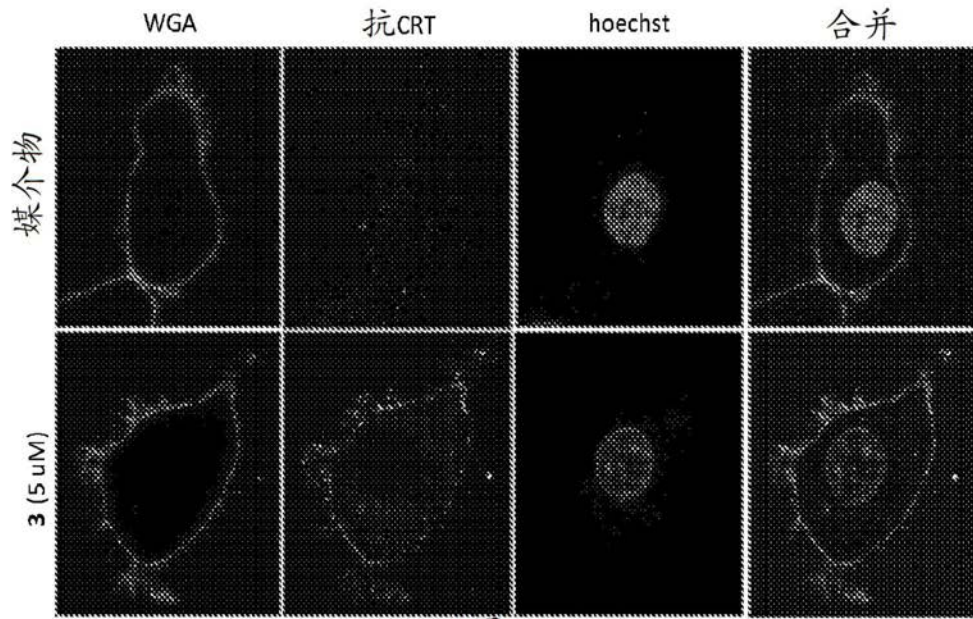


图 4A

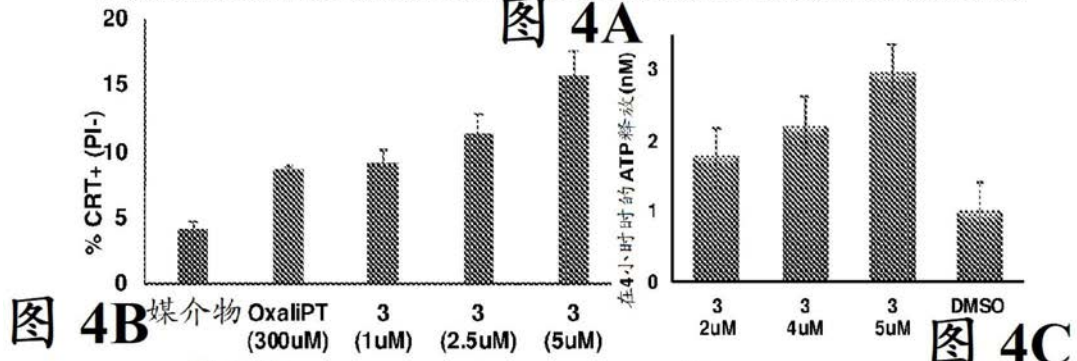


图 4B

图 4C

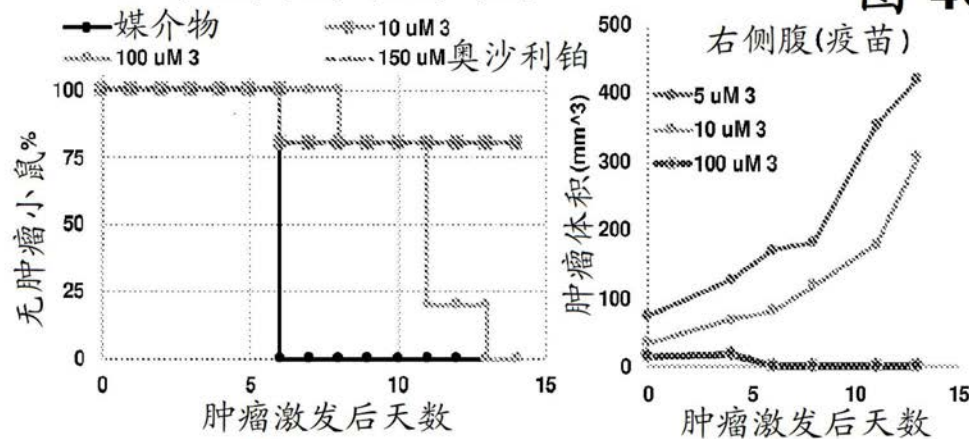


图 4D

图 4E

图4A-4E

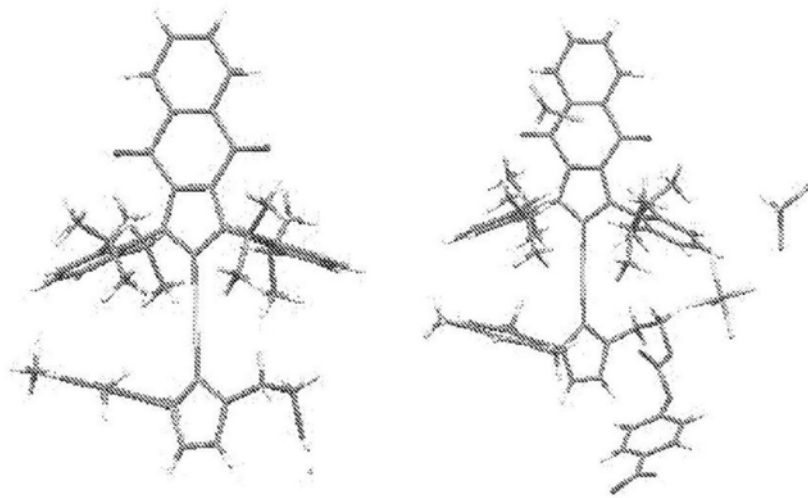
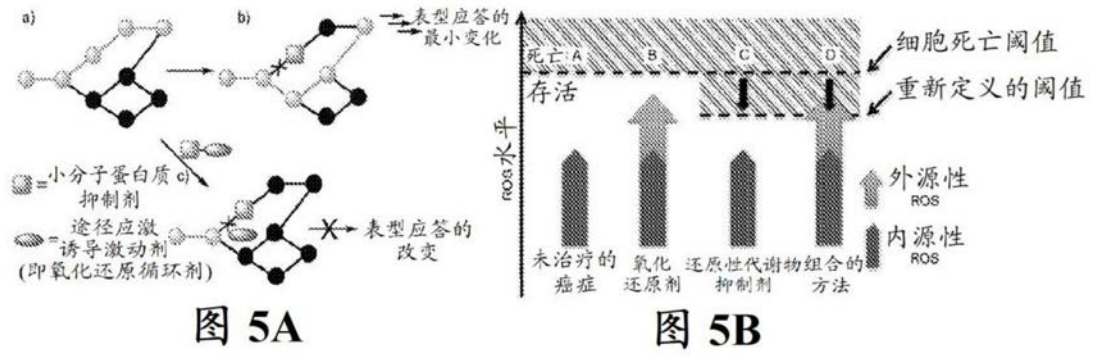


图6

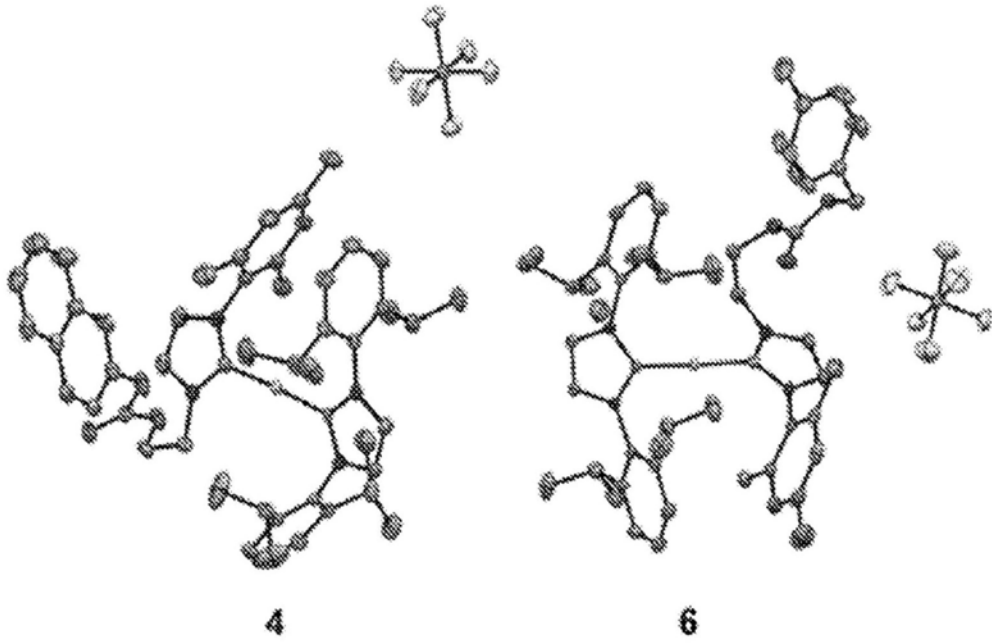


图7

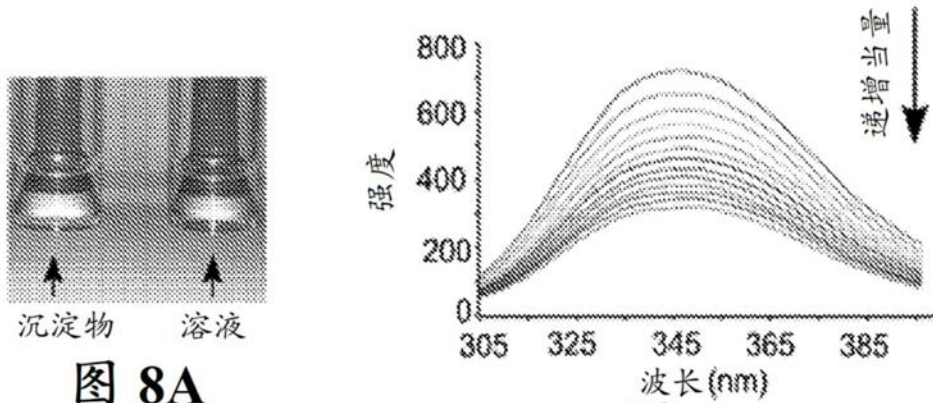


图 8A

图 8B



图 8C

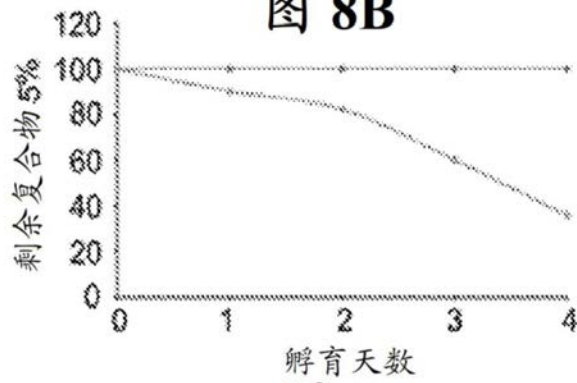


图 8D

图8A-8D

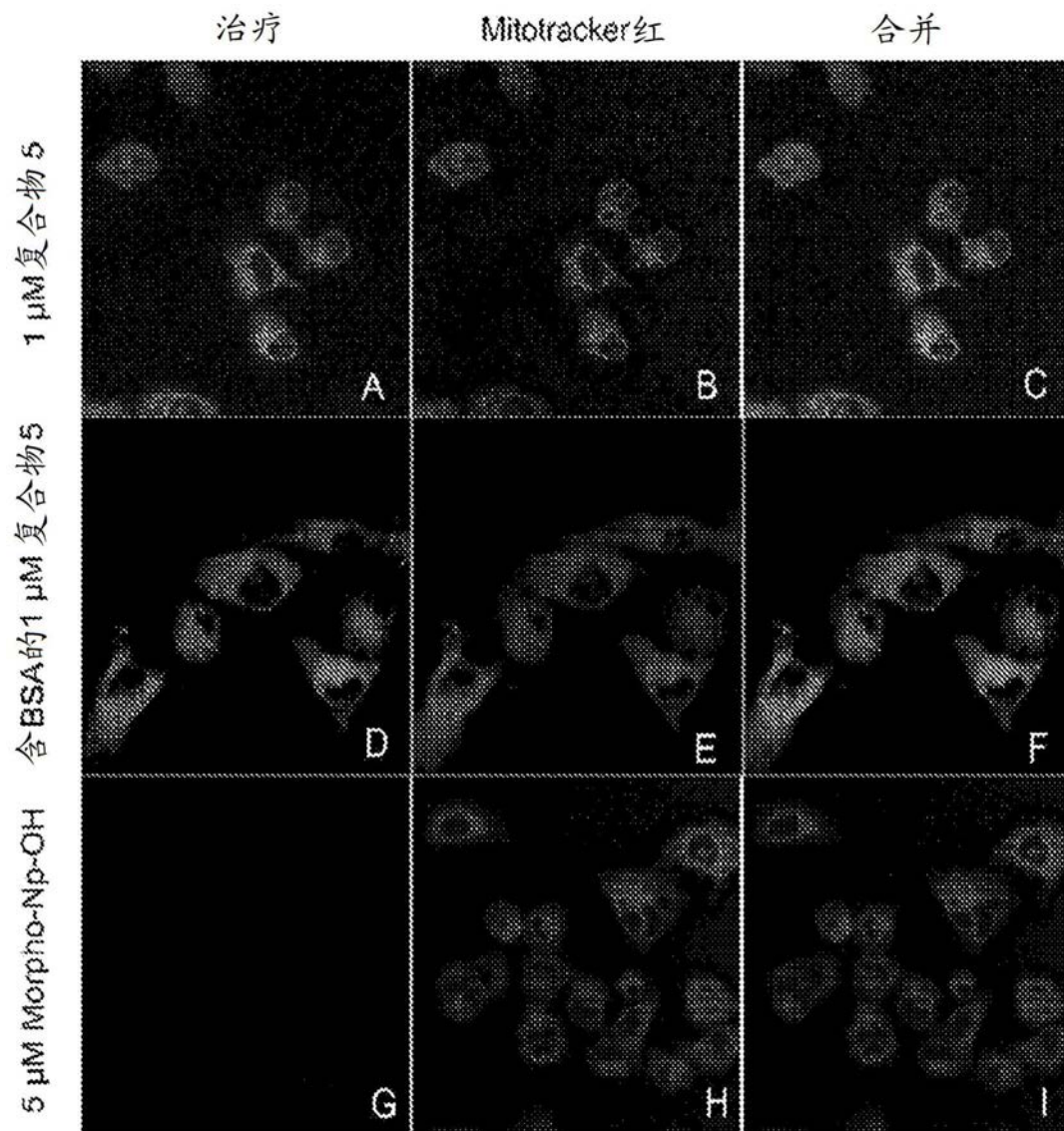


图9

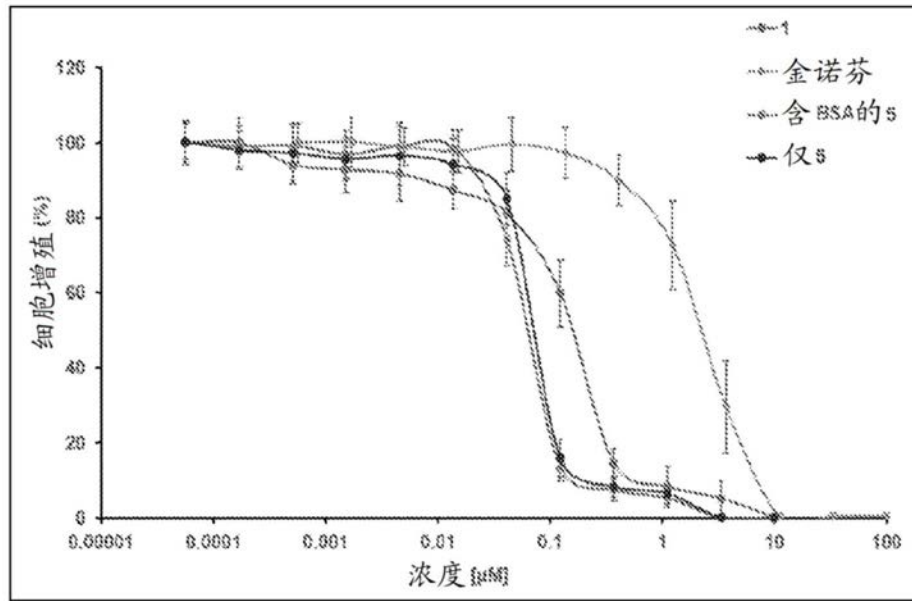


图10

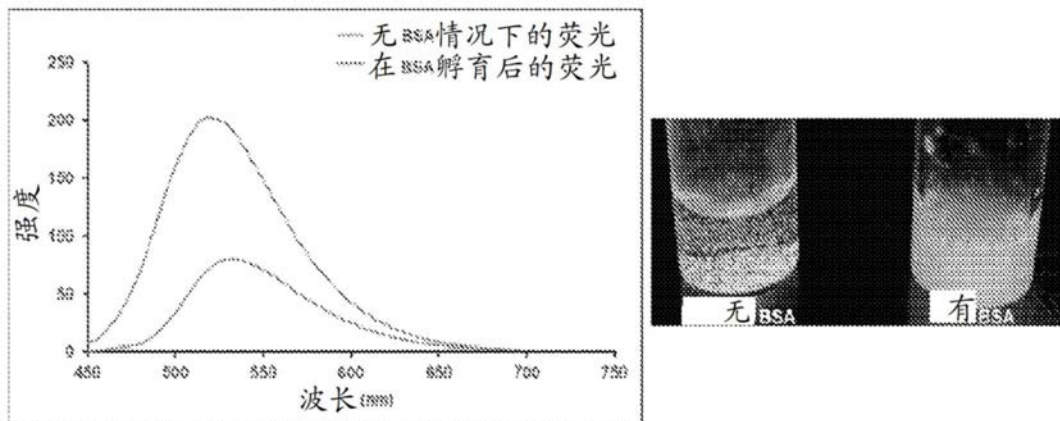


图11

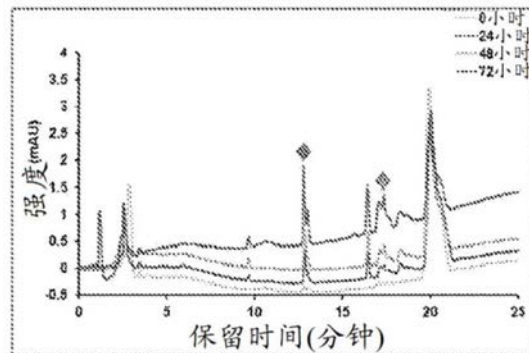


图12A

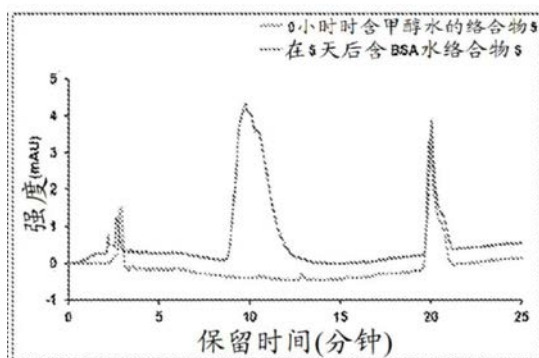


图12B

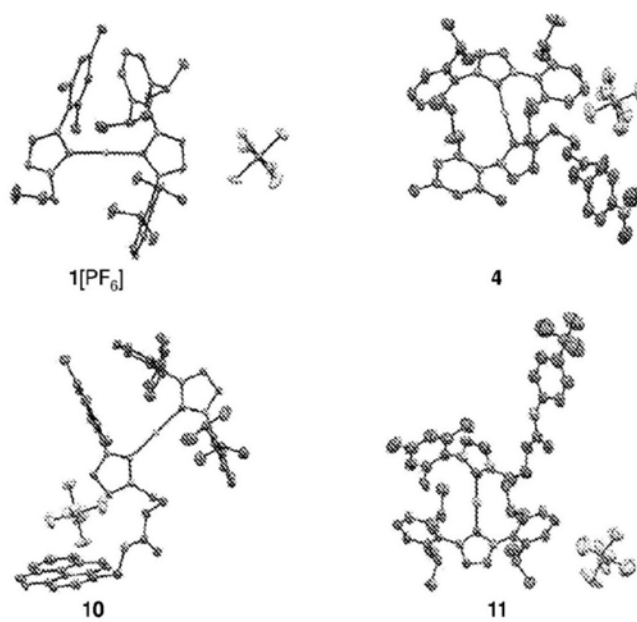


图13

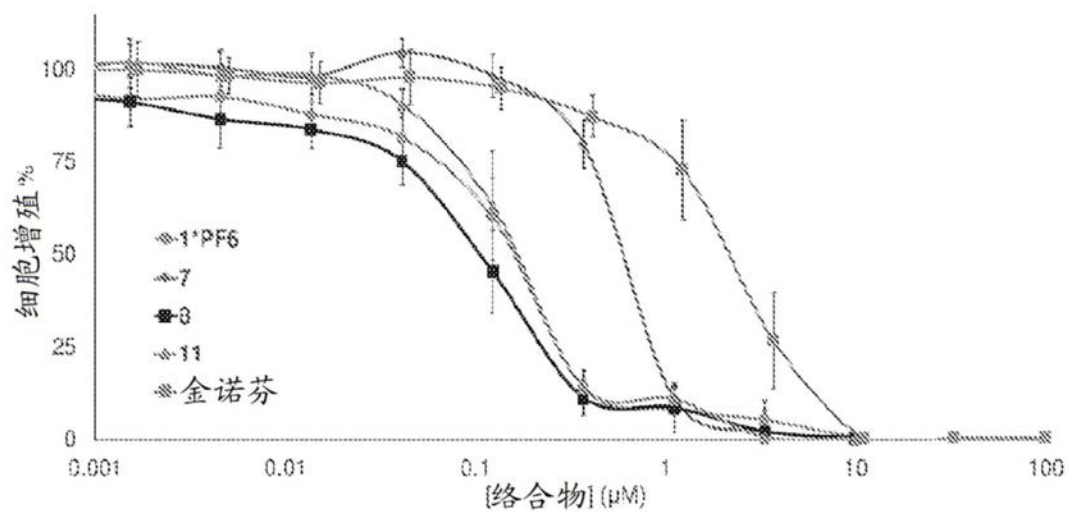


图14

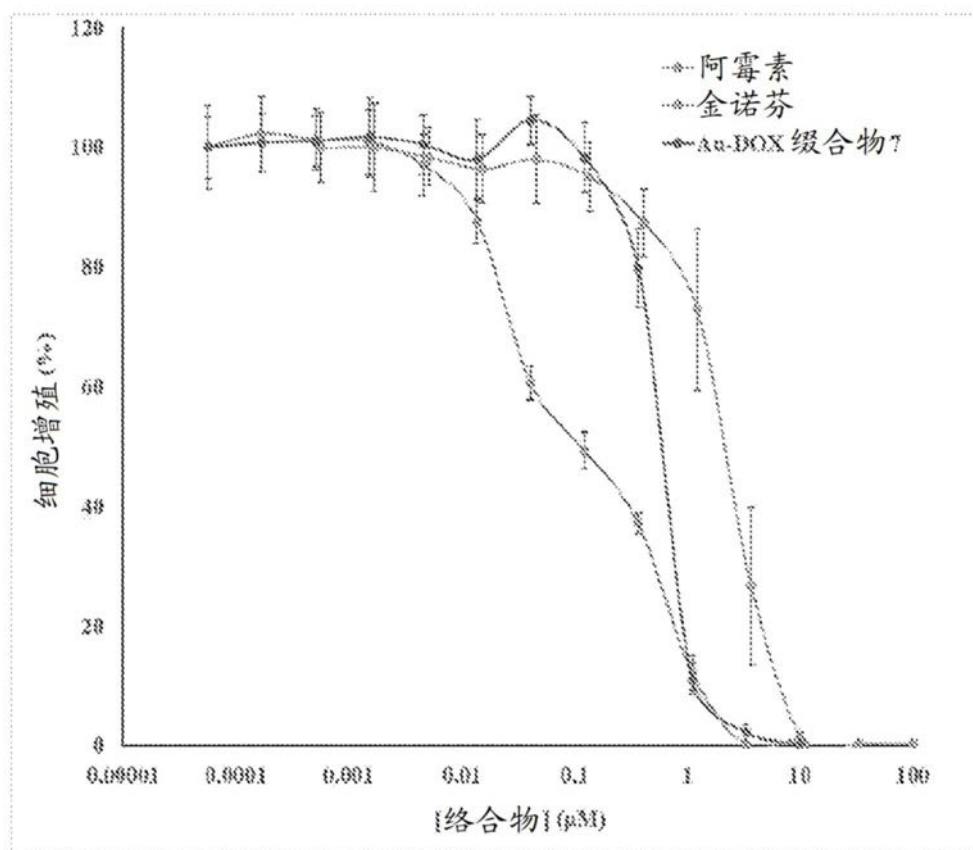


图15

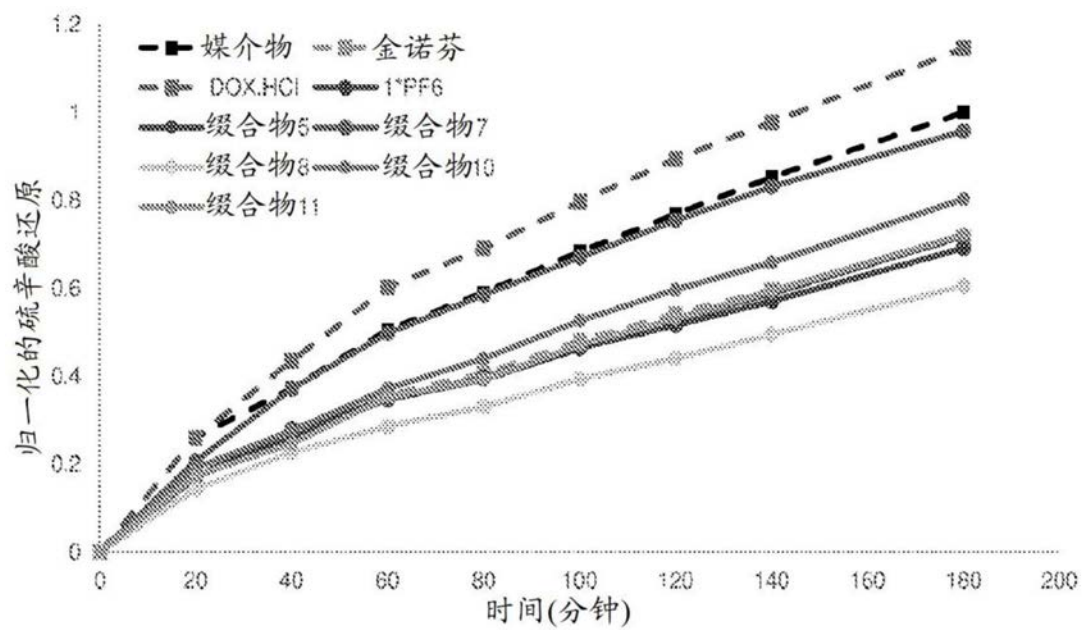


图16

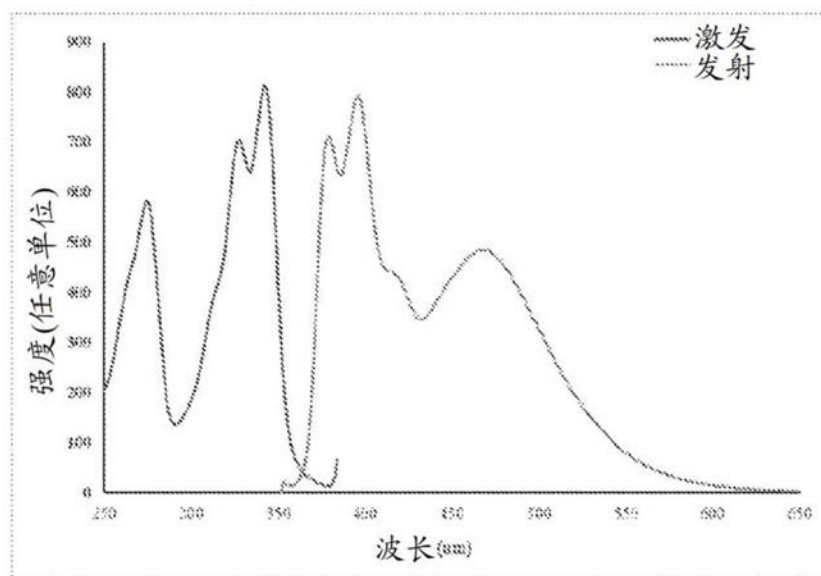


图17

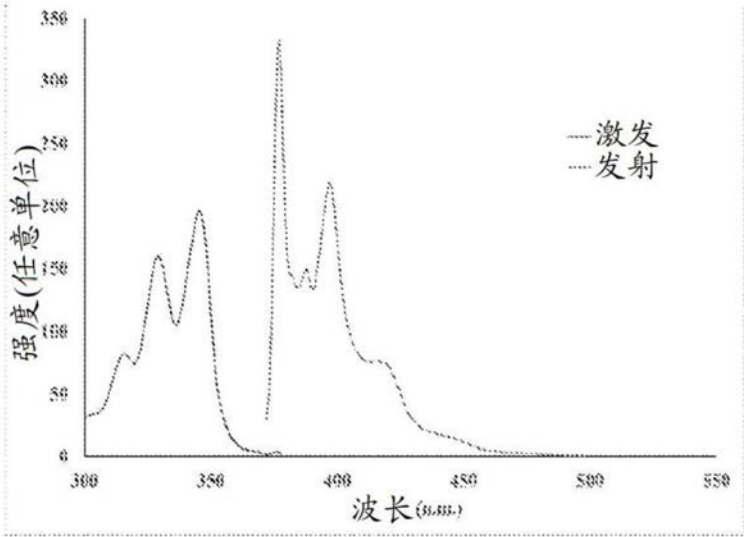


图18

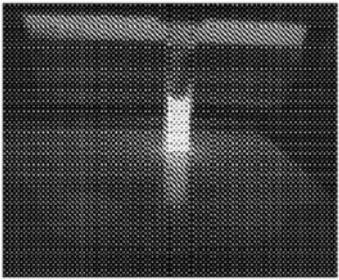


图19

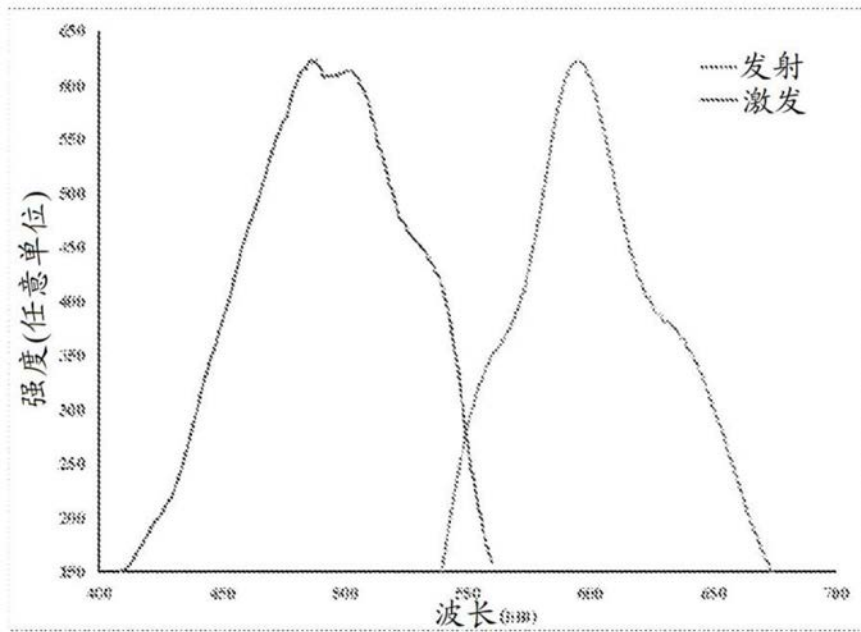


图20

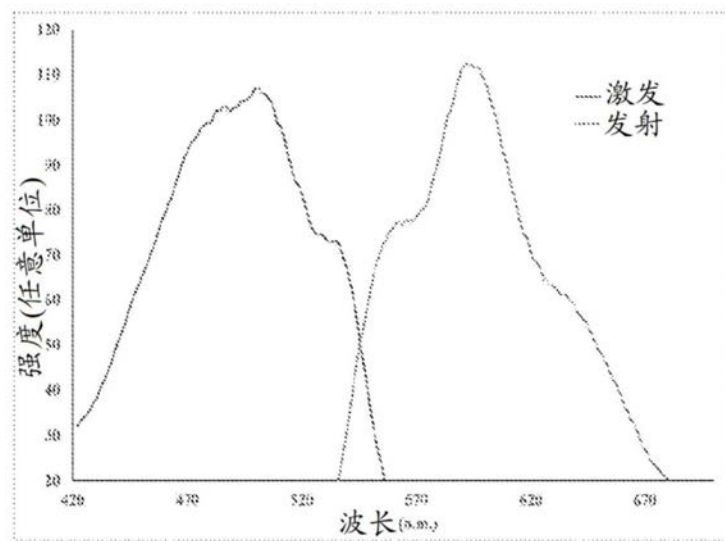


图21

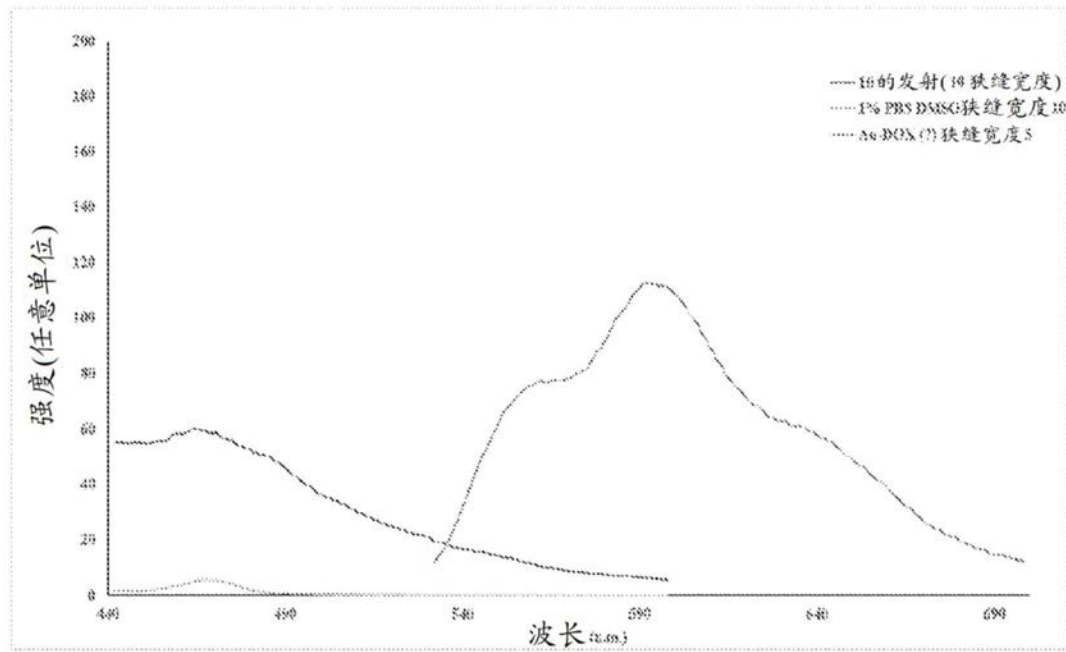


图22

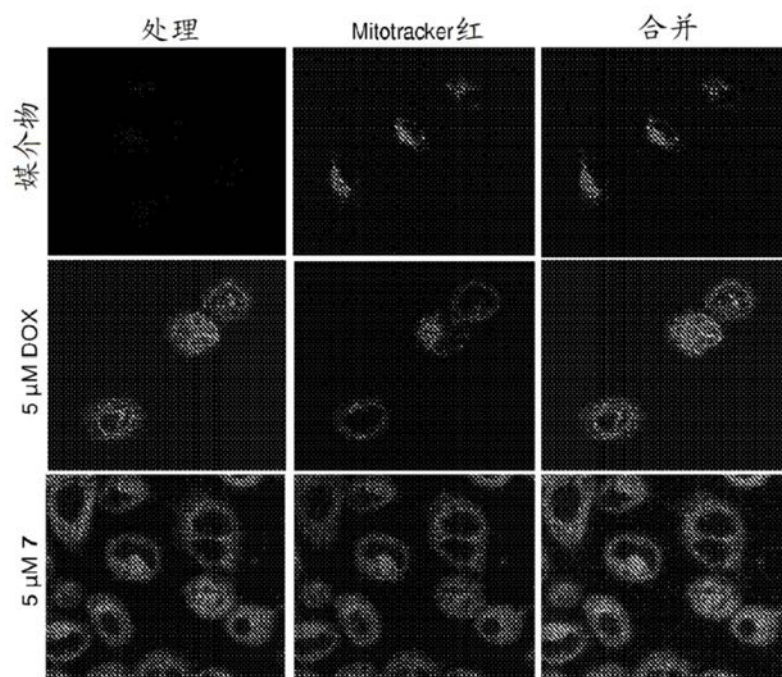


图23



图 24A

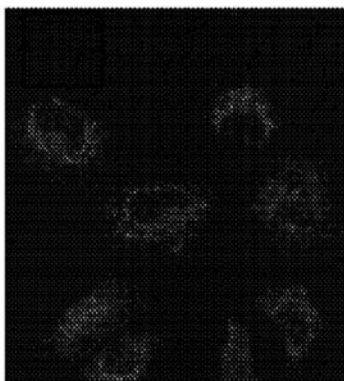


图 24B

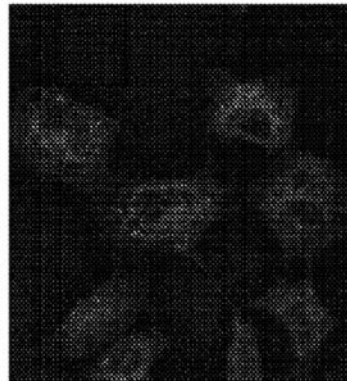


图 24C

图24A-24C



图 25A

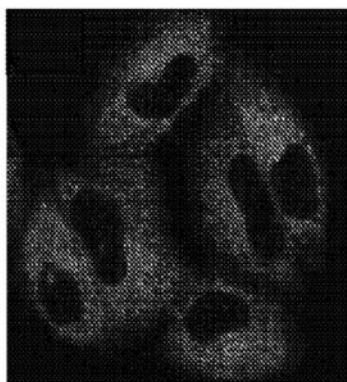


图 25B

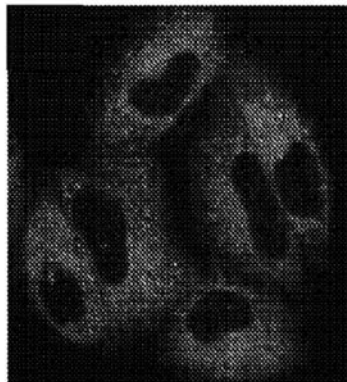


图 25C

图25A-25C

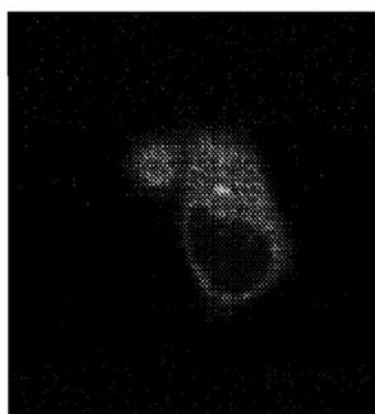


图 26A

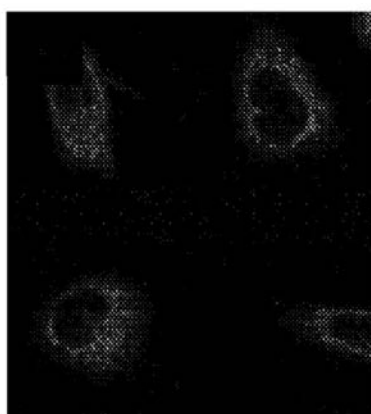


图 26B

图26A-26B

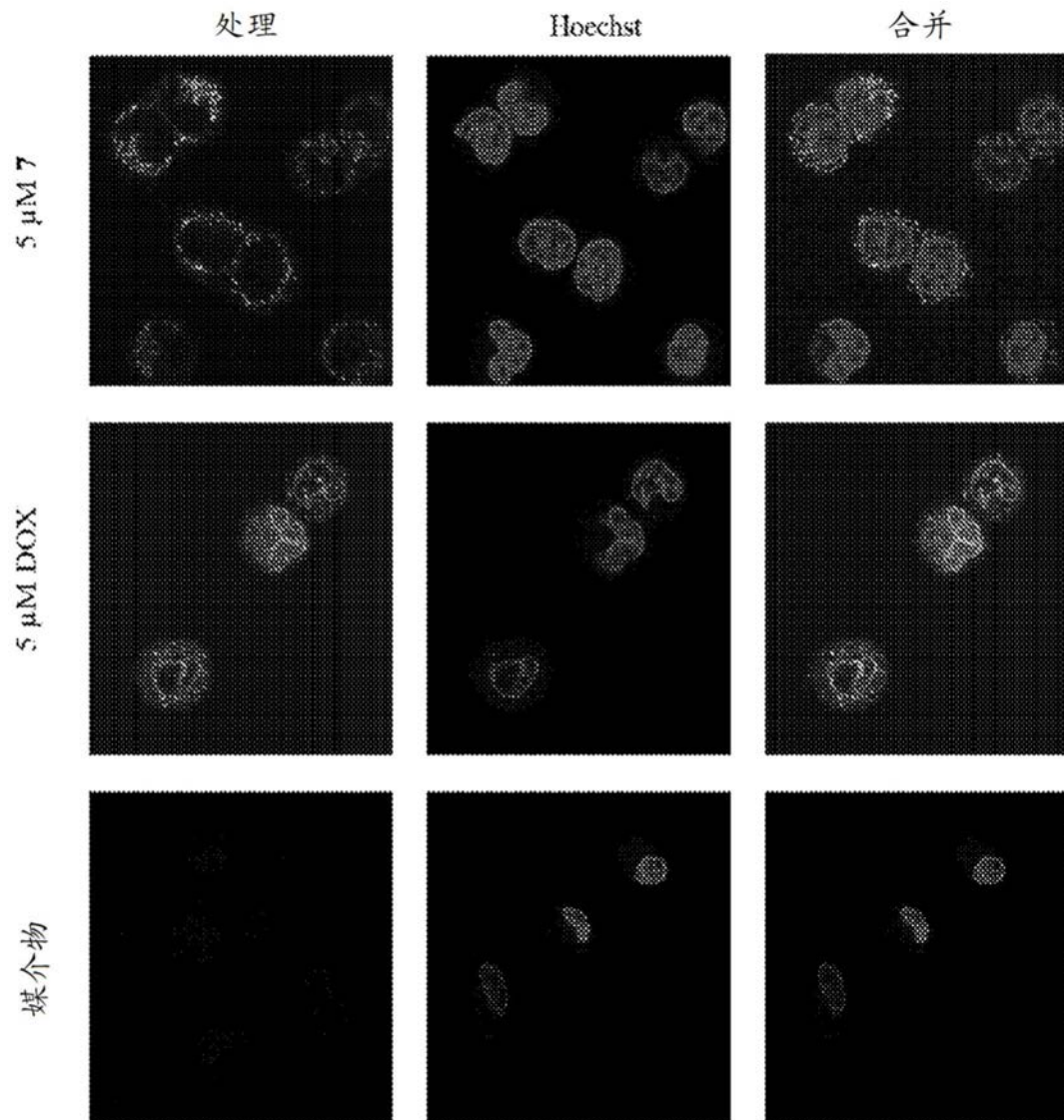


图27

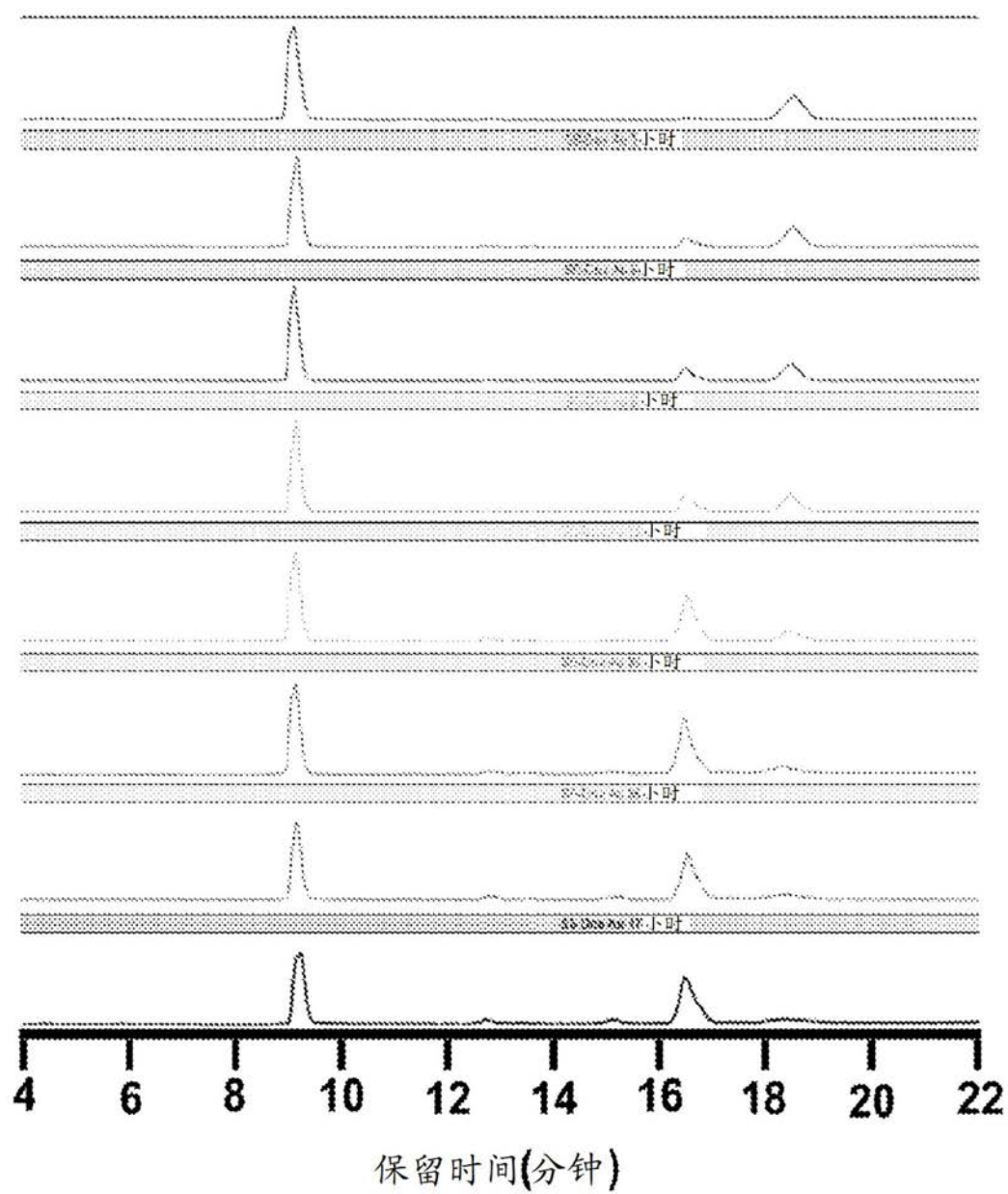


图28

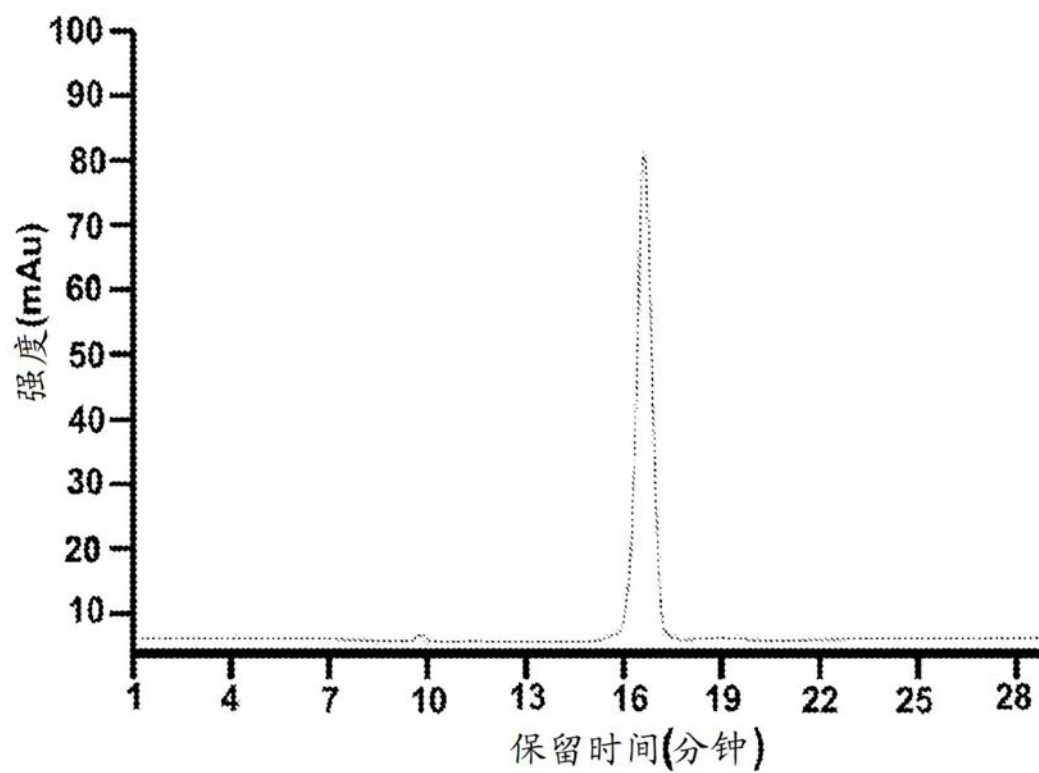


图29A

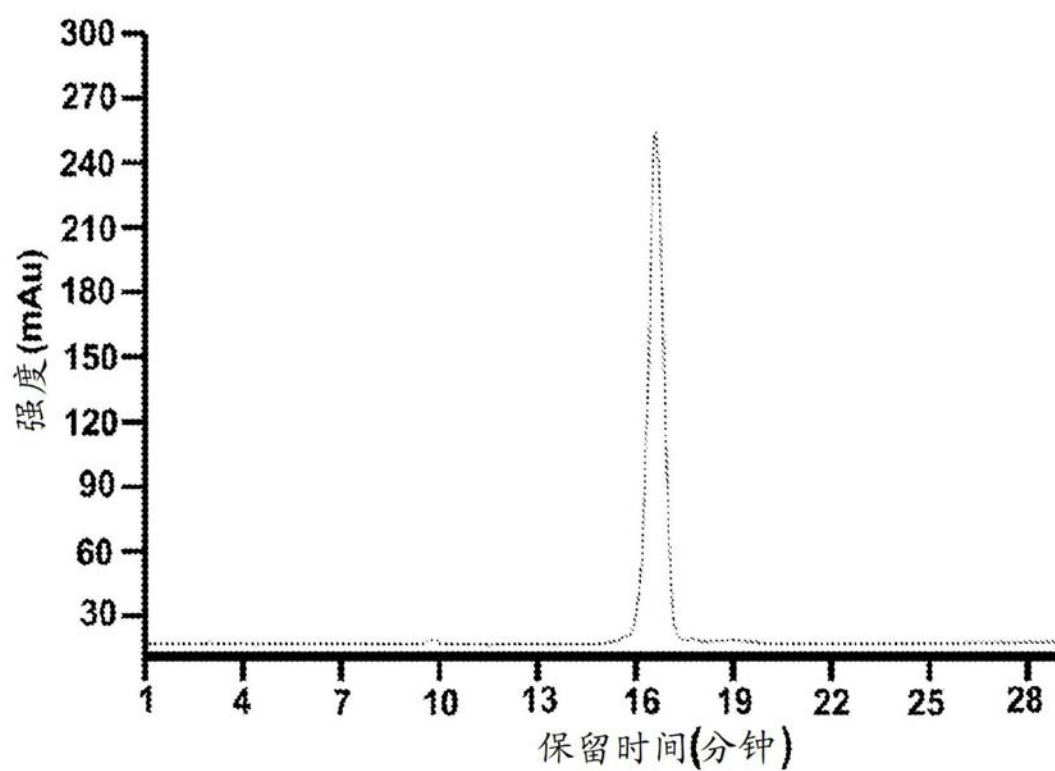


图29B