



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102741262 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 17

(21) 申请号 201080049820. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 10. 27

C07F 1/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07F 17/02 (2006. 01)

61/255, 667 2009. 10. 28 US

C07F 17/00 (2006. 01)

61/301, 752 2010. 02. 05 US

C08F 132/00 (2006. 01)

C08F 134/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/787 (2006. 01)

2012. 04. 27

A61K 35/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 35/04 (2006. 01)

PCT/CN2010/001705 2010. 10. 27

A61P 35/02 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02011/050574 EN 2011. 05. 05

(71) 申请人 香港大学

地址 中国香港薄扶林道

(72) 发明人 支志明 辛伟贤 周乐丰 严静

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 孔青 李进

权利要求书 11 页 说明书 29 页 附图 4 页

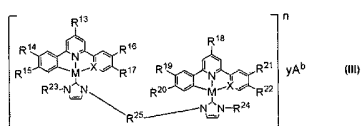
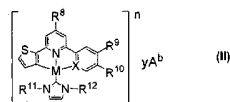
(54) 发明名称

用于治疗癌症的含有环金属 N- 杂环卡宾络合物的药物组合物

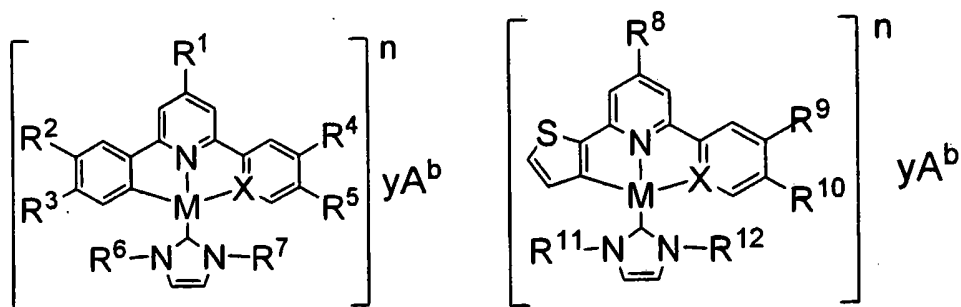
(57) 摘要

本发明公开了用于治疗癌症的药物组合物，其包含环金属 N- 杂环卡宾络合物。所述环金属 N- 杂环卡宾络合物含有金(III)或铂(II)原子。所述药物组合物具有抗癌活性例如诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和/或毒化

拓扑异构酶。

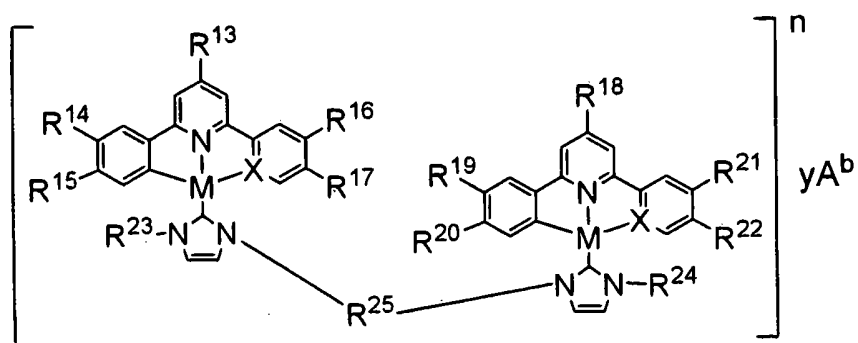


1. 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,所述络合物具有下式 (I 至 IV) 中的一种:



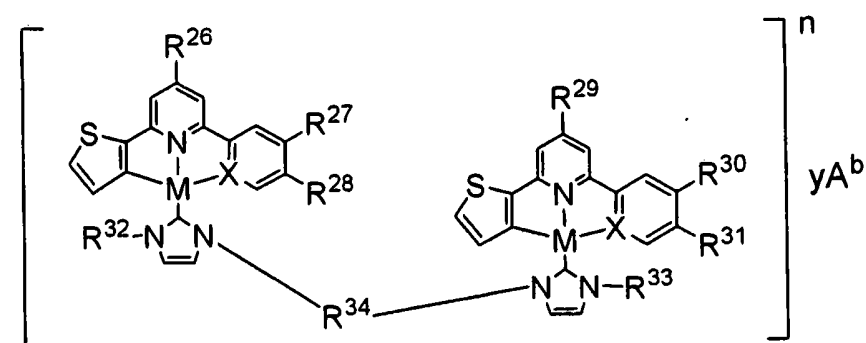
I

II



III

或

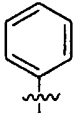
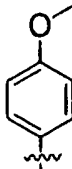
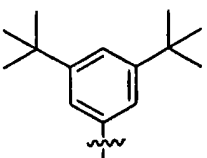


IV



其中,

-M 选自金属离子  $\text{Au}^{3+}$  或  $\text{Pt}^{2+}$ ;

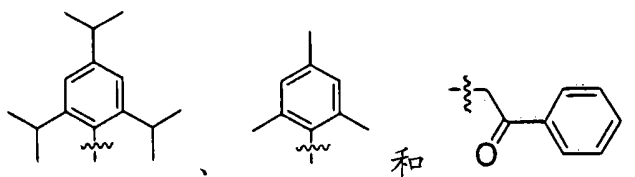
-X 选自碳原子或氮原子;

$-\text{R}^1, \text{R}^8, \text{R}^{13}, \text{R}^{18}, \text{R}^{26}$  和  $\text{R}^{29}$  各自独立地选自  $-\text{H}$ 、、 和  ;

$-\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{R}^{17}, \text{R}^{19}, \text{R}^{20}, \text{R}^{21}, \text{R}^{22}, \text{R}^{27}, \text{R}^{28}, \text{R}^{31}$  和  $\text{R}^{32}$  各自独立地选自  $-\text{H}$  和  $-\text{NO}_2$ ; 或者每对  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$ ;  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$ ;  $\text{R}^{14}$  和  $\text{R}^{15}$ ;  $\text{R}^{16}$  和  $\text{R}^{17}$ ;  $\text{R}^{19}$  和  $\text{R}^{20}$ ;  $\text{R}^{21}$  和  $\text{R}^{22}$ ;

$\text{R}^{27}$  和  $\text{R}^{28}$ ;  $\text{R}^{31}$  和  $\text{R}^{32}$  独立地连接在一起以形成  或  ;

$-R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{32}$  和  $R^{33}$  各自独立地选自  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_8\text{OH}$ 、



$-R^{25}$  和  $R^{34}$  各自独立地选自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-$  和  $-\text{C}_4\text{H}_8-$ ；

- 每个 A 独立地为药学上可接受的反离子；

-n 是整数 0 至 +4；

-b 是整数 -4 至 -1；

- 当  $n > 0$  时 y 等于  $n/b$  的绝对值；和

- 当 n 等于 0 时  $yA^b$  不存在。

2. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是  $\text{Au}^{3+}$ ；

-X 是碳原子；

$-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是 -H；

$-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-\text{CH}_3$ ；

-A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子；

-n 是 +1；

-b 是 -1；和

-y 是 1(络合物 1)。

3. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 III,其中,

-M 是  $\text{Au}^{3+}$ ；

-X 是碳原子；

$-R^{13}$  和  $R^{18}$  各自是 -H；

$-R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自是 -H；

$-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ；

$-R^{25}$  是  $-\text{CH}_2-$ ；

-A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子；

-n 是 +2；

-b 是 -1；和

-y 是 2(络合物 2)。

4. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 III,其中,

-M 是  $\text{Au}^{3+}$ ；

-X 是碳原子；

$-R^{13}$  和  $R^{18}$  各自是 -H；

$-R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自是 -H；

$-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ；

$-R^{25}$  是  $-\text{C}_2\text{H}_4-$ ；

-A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子；

-n 是 +2；

-b 是 -1；和

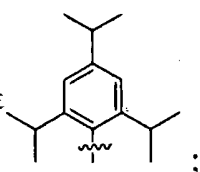
-y 是 2(络合物 3)。

5. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是  $\text{Au}^{3+}$ ；

-X 是碳原子；

$-\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  各自是 -H；

- $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自是 ；

-A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子；

-n 是 +1；

-b 是 -1；和

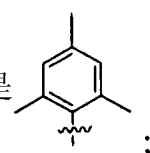
-y 是 1(络合物 4)。

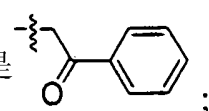
6. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是  $\text{Au}^{3+}$ ；

-X 是碳原子；

$-\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  各自是 -H；

- $\text{R}^6$  是 ；

- $\text{R}^7$  是 ；

-A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子；

-n 是 +1；

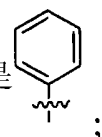
-b 是 -1；和

-y 是 1(络合物 5)。

7. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 II,其中,

-M 是  $\text{Au}^{3+}$ ；

-X 是碳原子；

- $\text{R}^8$  是 ；

$-\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  各自是 -H；

$-\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  各自是  $-\text{CH}_3$ ；

-A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子；

-n 是 +1 ;

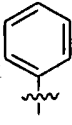
-b 是 -1 ;和

-y 是 1 (络合物 6)。

8. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 IV,其中,

-M 是  $\text{Au}^{3+}$  ;

-X 是碳原子 ;

-R<sup>26</sup> 和 R<sup>29</sup> 各自是  ;

-R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、R<sup>30</sup> 和 R<sup>31</sup> 各自是 -H ;

-R<sup>32</sup> 和 R<sup>33</sup> 各自是  $-\text{C}_4\text{H}_9$  ;

-R<sup>34</sup> 是  $-\text{CH}_2-$  ;

-A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子 ;

-n 是 +2 ;

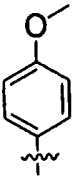
-b 是 -1 ;和


-y 是 2 (络合物 7)。

9. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是  $\text{Au}^{3+}$  ;

-X 是碳原子 ;

-R<sup>1</sup> 是  ;

- 每对 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup>, 和 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 连接在一起以形成  ;

-R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自是  $-\text{CH}_3$  ;

-A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子 ;

-n 是 +1 ;

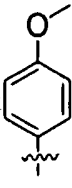
-b 是 -1 ;和


-y 是 1 (络合物 8)。

10. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 III,其中,

-M 是  $\text{Au}^{3+}$  ;

-X 是碳原子 ;

-R<sup>13</sup> 和 R<sup>18</sup> 各自是  ;

- 每对  $R^{14}$  和  $R^{15}$ ;  $R^{16}$  和  $R^{17}$ ;  $R^{19}$  和  $R^{20}$ ;  $R^{21}$  和  $R^{22}$ , 连接在一起以形成 ;

-  $R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-C_4H_9$ ;

-  $R^{25}$  是  $-CH_2-$ ;

-A 是  $OSO_2CF_3$  阴离子;

-n 是 +2;

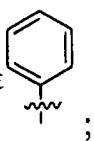
-b 是 -1; 和

-y 是 2 (络合物 9)。

11. 权利要求 1 的用途, 其中所述络合物具有式 II, 其中,

-M 是  $Au^{3+}$ ;

-X 是碳原子;

- $R^8$  是 ;

- $R^9$  是  $-NO_2$ ;

- $R^{10}$  是  $-H$ ;

- $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自是  $-CH_3$ ;

-A 是  $OSO_2CF_3$  阴离子;

-n 是 +1;

-b 是 -1; 和

-y 是 1 (络合物 10)。

12. 权利要求 1 的用途, 其中所述络合物具有式 I, 其中,

-M 是  $Pt^{2+}$ ;

-X 是氮原子;

- $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是  $-H$ ;

- $R^6$  和  $R^7$  各自是  $-CH_3$ ;

-A 是  $PF_6^-$  阴离子;

-n 是 +1;

-b 是 -1; 和

-y 是 1 (络合物 11)。

13. 权利要求 1 的用途, 其中所述络合物具有式 I, 其中,

-M 是  $Pt^{2+}$ ;

-X 是氮原子;

- $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是  $-H$ ;

- $R^6$  和  $R^7$  各自是  $-C_2H_5$ ;

-A 是  $PF_6^-$  阴离子;

-n 是 +1;

-b 是 -1; 和

-y 是 1 (络合物 12)。

14. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是  $\text{Pt}^{2+}$ ;

-X 是氮原子;

$-\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  各自是 -H;

$-\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自是  $-\text{C}_3\text{H}_7$ ;

-A 是  $\text{PF}_6^-$  阴离子;

-n 是 +1;

-b 是 -1;和

-y 是 1(络合物 13)。

15. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是  $\text{Pt}^{2+}$ ;

-X 是氮原子;

$-\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  各自是 -H;

$-\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  各自是  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ;

-A 是  $\text{PF}_6^-$  阴离子;

-n 是 +1;

-b 是 -1;和

-y 是 1(络合物 14)。

16. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 III,其中,

-M 是  $\text{Pt}^{2+}$ ;

-X 是氮原子;

$-\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$  和  $\text{R}^{22}$  各自是 -H;

$-\text{R}^{23}$  和  $\text{R}^{24}$  各自是  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ;

$-\text{R}^{25}$  是  $-\text{CH}_2$ ;

-A 是  $\text{PF}_6^-$  阴离子;

-n 是 +2;

-b 是 -1;和

-y 是 2(络合物 15)。

17. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 III,其中,

-M 是  $\text{Pt}^{2+}$ ;

-X 是氮原子;

$-\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{21}$  和  $\text{R}^{22}$  各自是 -H;

$-\text{R}^{23}$  和  $\text{R}^{24}$  各自是  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ;

$-\text{R}^{25}$  是  $-\text{C}_3\text{H}_6$ ;

-A 是  $\text{PF}_6^-$  阴离子;

-n 是 +2;

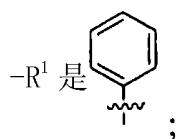
-b 是 -1;和

-y 是 2(络合物 16)。

18. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是  $\text{Pt}^{2+}$ ;

-X 是氮原子;



-R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自是 -H;

-R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自是  $-\text{C}_3\text{H}_7$ ;

-A 是  $\text{PF}_6^-$  阴离子;

-n 是 +1;

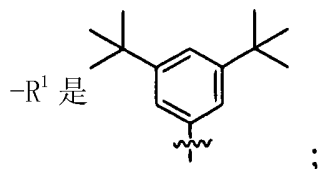
-b 是 -1;和

-y 是 1(络合物 17)。

19. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是  $\text{Pt}^{2+}$ ;

-X 是氮原子;



-R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自是 -H;

-R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自是  $-\text{C}_3\text{H}_7$ ;

-A 是  $\text{PF}_6^-$  阴离子;

-n 是 +1;

-b 是 -1;和

-y 是 1(络合物 18)。

20. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 III,其中,

-M 是  $\text{Pt}^{2+}$ ;

-X 是氮原子;



-R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> 和 R<sup>22</sup> 各自是 -H;

-R<sup>23</sup> 和 R<sup>24</sup> 各自是  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ;

-R<sup>25</sup> 是  $-\text{CH}_2$ ;

-A 是  $\text{PF}_6^-$  阴离子;

-n 是 +2;

-b 是 -1;和

-y 是 2(络合物 19)。

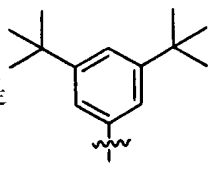
21. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 III,其中,

-M 是  $\text{Pt}^{2+}$ ;



-X 是氮原子；

-R<sup>13</sup> 和 R<sup>18</sup> 各自是



；

-R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> 和 R<sup>22</sup> 各自是 -H；

-R<sup>23</sup> 和 R<sup>24</sup> 各自是 -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>；

-R<sup>25</sup> 是 -CH<sub>2</sub>；

-A 是 PF<sub>6</sub><sup>-</sup> 阴离子；

-n 是 +2；

-b 是 -1；和

-y 是 2(络合物 20)。

22. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是 Pt<sup>2+</sup>；

-X 是氮原子；

-R<sup>1</sup> 是 -H；

- 每对 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup>、以及 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 连接在一起以形成 ；

-R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自是 -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>；

-A 是 PF<sub>6</sub><sup>-</sup> 阴离子；

-n 是 +1；

-b 是 -1；和

-y 是 1(络合物 21)。

23. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 III,其中,

-M 是 Pt<sup>2+</sup>；

-X 是氮原子；

-R<sup>13</sup> 和 R<sup>18</sup> 各自是 -H；

- 每对 R<sup>14</sup> 和 R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 和 R<sup>17</sup>、R<sup>19</sup> 和 R<sup>20</sup> 以及 R<sup>21</sup> 和 R<sup>22</sup> 连接在一起以形成 ；

-R<sup>23</sup> 和 R<sup>24</sup> 各自是 -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>；

-R<sup>25</sup> 是 -CH<sub>2</sub>；

-A 是 PF<sub>6</sub><sup>-</sup> 阴离子；

-n 是 +2；

-b 是 -1；和

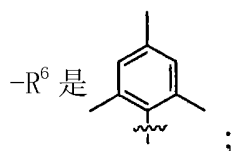
-y 是 2(络合物 22)。

24. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

-M 是 Pt<sup>2+</sup>；

-X 是氮原子；

-R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自是 -H；



$-R^7$  是  $-C_3H_6OH$  ;

$-A$  是  $PF_6^-$  阴离子 ;

$-n$  是 +1 ;

$-b$  是 -1 ;和

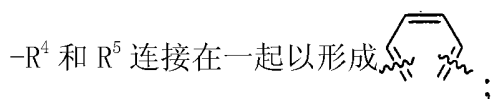
$-y$  是 1 (络合物 23)。

25. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

$-M$  是  $Pt^{2+}$  ;

$-X$  是氮原子 ;

$-R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自是  $-H$  ;



$-R^6$  和  $R^7$  各自是  $C_3H_7$  ;

$-A$  是  $PF_6^-$  阴离子 ;

$-n$  是 +1 ;

$-b$  是 -1 ;和

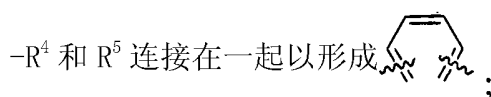
$-y$  是 1 (络合物 24)。

26. 权利要求 1 的用途,其中所述络合物具有式 I,其中,

$-M$  是  $Pt^{2+}$  ;

$-X$  是氮原子 ;

$-R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自是  $-H$  ;



$-R^6$  是  $C_4H_9$  ;

$-R^7$  是  $-C_2H_4OH$  ;

$-A$  是  $PF_6^-$  阴离子 ;


$-n$  是 +1 ;

$-b$  是 -1 ;和

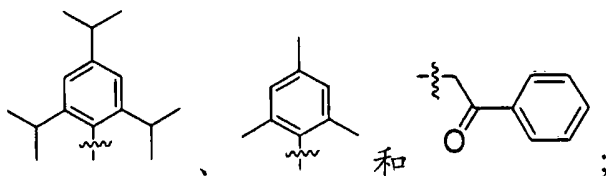
$-y$  是 1 (络合物 25)。

27. 包含环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于在有需要的患者中治疗癌症的药物中的用途,所述环金属 N-杂环卡宾络合物具有下式 (I 至 IV) 中的一种 :



$R^{27}$  和  $R^{28}$ ;  $R^{31}$  和  $R^{32}$  独立地连接在一起以形成  ;

$-R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{32}$  和  $R^{33}$  各自独立地选自  $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$ 、 $-\text{C}_4\text{H}_8\text{OH}$ 、



$-R^{25}$  和  $R^{34}$  各自独立地选自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-$  和  $-\text{C}_4\text{H}_8-$  ;

- 每个 A 独立地为药学上可接受的反离子 ;

- n 是整数 0 至 +4 ;

- b 是整数 -4 至 -1 ;

- 当  $n > 0$  时 y 等于  $n/b$  的绝对值 ; 和

- 当 n 等于 0 时  $yA^b$  不存在。

28. 权利要求 27 的用途, 其中所述癌症为以下的一种或多种 : 宫颈上皮样癌、肝细胞癌、白血病、鼻咽癌、乳腺癌、黑素瘤和肺癌。

29. 权利要求 27 的用途, 其中所述治疗包括诱导细胞死亡。

30. 权利要求 27 的用途, 其中所述治疗包括抑制细胞增殖。

31. 权利要求 27 的用途, 其中所述治疗包括抑制拓扑异构酶。

32. 权利要求 27 的用途, 其中所述治疗包括毒化拓扑异构酶。

33. 制备权利要求 1 的环金属 N- 杂环卡宾络合物的方法, 所述方法包括 :

使环金属络合物与 N- 杂环卡宾化合物反应以形成权利要求 1 的环金属 N- 杂环卡宾络合物。

34. 权利要求 33 的方法, 其中所述环金属络合物包含与二 - 阴离子取代 / 未被取代的 2,6- 二苯基吡啶配体或单 - 阴离子取代 / 未被取代的 6- 苯基 -2,2' - 联吡啶配体配位的金或铂原子。

35. 权利要求 1-26 中任一项的用途, 其中所述癌症为以下的一种或多种 : 宫颈上皮样癌、肝细胞癌、白血病、鼻咽癌、乳腺癌、黑素瘤和肺癌。

## 用于治疗癌症的含有环金属 N-杂环卡宾络合物的药物组合物

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2009 年 10 月 28 日提交的临时申请序列号 61/255,667 和 2010 年 2 月 5 日提交的临时申请序列号 61/301,752 的优先权,其两者通过引用结合到本文中。

### 技术领域

[0003] 本文描述了含有环金属 N-杂环卡宾络合物(carbene complex)的药物组合物、制备环金属 N-杂环卡宾络合物的方法、和使用环金属 N-杂环卡宾络合物(包括治疗癌症)的方法。

### [0004] 背景

[0005] 顺铂及其衍生物作为抗癌剂的成功已刺激研制用于抗癌治疗的基于金属的化合物,包括基于铂和金的化合物[L. Kelland, Nat. Rev. Cancer 2007, 7, 573 ;C. F. Shaw III, Chem. Rev. 1999, 99, 2589]。在上下文中,已报道关于铂(II)、金(I)和金(III)生物学性质的广泛研究。但是,研制基于金属、特别是金(III)作为潜在抗癌剂因其在溶液中稳定性差而受到阻碍[M. Coronello, E. Mini, B. Caciagli, M. A. Cinellu, A. Bindoli, C. Gabbiani, L. Messori, J. Med. Chem. 2005, 48, 6761]。据我们所知,很少细胞毒性金(III)化合物例如[Au(bipy<sup>c</sup>-H)(OH)][PF<sub>6</sub>](bipy<sup>c</sup>-H = 去质子化 6-(1,1-二甲基苄基)-2,2'-联吡啶)、[Au(dmamp)Cl<sub>2</sub>][dmamp = 2-(二甲基氨基甲基)苄基]和金(III)四芳基卟啉[C.-M. Che, R. W. -Y. Sun, W. -Y. Yu, C. -B. Ko, N. Zhu, H. Sun, Chem. Commun. 2003, 1718],已报道具有显著稳定性。

[0006] Yam 等[J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 9076 ;US 2009/0278453 A1]报道了各种环金属金(III)N-杂环络合物的合成和光物理性质。然而,在文献中完全未知这些络合物的生物学性质,特别是抗癌性质。

[0007] 早就已知含有  $\pi$ -芳族配体的环金属铂(II)络合物是双链 DNA 的金属嵌入剂,因为平面金属络合物阳离子可通过配体-配体  $\pi$ - $\pi$  堆积相互作用插入 DNA 碱基对之间[Chan, C. W. ;Cheng, L. K. ;Che, C. M. Coord. Chem. Rev. 1994, 132, 87]。广泛的研究已揭示 [Pt<sup>II</sup>(terpy)(X)]<sup>+</sup>(terpy = 2,2':6',2''-三吡啶, X = 氯化物, 2-氨基乙硫醇化物(2-aminoethanethiolate), 2-巯基乙酸乙酯, 2-羟基乙硫醇化物(2-hydroxyethanethiolate) 或半胱氨酸), [Pt<sup>II</sup>(N<sup>^</sup>N)(en)]<sup>2+</sup>(N<sup>^</sup>N = 1,10-菲咯啉或 2,2'-联吡啶; en = 乙二胺) 和 [Pt<sup>II</sup>(CNN)(X)]<sup>+</sup>(CNN = 6-苄基-2,2'-联吡啶, X = 吡啶, 4-氨基吡啶或 N,N'-双(异烟酰基)-1,6-己-二胺) 可嵌入 DNA 和表现细胞毒性活性 [(a) Howe-Grant, M. ;Lippard, S. J. Biochemistry 1979, 18, 5762 ;(b) Lowe, G. ;Droz, A. S. , Vilaivan, T. ;Weaver, G. W. ;Park, J. J. ;Pratt, J. M. ;Tweedale, L. ;Kelland, L. R. J. Med. Chem. 1999, 42, 3167]。铂(II)络合物具有其它潜在的生物学应用,因为它们通常动力学稳定,可溶于水,在生理条件下不形成不溶性水合氧化物。四方平面铂(II)络合物在其晶体结构中形成一维柱状堆积的趋势和整合芳族配体例如 terpy、N<sup>^</sup>N 或 CNN 的芳香性和大小全

部促成铂(II)络合物通过嵌入与DNA结合的能力。

[0008] 早已将N-杂环卡宾(NHC)的化学作用限制于从唑鎓(azolium)化合物衍生的金属配位络合物,这是由Öfele和Wanzlick在1968年开始。在1991年,Arduengo成功地合成稳定的游离NHC,接着将其用作过渡金属络合物的配体[Arduengo, A. J. III;Kline, M.;Calabrese, J. C.;Davidson, F. J. *Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9704. ]。从那以后,已报道许多过渡金属卡宾络合物[Herrmann, W. A.;Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1998, 36, 2162. (b) Bourissou, D.;Olivier, G.;Francois, P. G.;Bertrand, G. *Chem. Rev.* 2000, 100, 39]。主要目的是NHC作为配体用于研制有机金属催化剂的优点,而NHC配体扩大磷烷(phosphanes)所及的应用范围(官能化,手性,水溶性和固定化衍生物)。金属-NHC络合物通常对热、空气和湿气稳定[Herrmann, W. A.;Goossen, L. J.;Spigler, M. *Organometallics.* 1998, 17, 2162],因而卡宾配体与金属离子的配位可在简单及温和的条件下进行。该特征激发极大的兴趣,已合成许多含有从咪唑 $\pi$ 离子衍生的NHC配体的过渡金属络合物[Herrmann, W. A.;Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 96, 2162]。金属-N-杂环卡宾络合物已用作催化剂用于多种催化反应,包括赫克(Heck)、苏楚基(Suzuki)和熊田(Kumada)偶联反应,烯炔复分解,和硅氢化[Huang, J.;Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 9889]。一般,NHC配体是可及的,其强烈的供 $\sigma$ 特征与膦配体相似[Herrmann, W. A.;Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 96, 2162]。但是,在文献中很少有Pt<sup>II</sup>-NHC络合物[(a)Unger, Y.;Zeller, A.;Ahrens, S.;Strassner, T. *Chem. Commun.* 2008, 3263. (b)Liu, Q. X.;Xu, F. B.;Li, Q. S.;Song, H. B.;Zhang, Z. Z. *Organometallics* 2004, 23, 610. (c)Fantasia, S.;Jacobsen, H.;Cavallo, L.;Nolan, S. P. *Organometallics*, 2007, 26, 3286. (d)Fantasia, S.;Jacobsen, H.;Cavallo, L.;Nolan, S. P. *Organometallics*, 2007, 26, 5880. (e)Liu, Q. X.;Song, H. B.;Xu, F. B.;Li, Q. S.;Zeng, X. S.;Leng, X. B.;Zhang, Z. Z. *Polyhedron* 2003, 22, 1515. (f)Quezada, C. A.;Garrison, J. C.;Tessier, C. A.;Youngs, W. J. *J. Organomet. Chem.*, 2003, 671, 183. ],且报道的实例无一含有螯合的环金属配体例如6-苯基-2,2'-联吡啶。

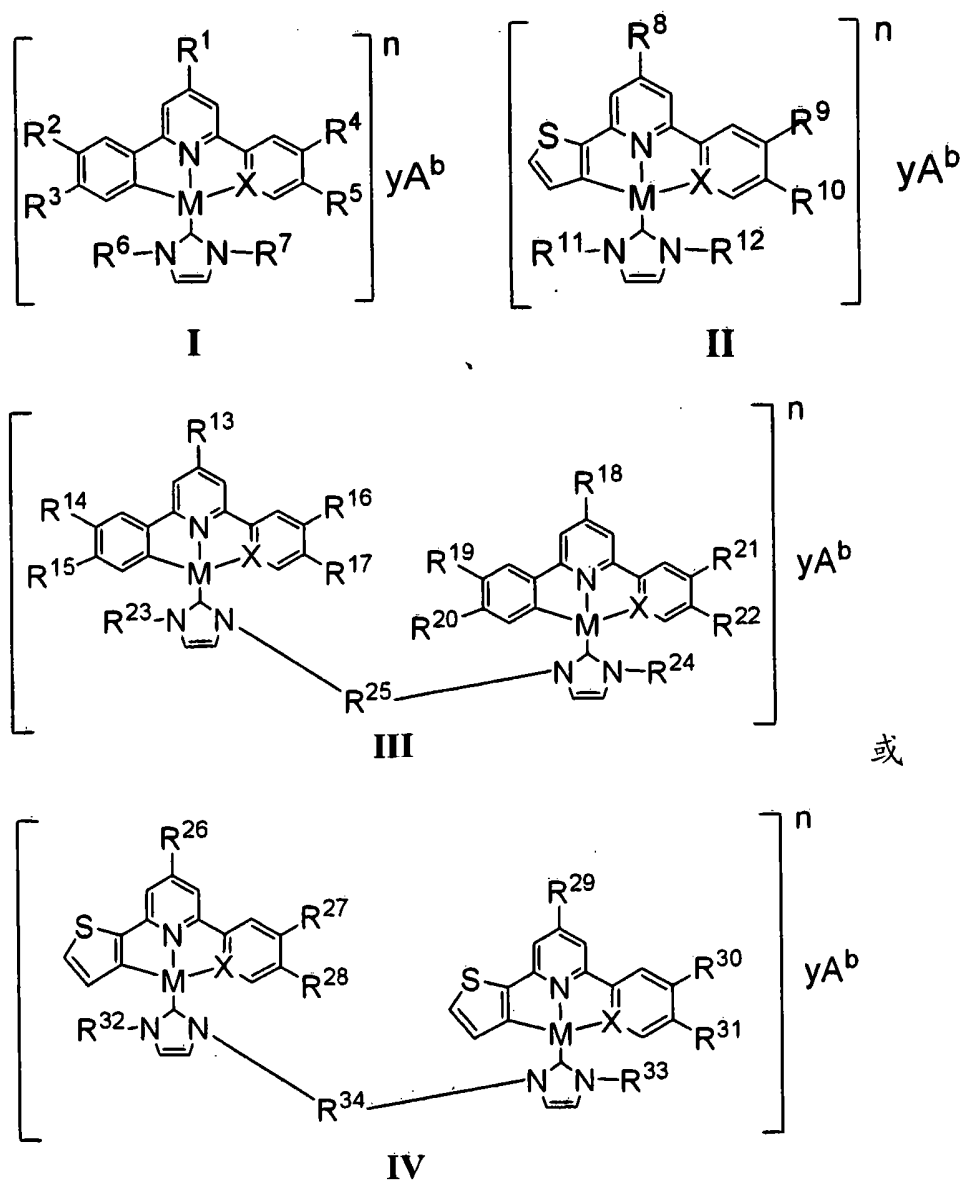
#### [0009] 概述

[0010] 下文给出了本发明的简单概述,以提供对本发明一些方面的基本理解。该概述不是本发明的广泛概况。其既非旨在确定本发明的关键或决定性元素也非旨在叙述本发明的范围。更确切的是,该概述的唯一目的是以简单的形式给出本发明的一些概念,作为下文给出的更详细描述的前序。

[0011] 本文所描述的涉及用于治疗癌症的包含环金属N-杂环卡宾络合物的药物组合物。

[0012] 在一个实施方案中,导致诱导细胞死亡、抑制细胞增殖或抑制拓扑异构酶的癌症治疗方法包括将包含有效量环金属卡宾络合物的组合物给予需要治疗的对象。所述环金属卡宾络合物是本文描述的金(III)或铂(II)络合物或其药学上可接受的盐,所述络合物可由结构式I、II、III或IV中的一种或多种表示:

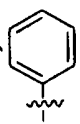
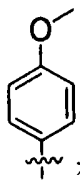
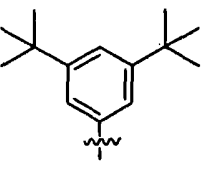
[0013]





[0014] 其中,

[0015]  $-M$  选自金属离子  $Au^{3+}$  或  $Pt^{2+}$ ;

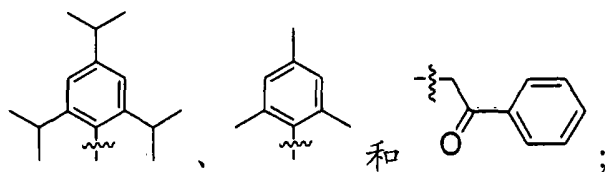
[0016]  $-X$  选自碳原子或氮原子;

[0017]  $-R^1, R^8, R^{13}, R^{18}, R^{26}$  和  $R^{29}$  各自独立地选自  $-H$ 、、 和  ;

[0018]  $-R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, R^{10}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{27}, R^{28}, R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地选自  $-H$  和  $-NO_2$ ; 或者每对  $R^2$  和  $R^3$ ;  $R^4$  和  $R^5$ ;  $R^9$  和  $R^{10}$ ;  $R^{14}$  和  $R^{15}$ ;  $R^{16}$  和  $R^{17}$ ;  $R^{19}$  和  $R^{20}$ ;  $R^{21}$  和  $R^{22}$ ;  $R^{27}$  和  $R^{28}$ ;  $R^{31}$  和  $R^{32}$  独立地连接在一起以形成  或  ;

[0019]  $-R^6, R^7, R^{11}, R^{12}, R^{23}, R^{24}, R^{32}$  和  $R^{33}$  各自独立地选自  $-CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7, -C_4H_9, -CH_2OH, -C_2H_4OH, -C_3H_6OH, -C_4H_8OH,$

[0020]

[0021]  $-R^{25}$  和  $R^{34}$  各自独立地选自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-$  和  $-\text{C}_4\text{H}_8-$ ；[0022]  $-$  每个 A 独立地为药学上可接受的反离子；[0023]  $-n$  是整数 0 至 +4；[0024]  $-b$  是整数 -4 至 -1；[0025]  $-$  当  $n > 0$  时  $y$  等于  $n/b$  的绝对值；和[0026]  $-$  当  $n$  等于 0 时  $yA^b$  不存在。

[0027] 这些金 (III) 和铂 (II) 络合物在空气和生理条件下稳定, 并且显示比临床所用顺铂更高的抗癌活性。此外, 容易合成和结构修饰还帮助这些络合物用于普遍的临床应用。

[0028] 附图简述

[0029] 图 1 显示本发明基于金的环金属 N-杂环卡宾络合物 (络合物 1-10) 的化学结构。

[0030] 图 2 显示本发明基于铂的环金属 N-杂环卡宾络合物 (络合物 11-25) 的化学结构。

[0031] 图 3 显示络合物 1 和络合物 14 的体内抗癌性质。

[0032] 图 4 显示络合物 1、2、3 和 CPT 对超螺旋 DNA 的拓扑异构酶 I-介导的松弛。

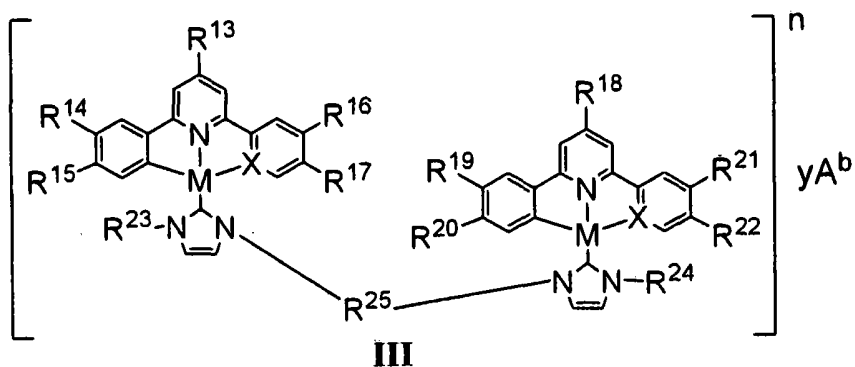
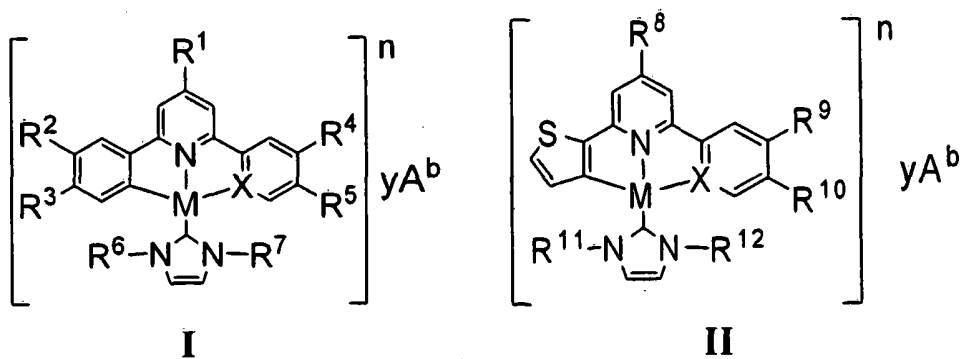
[0033] 图 5 显示与拓扑异构酶 I-DNA 相互作用的络合物 1 的分子建模。拓扑异构酶 I 用带状表示, 并用黄色着色, 而 DNA 用绿色着色, 且在络合物 1 的球棍模型中。

[0034] 详述[0035] 公开了用于治疗癌症的药物组合物, 其包含 10 或 11 族过渡金属环金属 N-杂环卡宾络合物, 例如金 (III) [或  $\text{Au}(\text{III})$  或  $\text{Au}^{\text{III}}$  或  $\text{Au}^{3+}$ ] 环金属 N-杂环卡宾络合物或者铂 (II) [或  $\text{Pt}(\text{II})$  或  $\text{Pt}^{\text{II}}$  或  $\text{Pt}^{2+}$ ] 环金属 N-杂环卡宾络合物。药物组合物可含有至少一种环金属 N-杂环卡宾络合物, 其以有效用于抗癌活性例如诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化 (poison) 拓扑异构酶的量存在。

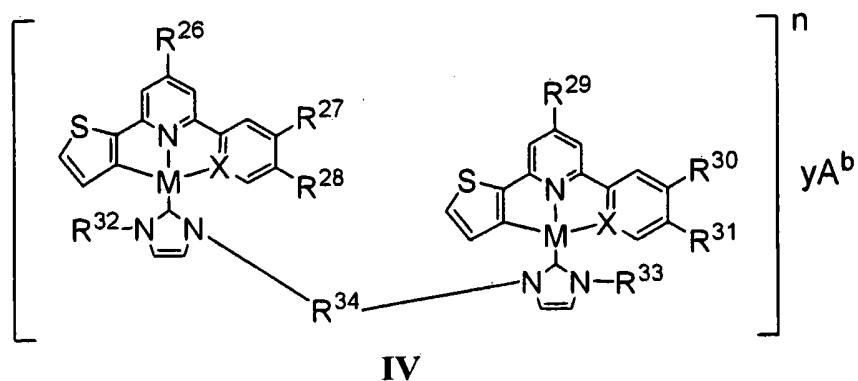
[0036] 如本文提到的, “环金属 N-杂环卡宾络合物” 指与三齿配体和 N-杂环卡宾配体连接的铂 (II) 或金 (III) 离子的分子或其药学上可接受的盐, 所述分子可用结构式 I、II、III 或 IV 表示:

[0037]





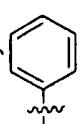
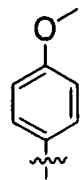
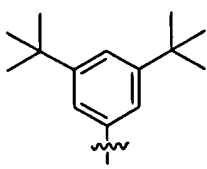
[0038]



[0039] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0040] -M 选自金属离子  $\text{Au}^{3+}$  或  $\text{Pt}^{2+}$ ;

[0041] -X 选自碳原子或氮原子;

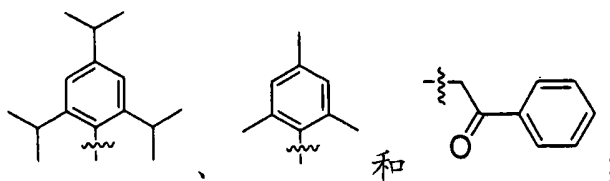
[0042]  $-\text{R}^1, \text{R}^8, \text{R}^{13}, \text{R}^{18}, \text{R}^{26}$  和  $\text{R}^{29}$  各自独立地选自  $-\text{H}$ 、、 和  ;

[0043]  $-\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{R}^{17}, \text{R}^{19}, \text{R}^{20}, \text{R}^{21}, \text{R}^{22}, \text{R}^{27}, \text{R}^{28}, \text{R}^{31}$  和  $\text{R}^{32}$  各自独立地选自  $-\text{H}$  和  $-\text{NO}_2$ ; 或者每对  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$ ;  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$ ;  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$ ;  $\text{R}^{14}$  和  $\text{R}^{15}$ ;  $\text{R}^{16}$  和  $\text{R}^{17}$ ;  $\text{R}^{19}$  和  $\text{R}^{20}$ ;  $\text{R}^{21}$  和

$\text{R}^{22}$ ;  $\text{R}^{27}$  和  $\text{R}^{28}$ ;  $\text{R}^{31}$  和  $\text{R}^{32}$  独立地连接在一起以形成  或  ;

[0044]  $-\text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{23}, \text{R}^{24}, \text{R}^{32}$  和  $\text{R}^{33}$  各自独立地选自  $-\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_3\text{H}_7, -\text{C}_4\text{H}_9, -\text{CH}_2\text{OH}, -\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}, -\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}, -\text{C}_4\text{H}_8\text{OH}$ 、

[0045]

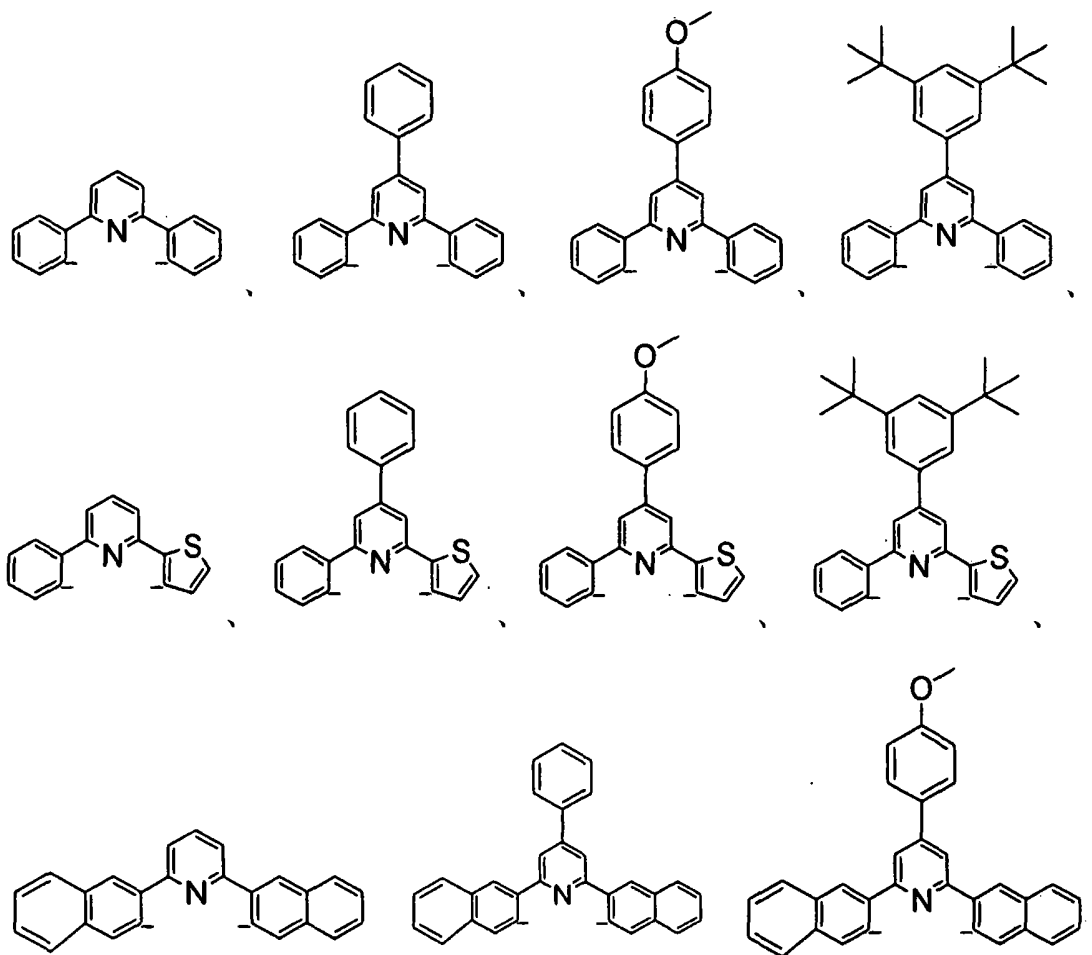
[0046]  $-R^{25}$  和  $R^{34}$  各自独立地选自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-$  和  $-\text{C}_4\text{H}_8-$ ；

[0047] - 每个 A 独地为药学上可接受的反离子；

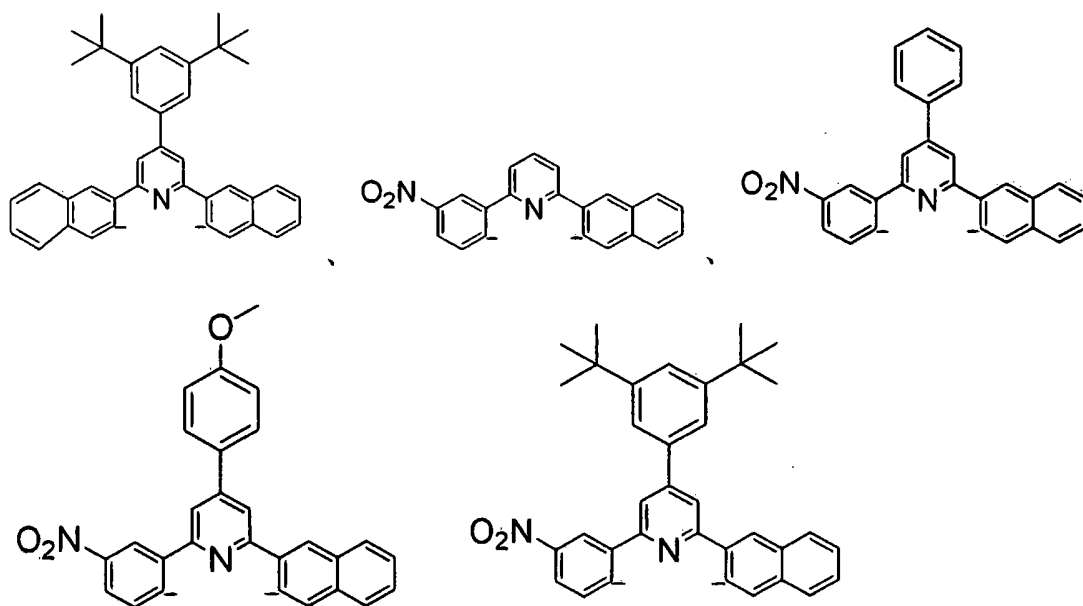
[0048]  $-n$  是整数 0 至 +4；[0049]  $-b$  是整数 -4 至 -1；[0050] - 当  $n > 0$  时  $y$  等于  $n/b$  的绝对值；和[0051] - 当  $n$  等于 0 时  $y^b$  不存在。

[0052] 如用于本文，术语“三齿配体”指二-阴离子取代/未被取代的 2,6-二苯基吡啶（下文为 CNC）配体或单-阴离子取代/未被取代的 6-苯基-2,2'-联吡啶（下文为 CNN）配体。CNC 配体的非限制性实例是：

[0053]

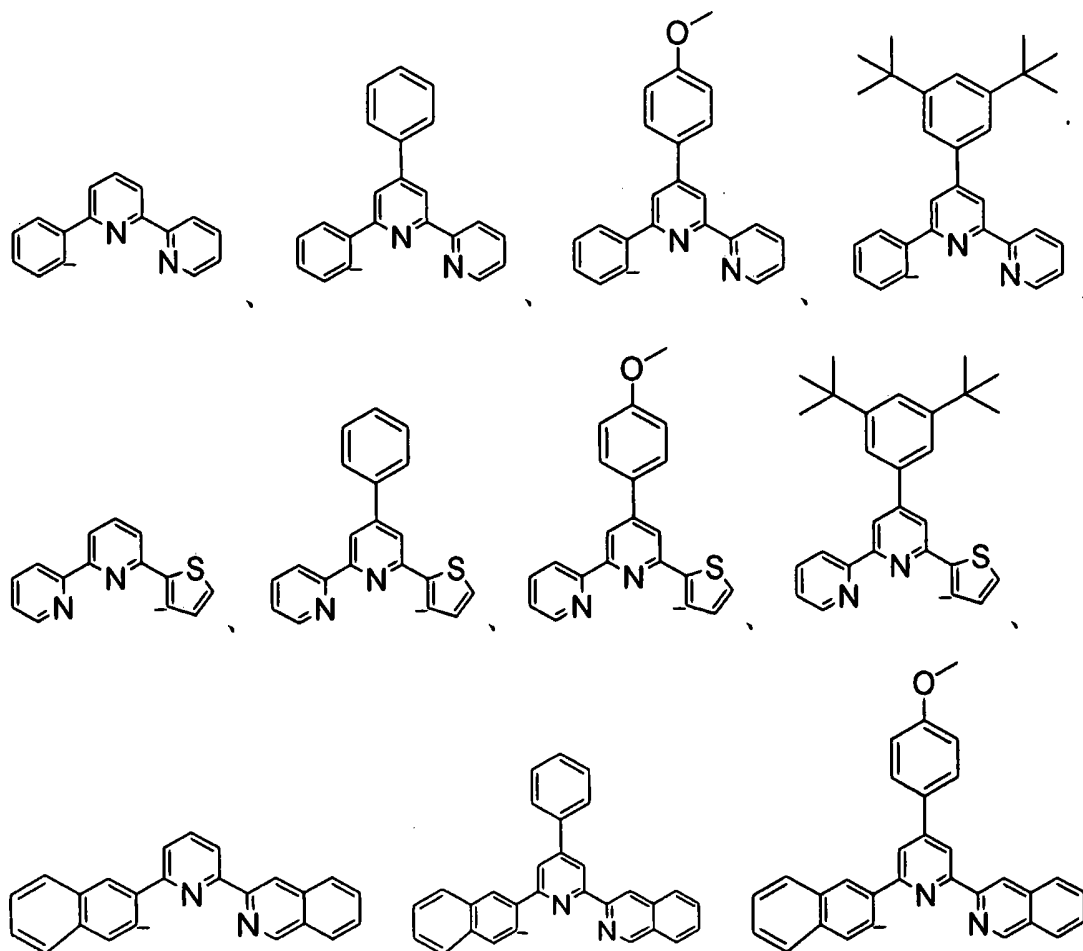


[0054]

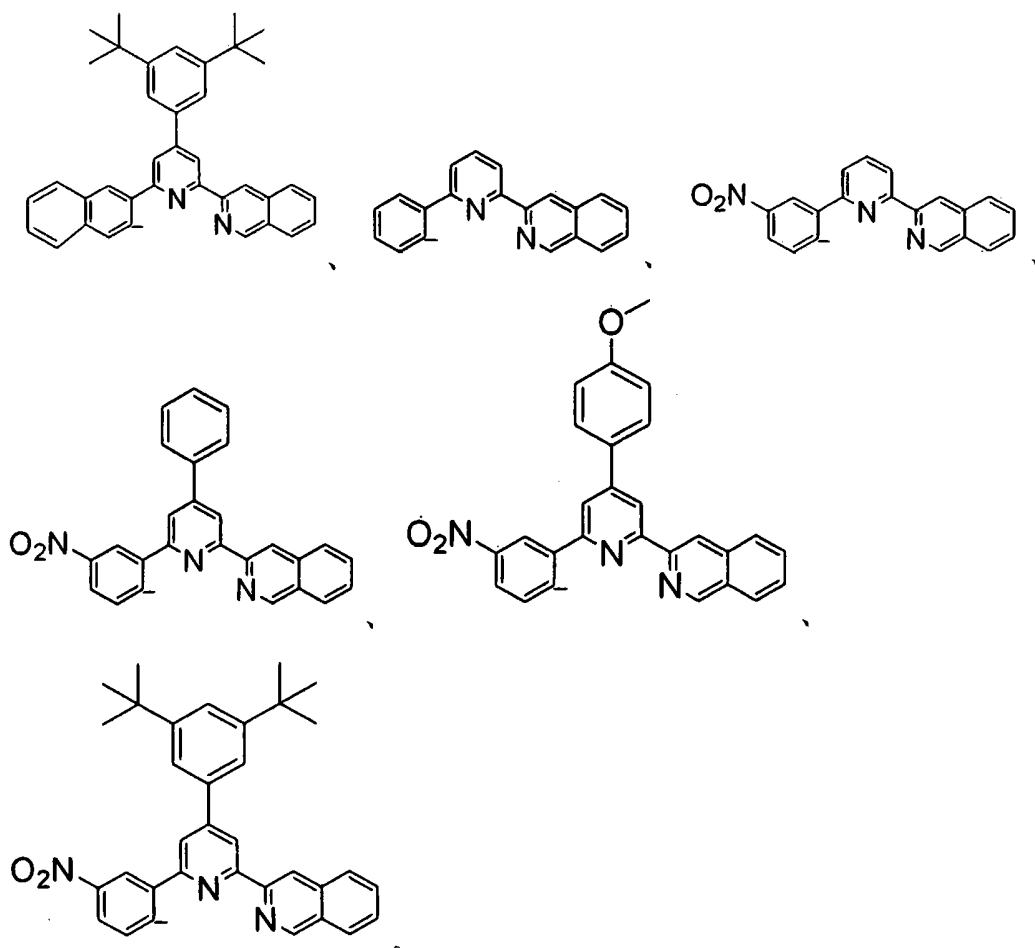


[0055] 和 CNN 配体的非限制性实例是：

[0056]

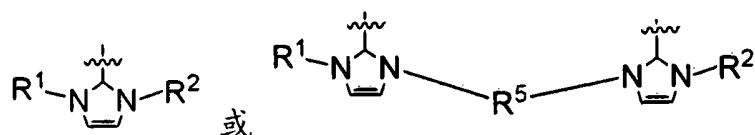


[0057]



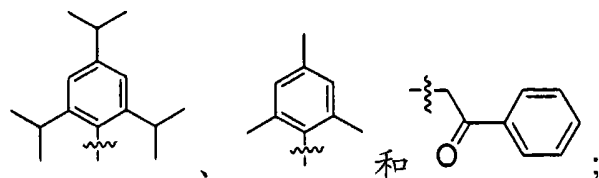
[0058] 本文使用的术语“N-杂环卡宾”指具有以下化学结构之一的配体：

[0059]



[0060] 其中：

[0061]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立地选自具有 1-5 个碳原子的烷基例如  $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ ，具有 1-5 个碳原子的烷醇例如  $-CH_2OH$ 、 $-C_2H_4OH$ 、 $-C_3H_6OH$ 、 $-C_4H_8OH$ ，取代的苯基例如



[0062]  $R^5$  选自具有 1-5 个碳原子的烷基例如  $-CH_2-$ 、 $-C_2H_4-$ 、 $-C_3H_6-$  和  $-C_4H_8-$ 。在一个实施方案中，N-杂环卡宾与金 (III) 或铂 (II) 离子配位。

[0063] 将理解的是，二-阴离子 CNC 配体或单-阴离子 CNN 配体可与金 (III) 或铂 (II) 离子形成非中性络合物。例如，在金 (III) 或铂 (II) 离子上的净正电荷可大于 CNC 或 CNN 配体的绝对净负电荷。有鉴于此，可以有至少一个反-阴离子与环金属 N-杂环卡宾络合物配位于电荷中和。因此，本文使用的短语“药学上可接受的盐”包括从带电环金属 N-杂环卡宾络合物与反-阴离子形成的盐。

[0064] 在环金属 N- 杂环卡宾络合物一个实施方案中, n 是选自 1、2、3 和 4 的整数。

[0065] 本文使用的短语“反-阴离子”指与带正电环金属 N- 杂环卡宾络合物缔合的离子。反离子的非限制性实例包括卤素例如氟化物、氯化物、溴化物、碘化物;硫酸盐;磷酸盐;三氟甲磺酸盐;乙酸盐;硝酸盐;高氯酸盐;乙酰丙酮化物;六氟磷酸盐和六氟乙酰丙酮化物。

[0066] 在一个实施方案中, 环金属 N- 杂环卡宾络合物的结构可为单体(式 I 和 II) 或二聚体(式 III 和 IV) 形式。此外, 环金属 N- 杂环卡宾络合物可作为单分子或聚集体分子(附聚体) 存在。

[0067] 本文使用的短语“药学上可接受的载体”指由联邦或州政府的管理机构批准或者在美国药典或者其它通常公认药典中列出用于动物、哺乳动物且更特别是人的载体或载体成分的组合。药学上可接受的载体的非限制性实例包括液体, 例如水和油, 包括石油、动物、植物或合成来源的油。当本发明化合物静脉内给药时, 经常用水。盐溶液以及葡萄糖和甘油水溶液也可用作液体溶媒, 特别是用于注射溶液。

[0068] 如上文指出, 本发明涉及用于治疗癌症的药物组合物。

[0069] 在一个实施方案中, 本发明涉及用于通过诱导癌细胞的细胞死亡(包括但不限于凋亡) 来治疗癌症的药物, 所述癌症治疗包括给予癌症反应性形式的包含有效量的一种或多种环金属 N- 杂环卡宾络合物的组合物。

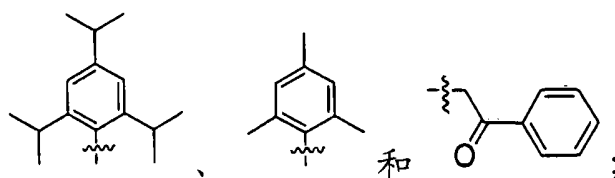
[0070] 在另一个实施方案中, 本发明涉及用于通过抑制癌细胞增殖来治疗癌症的药物, 所述癌症治疗包括给予癌症反应性形式的包含有效量的一种或多种环金属 N- 杂环卡宾络合物的组合物。

[0071] 在另一个实施方案中, 本发明涉及用于通过抑制拓扑异构酶或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物, 所述癌症治疗包括给予癌症反应性形式的包含有效量的一种或多种环金属 N- 杂环卡宾络合物的组合物。

[0072] 本发明的环金属 N- 杂环卡宾络合物可用结构式 I、II、III 或 IV 中的一种或多种表示, 或为其药学上可接受的盐:

[0073]





[0081]  $-R^{25}$  和  $R^{34}$  各自独立地选自  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-$  和  $-\text{C}_4\text{H}_8-$ ；

[0082] - 每个 A 独立地为药学上可接受的反离子；

[0083]  $-n$  是整数 0 至 +4；

[0084]  $-b$  是整数 -4 至 -1；

[0085] - 当  $n > 0$  时  $y$  等于  $n/b$  的绝对值；和

[0086] - 当  $n$  等于 0 时  $yA^b$  不存在。

[0087] 在一个实施方案中，本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物，其包含有效量的式 I 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐，其中，

[0088]  $-M$  是  $\text{Au}^{3+}$ ；

[0089]  $-X$  是碳原子；

[0090]  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是  $-\text{H}$ ；

[0091]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-\text{CH}_3$ ；

[0092]  $-A$  是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子；

[0093]  $-n$  是 +1；

[0094]  $-b$  是 -1；和

[0095]  $-y$  是 1 (络合物 1)。

[0096] 在另一个实施方案中，本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物，其包含有效量的式 III 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐，其中，

[0097]  $-M$  是  $\text{Au}^{3+}$ ；

[0098]  $-X$  是碳原子；

[0099]  $-R^{13}$  和  $R^{18}$  各自是  $-\text{H}$ ；

[0100]  $-R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自是  $-\text{H}$ ；

[0101]  $-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-\text{C}_4\text{H}_9$ ；

[0102]  $-R^{25}$  是  $-\text{CH}_2-$ ；

[0103]  $-A$  是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子；

[0104]  $-n$  是 +2；

[0105]  $-b$  是 -1；和

[0106]  $y$  是 2 (络合物 2)。

[0107] 在另一个实施方案中，本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物，其包含有效量的式 III 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐，其中，

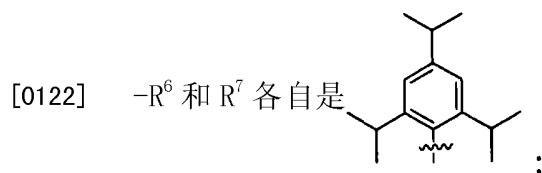
[0108]  $-M$  是  $\text{Au}^{3+}$ ；

[0109]  $-X$  是碳原子；

- [0110]  $-R^{13}$  和  $R^{18}$  各自是  $-H$  ;  
 [0111]  $-R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自是  $-H$  ;  
 [0112]  $-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-C_4H_9$  ;  
 [0113]  $-R^{25}$  是  $-C_2H_4-$  ;  
 [0114]  $-A$  是  $OSO_2CF_3$  阴离子 ;  
 [0115]  $-n$  是  $+2$  ;  
 [0116]  $-b$  是  $-1$  ;和  
 [0117]  $-y$  是  $2$  (络合物 3)。

[0118] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

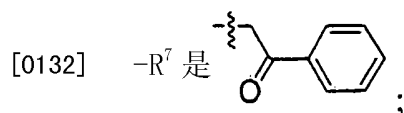
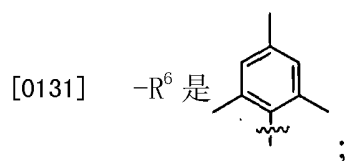
- [0119]  $-M$  是  $Au^{3+}$  ;  
 [0120]  $-X$  是碳原子 ;  
 [0121]  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是  $-H$  ;



- [0123]  $-A$  是  $OSO_2CF_3$  阴离子 ;  
 [0124]  $-n$  是  $+1$  ;  
 [0125]  $-b$  是  $-1$  ;和  
 [0126]  $-y$  是  $1$  (络合物 4)。

[0127] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

- [0128]  $-M$  是  $Au^{3+}$  ;  
 [0129]  $-X$  是碳原子 ;  
 [0130]  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是  $-H$  ;



- [0133]  $-A$  是  $OSO_2CF_3$  阴离子 ;  
 [0134]  $-n$  是  $+1$  ;  
 [0135]  $-b$  是  $-1$  ;和  
 [0136]  $y$  是  $1$  (络合物 5)。

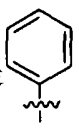
[0137] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓



扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 II 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0138] -M 是  $\text{Au}^{3+}$  ;

[0139] -X 是碳原子 ;

[0140]  $-\text{R}^8$  是  ;

[0141]  $-\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  各自是  $-\text{H}$  ;

[0142]  $-\text{R}^{11}$  和  $\text{R}^{12}$  各自是  $-\text{CH}_3$  ;

[0143] -A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子 ;

[0144] -n 是 +1 ;

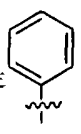
[0145] -b 是 -1 ;和

[0146] y 是 1 (络合物 6)。

[0147] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 IV 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0148] -M 是  $\text{Au}^{3+}$  ;

[0149] -X 是碳原子 ;

[0150]  $-\text{R}^{26}$  和  $\text{R}^{29}$  各自是  ;

[0151]  $-\text{R}^{27}$ 、 $\text{R}^{28}$ 、 $\text{R}^{30}$  和  $\text{R}^{31}$  各自是  $-\text{H}$  ;

[0152]  $-\text{R}^{32}$  和  $\text{R}^{33}$  各自是  $-\text{C}_4\text{H}_9$  ;

[0153]  $-\text{R}^{34}$  是  $-\text{CH}_2-$  ;

[0154] -A 是  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  阴离子 ;

[0155] -n 是 +2 ;

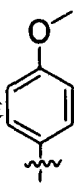
[0156] -b 是 -1 ;和

[0157] y 是 2 (络合物 7)。

[0158] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0159] -M 是  $\text{Au}^{3+}$  ;

[0160] -X 是碳原子 ;

[0161]  $-\text{R}^1$  是  ;

[0162] - 每对  $R^2$  和  $R^3$ , 和  $R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成  ;

[0163]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-CH_3$  ;

[0164]  $-A$  是  $OSO_2CF_3$  阴离子 ;

[0165]  $-n$  是 +1 ;

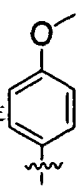
[0166]  $-b$  是 -1 ;和


[0167]  $-y$  是 1 (络合物 8)。

[0168] 在另一个实施方案中, 本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物, 其包含有效量的式 III 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐, 其中,

[0169]  $-M$  是  $Au^{3+}$  ;

[0170]  $-X$  是碳原子 ;

[0171]  $-R^{13}$  和  $R^{18}$  各自是  ;

[0172] - 每对  $R^{14}$  和  $R^{15}$  ;  $R^{16}$  和  $R^{17}$  ;  $R^{19}$  和  $R^{20}$  ;  $R^{21}$  和  $R^{22}$  连接在一起以形成  ;

[0173]  $-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-C_4H_9$  ;

[0174]  $-R^{25}$  是  $-CH_2-$  ;

[0175]  $-A$  是  $OSO_2CF_3$  阴离子 ;

[0176]  $-n$  是 +2 ;

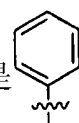
[0177]  $-b$  是 -1 ;和

[0178]  $-y$  是 2 (络合物 9)。

[0179] 在另一个实施方案中, 本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物, 其包含有效量的式 II 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐, 其中,

[0180]  $-M$  是  $Au^{3+}$  ;

[0181]  $-X$  是碳原子 ;

[0182]  $-R^8$  是  ;

[0183]  $-R^9$  是  $-NO_2$  ;

[0184]  $-R^{10}$  是  $-H$  ;

[0185]  $-R^{11}$  和  $R^{12}$  各自是  $-CH_3$  ;

[0186]  $-A$  是  $OSO_2CF_3$  阴离子 ;

[0187]  $-n$  是 +1 ;

[0188]  $-b$  是 -1 ;和

[0189] -y 是 1 (络合物 10)。

[0190] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0191] -M 是  $Pt^{2+}$  ;

[0192] -X 是氮原子 ;

[0193]  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是 -H ;

[0194]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-CH_3$  ;

[0195] -A 是  $PF_6^-$  阴离子 ;

[0196] -n 是 +1 ;

[0197] -b 是 -1 ;和

[0198] -y 是 1 (络合物 11)。

[0199] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0200] -M 是  $Pt^{2+}$  ;

[0201] -X 是氮原子 ;

[0202]  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是 -H ;

[0203]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-C_2H_5$  ;

[0204] -A 是  $PF_6^-$  阴离子 ;

[0205] -n 是 +1 ;

[0206] -b 是 -1 ;和

[0207] -y 是 1 (络合物 12)。

[0208] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0209] -M 是  $Pt^{2+}$  ;

[0210] -X 是氮原子 ;

[0211]  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是 -H ;

[0212]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-C_3H_7$  ;

[0213] -A 是  $PF_6^-$  阴离子 ;

[0214] -n 是 +1 ;

[0215] -b 是 -1 ;和

[0216] -y 是 1 (络合物 13)。

[0217] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0218] -M 是  $Pt^{2+}$  ;

[0219] -X 是氮原子 ;

[0220]  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是  $-H$ ；

[0221]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-C_4H_9$ ；

[0222]  $-A$  是  $PF_6^-$  阴离子；

[0223]  $-n$  是  $+1$ ；

[0224]  $-b$  是  $-1$ ；和

[0225]  $-y$  是  $1$  (络合物 14)。

[0226] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 III 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0227]  $-M$  是  $Pt^{2+}$ ；

[0228]  $-X$  是氮原子；

[0229]  $-R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自是  $-H$ ；

[0230]  $-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-C_4H_9$ ；

[0231]  $-R^{25}$  是  $-CH_2$ ；

[0232]  $-A$  是  $PF_6^-$  阴离子；

[0233]  $-n$  是  $+2$ ；

[0234]  $-b$  是  $-1$ ；和

[0235]  $-y$  是  $2$  (络合物 15)。

[0236] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 III 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0237]  $-M$  是  $Pt^{2+}$ ；

[0238]  $-X$  是氮原子；

[0239]  $-R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自是  $-H$ ；

[0240]  $-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-C_4H_9$ ；

[0241]  $-R^{25}$  是  $-C_3H_6$ ；

[0242]  $-A$  是  $PF_6^-$  阴离子；

[0243]  $-n$  是  $+2$ ；

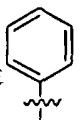
[0244]  $-b$  是  $-1$ ；和

[0245]  $-y$  是  $2$  (络合物 16)。

[0246] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0247]  $-M$  是  $Pt^{2+}$ ；

[0248]  $-X$  是氮原子；

[0249]  $-R^1$  是 ；

[0250]  $-R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是  $-H$ ；

[0251]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-C_3H_7$  ;

[0252]  $-A$  是  $PF_6^-$  阴离子 ;

[0253]  $-n$  是 +1 ;

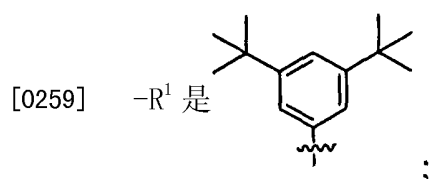
[0254]  $-b$  是 -1 ;和

[0255]  $-y$  是 1 (络合物 17)。

[0256] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0257]  $-M$  是  $Pt^{2+}$  ;

[0258]  $-X$  是氮原子 ;



[0260]  $-R^2, R^3, R^4$  和  $R^5$  各自是  $-H$  ;

[0261]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-C_3H_7$  ;

[0262]  $-A$  是  $PF_6^-$  阴离子 ;

[0263]  $-n$  是 +1 ;

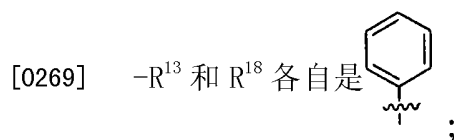
[0264]  $-b$  是 -1 ;和

[0265]  $-y$  是 1 (络合物 18)。

[0266] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 III 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0267]  $-M$  是  $Pt^{2+}$  ;

[0268]  $-X$  是氮原子 ;



[0270]  $-R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{19}, R^{20}, R^{21}$  和  $R^{22}$  各自是  $-H$  ;

[0271]  $-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-C_4H_9$  ;

[0272]  $-R^{25}$  是  $-CH_2$  ;

[0273]  $-A$  是  $PF_6^-$  阴离子 ;

[0274]  $-n$  是 +2 ;

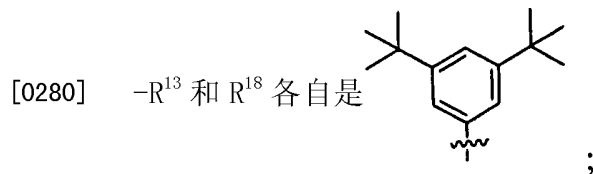
[0275]  $-b$  是 -1 ;和

[0276]  $-y$  是 2 (络合物 19)。

[0277] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 III 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0278]  $-M$  是  $Pt^{2+}$  ;

[0279] -X 是氮原子；



[0281]  $-R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自是  $-H$ ；

[0282]  $-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-C_4H_9$ ；

[0283]  $-R^{25}$  是  $-CH_2$ ；

[0284]  $-A$  是  $PF_6^-$  阴离子；

[0285]  $-n$  是  $+2$ ；

[0286]  $-b$  是  $-1$ ；和


[0287]  $-y$  是  $2$  (络合物 20)。

[0288] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0289]  $-M$  是  $Pt^{2+}$ ；

[0290]  $-X$  是氮原子；

[0291]  $-R^1$  是  $-H$ ；

[0292]  $-$  每对  $R^2$  和  $R^3$ , 以及  $R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成  ;

[0293]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $-C_3H_7$ ；

[0294]  $-A$  是  $PF_6^-$  阴离子；

[0295]  $-n$  是  $+1$ ；

[0296]  $-b$  是  $-1$ ；和

[0297]  $-y$  是  $1$  (络合物 21)。

[0298] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 III 环金属 N-杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0299]  $-M$  是  $Pt^{2+}$ ；

[0300]  $-X$  是氮原子；

[0301]  $-R^{13}$  和  $R^{18}$  各自是  $-H$ ；

[0302]  $-$  每对  $R^{14}$  和  $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{17}$ 、 $R^{19}$  和  $R^{20}$  以及  $R^{21}$  和  $R^{22}$  连接在一起以形成  ;

[0303]  $-R^{23}$  和  $R^{24}$  各自是  $-C_4H_9$ ；

[0304]  $-R^{25}$  是  $-CH_2$ ；

[0305]  $-A$  是  $PF_6^-$  阴离子；

[0306]  $-n$  是  $+2$ ；

[0307]  $-b$  是  $-1$ ；和

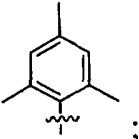
[0308]  $-y$  是  $2$  (络合物 22)。

[0309] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0310] -M 是  $Pt^{2+}$  ;

[0311] -X 是氮原子 ;

[0312]  $-R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自是 -H ;

[0313]  $-R^6$  是  ;

[0314]  $-R^7$  是  $-C_3H_6OH$  ;

[0315] -A 是  $PF_6^-$  阴离子 ;

[0316] -n 是 +1 ;

[0317] -b 是 -1 ;和


[0318] -y 是 1 (络合物 23)。

[0319] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0320] -M 是  $Pt^{2+}$  ;

[0321] -X 是氮原子 ;

[0322]  $-R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自是 -H ;

[0323]  $-R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成  ;

[0324]  $-R^6$  和  $R^7$  各自是  $C_3H_7$  ;

[0325] -A 是  $PF_6^-$  阴离子 ;

[0326] -n 是 +1 ;

[0327] -b 是 -1 ;和


[0328] -y 是 1 (络合物 24)。

[0329] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于通过诱导细胞死亡、抑制细胞增殖、抑制拓扑异构酶和 / 或毒化拓扑异构酶来治疗癌症的药物组合物,其包含有效量的式 I 环金属 N- 杂环卡宾络合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0330] -M 是  $Pt^{2+}$  ;

[0331] -X 是氮原子 ;

[0332]  $-R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自是 -H ;

[0333]  $-R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成  ;

[0334]  $-R^6$  是  $C_4H_9$  ;

[0335]  $-R^7$  是  $-C_2H_4OH$  ;

[0336] -A 是  $PF_6^-$  阴离子 ;

[0337]  $-n$  是  $+1$  ;

[0338]  $-b$  是  $-1$  ;和

[0339]  $-y$  是  $1$  (络合物 25)。

[0340] 制备如上所述环金属 N-杂环卡宾络合物的方法通常涉及使环金属络合物与 N-杂环卡宾化合物反应以形成所述环金属 N-杂环卡宾络合物。在一个实施方案中,所述环金属 N-杂环卡宾络合物通过如下制备:将 N-杂环卡宾化合物去质子化然后使去质子化 N-杂环卡宾化合物与合适的含金或铂的环金属络合物反应。

[0341] 在反应以后,将所述环金属 N-杂环卡宾络合物逐步改进,如果适合则通过本领域技术人员已知的方法纯化。通常,通过本领域技术人员已知的方法通过蒸发、过滤、萃取、柱色谱和 / 或再结晶来实现逐步改进 (workup) 和纯化。

## 实施例

[0342] 实施例 1:环金属 N-杂环卡宾络合物的制备和表征

[0343] 实施例 1 说明基于金 (III) (图 1) 和基于铂 (II) (图 2) 的环金属 N-杂环卡宾络合物的合成和表征。

[0344] 络合物 1:将 Au(CNC)Cl (40.00mg, 0.087mmol)、碘化 N, N'-二甲基咪唑鎓 (20.61mg, 0.092mmol) 和  $KO^tBu$  (11.20mg, 0.100mmol) 在 25mL  $CH_3CN$  中在惰性气氛下回流过夜。24 小时后,加入  $CH_3CN$  中的  $LiOSO_2CF_3$  饱和溶液,将混合物在室温下再搅拌 30 分钟。重力过滤混合物,并收集滤液。将滤液浓缩至约 5mL,加入过量  $Et_2O$ ,将混合物保持在  $< 10^\circ C$  1 天。形成浅黄色固体。收率:49.32mg, 82.6%。 $C_{23}H_{19}N_3O_3F_3SAu$  的分析计算值:C, 41.13 ;H, 2.83 ;N, 6.26。实测值:C, 41.06 ;H, 3.01 ;N, 6.56。 $^1H$  NMR (400MHz,  $(CD_3)_2SO$ ) :  $\delta$  3.84 (s, 6H,  $-CH_3$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 7.09Hz$ ), 7.31 (t, 2H,  $J = 6.70$ ), 7.37 (t, 2H,  $J = 7.18$ ), 7.83 (s, 2H), 7.99 (d, 2H,  $J = 7.51Hz$ ), 8.06 (d, 2H,  $J = 8.03$ ), 8.25 (t, 1H,  $J = 8.01$ )。  $^{19}F$  NMR (400MHz,  $(CD_3)_2SO$ ) :  $\delta$  -79.32。FAB-MS (+ve, m/z) : 522  $[M^+]$ 。

[0345] 络合物 2:将 Au(CNC)Cl (100mg, 0.217mmol)、二碘化 1, 1'-亚甲基双 (3-正丁基咪唑鎓) (56.20mg, 0.109mmol) 和  $KO^tBu$  (25.80mg, 0.230mmol) 在 20mL  $CH_3CN$  中在惰性气氛下回流过夜。形成黄色溶液。将溶液用与络合物 1 的类似方式处理,结晶出黄色沉淀物。收率:0.1081g, 72.5%。 $C_{51}H_{46}N_6O_6F_6S_2Au_2$  的分析计算值:C, 43.41 ;H, 3.29 ;N, 5.96。实测值:C, 43.62 ;H, 3.33 ;N, 6.08。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  0.62 (t, 6H,  $J = 7.36$ ,  $-^nBu$ ), 1.03 (q, 4H,  $J = 7.53$ ,  $-^nBu$ ), 1.62-1.66 (m, 4H,  $-^nBu$ ), 4.03 (t, 4H,  $J = 7.11$ ,  $-^nBu$ ), 6.73 (d, 4H,  $J = 7.34$ ), 6.83 (s, 2H), 6.91 (t, 4H,  $J = 7.39$ ), 7.14 (t, 4H,  $J = 7.60$ ), 7.41 (d, 4H,  $J = 7.73$ ), 7.47 (d, 4H,  $J = 8.04$ ), 7.69 (s, 2H), 8.02 (t, 2H,  $J = 8.02Hz$ ), 8.09 (s, 2H)。  $^{19}F$  NMR (400MHz,  $(CD_3)CN$ ) :  $\delta$  -79.33。FAB-MS (+ve, m/z) : 1261  $[M+OSO_2CF_3]^+$ 。

[0346] 络合物 3:将 Au(CNC)Cl (100mg, 0.217mmol)、二碘化 1, 2-亚丙基双 (3-正丁基咪唑鎓) (57.73mg, 0.109mmol) 和  $KO^tBu$  (25.80mg, 0.230mmol) 在 20mL  $CH_3CN$  中在惰性气氛下回流过夜。形成黄色溶液。将溶液用与络合物 1 的类似方式处理,结晶出黄色沉淀物。收率:0.1163g, 78%。 $C_{53}H_{50}N_6O_6F_6S_2Au_2$  的分析计算值:C, 44.23 ;H, 3.50 ;N, 5.84。实测值:C, 43.96 ;H, 3.49 ;N, 5.90。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  0.69 (t, 6H,  $J = 5.64$ ,  $-^nBu$ ), 1.13 (q, 4H,  $-^nBu$ ), 1.66-1.67 (m, 4H,  $-^nBu$ ), 2.43 (t, 2H,  $J = 6.28$ ), 4.04 (t, 4H,  $J = 5.00$ ), 4.19 (s,



4H), 6.83 (s, 4H), 7.14 (s, 4H), 7.23 (d, 4H,  $J = 5.90$ ), 7.47 (s, 4H), 7.69 (s, 4H), 7.74 (s, 4H), 8.14–8.15 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta -79.311$ . ESI-Q-TOF-MS (+ve, m/z): 570  $[\text{M}]^{2+}$ .

[0347] 络合物 4: 通过使用 Au(CNC)Cl (22.7mg, 0.049mmol)、卡宾 (24.9mg, 0.049mmol) 和  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (5.7mg, 0.051mmol), 与络合物 1 类似的方式来合成。形成纯褐色固体。收率: 28.1mg, 54.7%。 $\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{SAu}$  的分析计算值: C, 58.39; H, 5.76; N, 4.01。实测值: C, 60.18; H, 5.93; N, 4.29。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.56 (s, 36H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.06–2.19 (m, 6H,  $-\text{CH}-$ ), 6.30 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.46–7.52 (m, 2H), 7.71–7.76 (m, 2H), 7.86–7.91 (m, 2H), 7.97 (t, 2H,  $J = 7.74$ ), 8.26 (s, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -72.33$ . FAB-MS (+ve, m/z): 917  $[\text{M}^+]$ .

[0348] 络合物 5: 将 Au(CNC)Cl (40.00mg, 0.087mmol)、取代的碘化咪唑鎓 (20.61mg, 0.092mmol) 和  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (11.20mg, 0.100mmol) 在 25mL

[0349]  $\text{CH}_3\text{CN}$  中在惰性气氛下回流过夜。24 小时后, 加入  $\text{CH}_3\text{CN}$  中的  $\text{LiOSO}_2\text{CF}_3$  饱和溶液, 将混合物在室温下再搅拌 30 分钟。重力过滤混合物, 并收集滤液。将滤液浓缩至约 5mL, 加入过量  $\text{Et}_2\text{O}$ , 将混合物保持在  $< 10^\circ\text{C}$  1 天。形成浅黄色固体。收率: 49.32mg, 82.6%。

[0350] 络合物 6: 与络合物 1 类似的方式来合成和处理。收率: 93.1mg, 69.4%。 $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{S}_2\text{Au}$  的分析计算值: C, 58.39; H, 5.76; N, 4.01。实测值: C, 61.38; H, 6.27; N, 4.18。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  3.85 (s, 6H,  $-\text{CH}_3$ ), 7.02–7.07 (m, 2H), 7.11–7.23 (m, 7H), 7.31 (d, 4H,  $J = 6.17$ ), 8.37 (s, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -79.33$ . FAB-MS (+ve, m/z): 606  $[\text{M}^+]$ .

[0351] 络合物 7: 与络合物 2 类似的方式来合成和处理。形成橙棕色固体。 $\text{C}_{59}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_6\text{F}_6\text{S}_4\text{Au}_2$  的分析计算值: C, 44.93; H, 3.32; N, 5.33。实测值: C, 45.36; H, 3.59; N, 5.65。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  0.89–0.97 (m, 6H,  $-\text{nBu}$ ), 1.31–1.47 (m, 4H,  $-\text{nBu}$ ), 1.79–1.89 (m, 4H,  $-\text{nBu}$ ), 4.13–4.21 (m, 4H,  $-\text{nBu}$ ), 6.64–6.68 (m, 2H), 7.14–7.20 (m, 8H), 7.28–7.63 (m, 10H), 7.95–8.06 (m, 8H), 8.61 (s, 2H), 10.28 (s, 2H). FAB-MS (+ve, m/z): 1429  $[\text{M}^+ + \text{OSO}_2\text{CF}_3]$ , 1279  $[\text{M}^+]$ .

[0352] 络合物 8: 使用甲氧基苯基-取代的扩大 (extended) Au(CNC)Cl (104.5mg, 0.1566mmol)、碘化 N, N'-二甲基咪唑鎓 (36.9mg, 0.1644mmol) 和  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (20mg, 0.1700mmol), 与络合物 1 类似的方式来合成和处理。形成黄色固体。收率: 106.8mg, 77.6%。 $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3\text{SAu}$  的分析计算值: C, 51.94; H, 3.44; N, 4.78。实测值: C 53.27; H, 3.63; N, 4.89。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  3.81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 6H,  $-\text{CH}_3$  在卡宾上), 7.09–7.18 (m, 3H), 7.27–7.29 (m, 1H), 7.50–7.58 (m, 3H), 7.67–7.72 (m, 2H), 7.84–7.96 (m, 3H), 7.99–8.06 (m, 3H), 8.20 (t, 2H,  $J = 9.92$ ), 8.49 (dd, 1H,  $J = 8.61$ ), 8.54 (d, 1H,  $J = 7.73$ ), 8.80 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta -79.31$ . FAB-MS (+ve, m/z): 728  $[\text{M}^+]$ .

[0353] 络合物 9: 使用甲氧基苯基-取代的扩大 Au(CNC)Cl (123.0mg, 0.1843mmol)、二碘化 1,1'-亚甲基双(3-正丁基咪唑鎓) (47.6mg, 0.0922mmol) 和  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (22.4mg, 0.2000mmol), 与络合物 2 类似的方式来合成和处理。形成深黄色固体。收率: 147.2mg, 43.7%。 $\text{C}_{81}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_8\text{F}_6\text{S}_2\text{Au}_2$  的分析计算值: C, 53.29; H, 3.75; N, 4.60。实测值: C, 55.08; H, 3.92; N, 4.72。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0.47–0.52 (m, 6H,  $-\text{nBu}$ ), 0.85–0.96 (m, 4H,  $-\text{nBu}$ ),

1. 79-1. 85(m, 4H,  $^{-n}\text{Bu}$ ), 3. 87(s, 6H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3. 90-3. 96(m, 4H,  $^{-n}\text{Bu}$ ), 6. 66-6. 69(m, 2H), 6. 76-6. 78(m, 1H), 7. 05-7. 15(m, 6H), 7. 26-7. 37(m, 3H), 7. 48-7. 60(m, 7H), 7. 75-7. 88(m, 6H), 7. 95-7. 98(m, 4H), 8. 05-8. 11(m, 4H), 8. 24(s, 2H), 8. 39-8. 42(1H), 8. 52(dd, 2H,  $J = 8. 66$ ), 8. 84(s, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $(\text{CDCl}_3)$ ):  $\delta$  -79. 33. FAB-MS(+ve,  $m/z$ ): 1674 $[\text{M}^+ + \text{OSO}_2\text{CF}_3]$ , 1524 $[\text{M}^+]$ .

[0354] 络合物 10: 使用甲氧基苯基-取代的扩大 Au(CNC)Cl (129. 7mg, 0. 1958mmol)、碘化 N,N'-二甲基咪唑鎓 (48. 0mg, 0. 2056mmol) 和  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (26. 0mg, 0. 2300mmol), 与络合物 1 类似的方式来合成和处理。形成纯褐色固体。收率: 125. 8mg, 73. 5%。  $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6\text{F}_3\text{SAu}$  的分析计算值: C, 46. 74; H, 3. 12; N, 6. 41。实测值: C, 48. 07; H, 3. 48; N, 6. 58。  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  3. 84(s, 6H,  $-\text{CH}_3$  在卡宾上), 3. 87(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 7. 08-7. 16(m, 3H), 7. 56-7. 60(m, 2H), 7. 79(t, 1H,  $J = 8. 02$ ), 7. 94-7. 98(m, 2H), 8. 06(d, 2H,  $J = 7. 90$ ), 8. 16(s, 1H), 8. 28(d, 1H,  $J = 6. 47$ ), 8. 31(d, 1H,  $J = 8. 18$ ), 8. 46(d, 1H,  $J = 8. 67$ ), 8. 79(s, 1H), 9. 12(s, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $(\text{CDCl}_3)$ ):  $\delta$  -79. 33. FAB-MS(+ve,  $m/z$ ): 725 $[\text{M}^+]$ 。

[0355] 一般而言, 基于铂(II)的环金属 N-杂环卡宾络合物(图 2)可通过如下合成: 在惰性气氛下, 使 N,N'-二烷基咪唑鎓卤化物(烷基和卤化物 =  $-\text{CH}_3$  和  $\text{I}^-$ , (配体 1);  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  和  $\text{I}^-$ , (配体 2);  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  和  $\text{Br}^-$ , (配体 3);  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  和  $\text{Br}^-$  (配体 4)) 或二碘化 1, 1'-亚烷基双(3-正丁基咪唑鎓)[0. 5 当量; 烷基 = 亚甲基, (配体 5); 亚丙基, (配体 6)] 的咪唑鎓盐与等摩尔量叔丁醇钾和适当类型的前体  $[\text{Pt}(\text{CNN})\text{Cl}]$  络合物反应, 得到相应的单核和双核铂(II)络合物。

[0356]  $[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{CNN})_n(\text{NHC})]^{n+}$  络合物的分析数据在下文显示:

[0357] 络合物 11. 收率: 70. 1mg, 84. 0%。  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{PF}_6\text{Pt}$  的分析计算值: C, 37. 78; H, 2. 85; N, 8. 40。实测值: C, 38. 01; H, 2. 95; N, 8. 29。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  3. 82(s, 6H,  $-\text{CH}_3$ ), 6. 47(d, 1H,  $J = 7. 40$ ), 7. 05(t, 1H,  $J = 9. 86$ ), 7. 11(t, 1H,  $J = 9. 15$ ), 7. 31(m, 2H), 7. 60(m, 2H), 7. 88(d, 1H,  $J = 8. 14$ ), 8. 00(d, 1H,  $J = 8. 01$ ), 8. 11(t, 1H,  $J = 8. 05$ ), 8. 23(m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  39. 03(Me), 120. 54, 123. 82, 125. 29, 125. 92, 126. 59, 129. 59, 132. 51, 137. 72, 141. 68, 142. 57, 153. 44(卡宾)。  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -144. 52.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -73. 12. FAB-MS(+ve,  $m/z$ ): 522 $[\text{M}^+]$ 。

[0358] 络合物 12. 收率: 40. 1mg, 85. 1%。  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{PF}_6\text{Pt}$  的分析计算值: C, 39. 71; H, 3. 31; N, 8. 06。实测值: C, 38. 77; H, 3. 50; N, 7. 82。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  1. 35(t, 6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7. 28$ ), 4. 28(q, 4H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $J = 3. 64$ ), 6. 44(d, 1H,  $J = 7. 01$ ), 7. 03(t, 1H,  $J = 7. 40$ ), 7. 12(t, 1H,  $J = 7. 55$ ), 7. 37(m, 2H), 7. 59(m, 2H), 7. 88(d, 1H,  $J = 8. 10$ ), 7. 99(d, 1H,  $J = 7. 96$ ), 8. 12(t, 1H,  $J = 8. 05$ ), 8. 22(m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  15. 87(Et), 46. 59(Et), 120. 45, 120. 76, 125. 32, 125. 93, 126. 51, 129. 69, 132. 51, 137. 97, 141. 71, 142. 58, 153. 27(卡宾)。  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -144. 52.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -72. 46. FAB-MS(+ve,  $m/z$ ): 550 $[\text{M}^+]$ 。

[0359] 络合物 13. 收率: 70. 1mg, 78. 6%。  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{PF}_6\text{Pt}$  的分析计算值: C, 41. 49; H, 3. 73; N, 7. 75。实测值: C, 42. 36; H, 3. 95; N, 8. 07。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0. 74(t, 6H,  $J = 7. 39$ ,  $-\text{CH}_3$  在  $^{-n}\text{Pr}$  上), 1. 82(六重峰(sestet), 4H,  $J = 7. 33$ ,  $-\text{CH}_2-$  在  $^{-n}\text{Pr}$  上), 4. 24(t, 4H,  $J = 7. 11$ ,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$  在  $^{-n}\text{Pr}$  上), 6. 41(d, 1H,  $J = 7. 36$ ), 6. 95(t, 1H,  $J = 7. 38$ ), 7. 03(t,

1H,  $J = 8.04$ ), 7.50-7.52(m, 2H), 7.61(d, 1H,  $J = 7.59$ ), 7.70(t, 1H,  $J = 6.49$ ), 8.00(dd, 1H,  $J = 5.34$ ), 8.15-8.19(m, 2H), 8.32(t, 1H,  $J = 7.88$ ), 8.38(d, 1H,  $J = 5.35$ ), 8.47(d, 1H,  $J = 8.03$ ).  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  -144.25.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  -73.66. FAB-MS(+ve, m/z) : 578 [ $\text{M}^+$ ].

[0360] 络合物 14. 通过将  $\text{Et}_2\text{O}$  缓慢扩散入  $\text{CH}_3\text{CN}$  内形成可用于单晶 X-射线衍射的黄色晶体。收率:70.1mg, 78.6%。  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{PF}_6\text{Pt}$  的分析计算值:C, 43.14; H, 4.13; N, 7.46。实测值:C, 42.86; H, 4.26; N, 7.51.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  0.75(t, 6H,  $J = 7.36$ ,  $-\text{CH}_3$  在  $^n\text{Bu}$  上), 1.22(六重峰(sextet), 4H,  $J = 7.50$ ,  $-\text{CH}_2-$  在  $^n\text{Bu}$  上), 1.79(六重峰, 4H,  $J = 7.53$ ,  $-\text{CH}_2-$  在  $^n\text{Bu}$  上), 4.19-4.26(m, 4H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$  在  $^n\text{Bu}$  上), 6.47(d, 1H,  $J = 7.43$ ), 7.03(t, 1H,  $J = 6.78$ ), 7.12(t, 1H,  $J = 7.52$ ), 7.32-7.36(m, 2H), 7.60(d, 2H,  $J = 6.74$ ), 7.88(d, 1H,  $J = 8.09$ ), 7.99(d, 1H,  $J = 7.90$ ), 8.12(t, 1H,  $J = 8.06$ ), 8.23(m, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  -144.52.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  -73.86. FAB-MS(+ve, m/z) : 606 [ $\text{M}^+$ ].

[0361] 络合物 15. 通过将  $\text{Et}_2\text{O}$  缓慢扩散入  $\text{CH}_3\text{CN}$  内形成可用于单晶 X-射线衍射的橙色晶体。收率:37.2mg, 82.0%。  $\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{P}_2\text{F}_{12}\text{Pt}_2$  的分析计算值:C, 40.23; H, 3.28; N, 7.99。实测值:C, 41.06; H, 3.41; N, 8.18.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  0.58-0.64(m, 6H,  $^n\text{Bu}$ ), 0.99-1.12(m, 4H,  $^n\text{Bu}$ ), 1.63-1.78(m, 4H,  $^n\text{Bu}$ ), 3.93-4.19(m, 4H,  $^n\text{Bu}$ ), 6.21(d, 1H,  $J = 7.05$ ), 6.29(d, 1H,  $J = 7.56$ ), 6.33(d, 1H,  $J = 7.56$ ), 6.65(t, 1H,  $J = 7.42$ ), 6.71(t, 1H,  $J = 7.41$ ), 6.84-6.88(m, 3H), 7.11-7.16(m, 3H), 7.22(d, 1H,  $J = 7.42$ ), 7.41-7.45(m, 3H), 7.55(d, 1H,  $J = 7.43$ ), 7.55-7.61(m, 2H), 7.80-7.87(m, 6H), 7.95-8.00(m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  13.64( $^n\text{Bu}$ ), 19.86( $^n\text{Bu}$ ), 33.12( $^n\text{Bu}$ ), 51.40( $^n\text{Bu}$ ), 120.36, 120.59, 120.98, 122.59, 122.77, 124.07, 124.37, 125.42, 125.73, 126.71, 129.07, 129.34, 131.97, 132.18, 136.96, 141.41, 152.35(卡宾), 162.28(卡宾).  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  -144.51.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  -72.87. FAB-MS(+ve, m/z) : 1257 [ $\text{M}^+ + \text{PF}_6^-$ ], 1112 [ $\text{M}^+$ ].

[0362] 络合物 16. 收率:37.2mg, 82.0%。  $\text{C}_{49}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{P}_2\text{F}_{12}\text{Pt}_2$  的分析计算值:C, 41.12; H, 3.50; N, 7.83。实测值:C, 41.06; H, 3.41; N, 8.08.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  0.62-0.70(m, 3H), 0.75(t, 3H,  $J = 7.33$ ), 0.86(t, 2H,  $J = 7.33$ ), 0.92-0.99(m, 2H), 1.04-1.14(m, 2H), 1.17-1.24(m, 2H), 1.56-1.70(m, 2H), 1.76-1.85(m, 2H), 2.33-2.50(m, 2H), 3.98-4.13(m, 2H), 6.26-6.31(m, 1H), 6.49(t, 1H,  $J = 7.52$ ), 6.81(t, 1H,  $J = 6.89$ ), 6.85(t, 1H,  $J = 7.45$ ), 6.92(t, 1H,  $J = 7.65$ ), 6.99-7.09(m, 2H), 7.12-7.18(m, 2H), 7.20(t, 1H,  $J = 8.17$ ), 7.35-7.49(m, 5H), 7.58-7.63(m, 2H), 7.71(d, 1H,  $J = 8.07$ ), 7.80-7.85(m, 1H), 7.90-7.93(m, 1H), 7.99-8.07(m, 2H), 8.09-8.17(m, 2H), 8.17-8.24(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  13.76, 20.14, 23.81, 33.12, 51.40, 51.78, 120.43, 120.73, 122.38, 122.84, 124.47, 125.27, 125.97, 126.44, 129.55, 129.96, 131.21, 132.46, 137.93, 142.77, 162.47(卡宾), 165.18(卡宾).  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  -144.53.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  -72.90. FAB-MS(+ve, m/z) : 1285 [ $\text{M}^+ + \text{PF}_6^-$ ], 1140 [ $\text{M}^+$ ].

[0363] 络合物 17. 收率:75.9mg, 94.0%。  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{PF}_6\text{Pt}$  的分析计算值:C, 46.50; H, 4.03; N, 7.00。实测值:C, 46.86; H, 4.28; N, 7.32.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  0.81(t, 6H,  $J = 6.15$ ,  $-\text{CH}_3$  在  $^n\text{Pr}$  上), 1.80-1.89(m, 4H,  $-\text{CH}_2-$  在  $^n\text{Pr}$  上), 4.19-4.25(m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{N}$

在  $^{-n}\text{Pr}$  上), 6.51(d, 1H,  $J = 7.40$ ), 7.05(t, 1H,  $J = 7.38$ ), 7.14(t, 1H,  $J = 7.24$ ), 7.34-7.38(m, 2H), 7.58-7.66(m, 4H), 7.74(d, 1H,  $J = 6.55$ ), 7.94-7.98(m, 2H), 8.13(s, 1H), 8.23-8.28(m, 3H), 8.41(d, 1H,  $J = 7.98$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  11.28( $^{-n}\text{Pr}$ ), 24.64( $^{-n}\text{Pr}$ ), 53.34( $^{-n}\text{Pr}$ ), 122.71, 125.45, 125.84, 126.63, 128.62, 130.37, 131.58, 132.49, 137.94, 141.61, 153.20, 154.82, 155.77, 165.33(卡宾).  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -144.54.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -73.79. FAB-MS(+ve, m/z): 807[M<sup>+</sup>].

[0364] 络合物 18. 收率: 54.1mg, 90.3%.  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{PF}_6\text{Pt}$  的分析计算值: C, 51.31; H, 5.30; N, 6.14. 实测值: C, 52.63; H, 5.51; N, 6.35.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0.82(t, 6H,  $J = 7.38$ ,  $^{-n}\text{Pr}$ ), 1.44(s, 18H,  $^{-t}\text{Bu}$ ), 1.80-1.86(m, 4H,  $^{-n}\text{Pr}$ ), 4.16-4.25(m, 4H,  $^{-n}\text{Pr}$ ), 6.09(t, 2H,  $J = 6.31$ ), 6.51(d, 1H,  $J = 7.39$ ), 7.05(t, 1H,  $J = 7.41$ ), 7.15(t, 1H,  $J = 7.55$ ), 7.35-7.38(m, 2H), 7.58-7.63(m, 1H), 7.70-7.73(m, 2H), 7.79(d, 1H,  $J = 7.69$ ), 8.10(s, 1H), 8.22-8.26(m, 2H), 8.46(d, 1H,  $J = 7.99$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.77( $^{-n}\text{Pr}$ ), 24.65( $^{-n}\text{Pr}$ ), 31.65( $^{-t}\text{Bu}$ ), 53.38( $^{-n}\text{Pr}$ ), 122.71, 123.11, 125.78, 126.77, 129.62, 132.43, 137.81, 149.67, 141.52, 148.89, 153.26, 155.57, 159.25, 165.16(卡宾).  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -144.73.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -72.93. FAB-MS(+ve, m/z): 768[M<sup>+</sup>].

[0365] 络合物 19. 收率: 81.9mg, 41.4%.  $\text{C}_{59}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{P}_2\text{F}_{12}\text{Pt}_2$  的分析计算值: C, 45.51; H, 3.62; N, 7.20. 实测值: C, 45.82; H, 3.72; N, 7.26.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0.58-0.64(m, 6H,  $^{-n}\text{Bu}$ ), 0.98-1.38(m, 8H,  $^{-n}\text{Bu}$ ), 3.89-4.06(m, 4H,  $^{-n}\text{Bu}$ ), 6.20-6.49(m, 3H), 6.67-6.75(m, 2H), 6.89-6.93(m, 2H), 7.12-7.16(m, 2H), 7.31(d, 1H,  $J = 7.61$ ), 7.39-7.46(m, 6H), 7.50-7.54(m, 2H), 7.59-7.67(m, 4H), 7.71-7.76(m, 4H), 7.83-7.88(m, 4H), 7.98-8.04(m, 4H), 8.18 和 8.31(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  13.63( $^{-n}\text{Bu}$ ), 19.86( $^{-n}\text{Bu}$ ), 33.01( $^{-n}\text{Bu}$ ), 51.29( $^{-n}\text{Bu}$ ), 125.67, 126.91, 128.41, 131.72, 131.98, 136.87, 141.27, 145.21, 152.29, 154.46, 155.52, 156.24, 165.45(卡宾).  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -144.69.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -72.97. FAB-MS(+ve, m/z): 1413[M<sup>+</sup>+PF<sub>6</sub>], 1268[M<sup>+</sup>].

[0366] 络合物 20. 收率: 56.6mg, 52.5%.  $\text{C}_{75}\text{H}_{88}\text{N}_8\text{P}_2\text{F}_{12}\text{Pt}_2$  的分析计算值: C, 50.56; H, 4.98; N, 6.29. 实测值: C, 57.21; H, 5.09; N, 6.43.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0.79-0.83(m, 6H,  $^{-n}\text{Bu}$ ), 1.10-1.22(m, 4H,  $^{-n}\text{Bu}$ ), 1.45(s, 36H,  $^{-t}\text{Bu}$ ), 3.52-3.72(m, 4H,  $^{-n}\text{Bu}$ ), 5.93-5.96(m, 2H), 6.24-6.30 和 6.43-6.48(m, 2H), 6.85-6.96(m, 2H), 7.10-7.19(m, 2H), 7.27-7.51(m, 4H), 7.53-7.62(m, 4H), 7.89-7.91(m, 1H), 8.04-8.06(m, 1H), 8.14-8.19(m, 2H), 8.35-8.41(m, 2H), 8.51(d, 1H,  $J = 8.81$ ), 8.69-8.71 和 8.76-8.79(m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  13.61( $^{-n}\text{Bu}$ ), 19.82( $^{-n}\text{Bu}$ ), 31.68( $^{-t}\text{Bu}$ ), 33.03( $^{-n}\text{Bu}$ ), 51.32( $^{-n}\text{Bu}$ ), 126.73, 127.61, 129.41, 130.72, 131.98, 134.31, 140.69, 143.34, 151.07, 153.85, 154.97, 155.63, 165.35(卡宾).  $^{31}\text{P}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -144.75.  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  -73.07. FAB-MS(+ve, m/z): 1637[M<sup>+</sup>+PF<sub>6</sub>], 1492[M<sup>+</sup>].

[0367] 络合物 21. 收率: 113.7mg, 75.9%.  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{PF}_6\text{Pt}$  的分析计算值: C, 49.83; H, 4.53; N, 6.46. 实测值: C, 50.07; H, 4.72; N, 6.51.  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  0.79(t, 6H,  $J = 7.36$ ,  $^{-n}\text{Pr}$ ), 1.71-1.91(m, 4H,  $^{-n}\text{Pr}$ ), 4.31(t, 4H,  $J = 7.23$ ,  $^{-n}\text{Pr}$ ), 6.89(s, 1H), 7.33-7.47(m, 4H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.83-7.89(m, 2H), 8.04(t, 1H,  $J = 7.58$ ), 8.09-8.19(m, 4H), 8.21-8.28(m, 2H), 8.80(d, 1H,  $J = 6.32$ ), 9.01-9.05(m, 1H).  $^{13}\text{C}$

NMR(126MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  11.29 (<sup>n</sup>Pr), 24.57 (<sup>n</sup>Pr), 53.44 (<sup>n</sup>Pr), 120.51, 120.92, 122.84, 123.93, 126.25, 127.72, 128.69, 129.11, 129.77, 129.98, 131.14, 131.90, 132.35, 134.76, 135.23, 136.05, 136.57, 141.51, 147.92, 151.74, 162.56 (卡宾). <sup>31</sup>P NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  -145.13. <sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  -73.16. FAB-MS(+ve, m/z) : 680[M<sup>+</sup>].

[0368] 络合物 22. 通过从 CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O 再结晶形成可用于单晶 X-射线衍射的黄色晶体。收率 : 56.6mg, 52.5%。C<sub>66</sub>H<sub>64</sub>N<sub>8</sub>P<sub>2</sub>F<sub>12</sub>Pt<sub>2</sub> 的分析计算值 : C, 48.06 ; H, 3.91 ; N, 6.79。实测值 : C, 48.32 ; H, 4.06 ; N, 6.85. <sup>1</sup>H 和 <sup>13</sup>C NMR : 因为在常用氘化 NMR 溶剂中中度溶解而无法获得。FAB-MS(+ve, m/z) : 1315[M<sup>+</sup>].

[0369] 络合物 23. 使 [Pt(CNN)Cl] (45mg, 0.098mmol)、溴化 1-(3-羟基-丙基)-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-咪唑鎓 (33mg, 0.1mmol) 和 KO<sup>t</sup>Bu (14mg, 0.12mmol) 的混合物溶于 CH<sub>3</sub>CN(15mL) 并回流过夜。形成暗黄色溶液。加入 CH<sub>3</sub>CN 中的 NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 饱和溶液, 并在 50°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物用与络合物 11 类似的方式处理, 将橙色固体用 Et<sub>2</sub>O 洗涤和真空干燥。收率 : 95g(86.2%)。 <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  = 2.05(s, 1H, -OH), 2.07(s, 6H, -CH<sub>3</sub>), 2.35(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.51-3.56(m, 2H, -亚丙基-), 4.34-4.43(m, 2H, -亚丙基-), 4.52-4.57(m, 2H, -亚丙基-), 6.70(d, 1H, J = 7.3Hz), 6.85(s, 2H), 7.04-7.12(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.52(d, 1H, J = 7.5Hz), 7.58-7.64(m, 2H), 7.80(d, 1H, J = 8.1Hz), 7.90(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.05(t, 1H, J = 8.1Hz), 8.15-8.20(m, 2H), 8.32(d, 1H, J = 5.3Hz). <sup>13</sup>C NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  = 20.89, 34.02, 49.67, 59.36, 120.76, 123.16, 125.24, 125.45, 126.98, 126.36, 129.15, 129.67, 130.23, 132.07, 138.72, 142.53, 155.32, 165.32. FAB-MS(+ve, m/z) : 671[M<sup>+</sup>]. C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>OPF<sub>6</sub>Pt 的元素分析计算值 (%) : C, 45.65 ; H, 3.83 ; N, 6.87 ; 实测值 : C, 45.76 ; H, 3.85 ; N, 6.98。

[0370] 络合物 24. 使扩大的 [Pt(CNN)Cl] (85mg, 0.17mmol)、溴化 N,N'-二-正-丙基咪唑鎓 (41mg, 0.18mmol) 和 KO<sup>t</sup>Bu (21mg, 0.19mmol) 的混合物溶于 CH<sub>3</sub>CN(15mL) 并回流过夜。形成澄清的黄色溶液。加入 CH<sub>3</sub>CN 中的 NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 饱和溶液, 在 50°C 下搅拌 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 形成黄色固体, 并通过过滤收集, 将固体用 Et<sub>2</sub>O 洗涤和真空干燥。收率 : 0.34g(80.0%)。 <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  = 0.81(t, 6H, J = 7.4Hz, <sup>n</sup>Pr), 1.72-1.87(m, 4H, <sup>n</sup>Pr), 4.25(t, 4H, J = 7.2Hz), 6.50(d, 1H, J = 7.3Hz), 7.05(t, 1H, J = 7.0Hz), 7.14(t, 1H, J = 7.5Hz), 7.38-7.41(m, 2H), 7.64(d, 1H, J = 7.0Hz), 7.76-7.92(m, 2H), 8.00-8.19(m, 5H), 8.75(s, 1H), 8.95(s, 1H). <sup>13</sup>C NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>CN) :  $\delta$  = 11.27 (<sup>n</sup>Pr), 24.61 (<sup>n</sup>Pr), 53.25 (<sup>n</sup>Pr), 120.19, 122.75, 123.89, 125.72, 126.22, 129.08, 129.99, 131.89, 132.24, 136.64, 137.78, 142.23, 156.89, 164.65. FAB-MS(+ve, m/z) : 629[M<sup>+</sup>]. C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>Pt 的元素分析计算值 (%) : C, 45.02 ; H, 3.78 ; N, 7.24 ; 实测值 : C, 45.12 ; H, 3.97 ; N, 7.39。

[0371] 络合物 25. 使扩大的 [Pt(CNN)Cl] (70mg, 0.14mmol)、溴化 N-正丁基-N'-(2-羟乙基)咪唑鎓 (36mg, 0.15mmol) 和 KO<sup>t</sup>Bu (19mg, 0.16mmol) 的混合物溶于 CH<sub>3</sub>CN(15mL) 并回流过夜。形成澄清的橙色溶液。加入 CH<sub>3</sub>CN 中的 NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 饱和溶液, 并在 50°C 下搅拌 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 蒸发溶剂以得到黄色固体。使粗产物溶于 CHCl<sub>3</sub> 中, 过滤并丢弃不溶性杂质。将澄清的黄色滤液浓缩至 5mL, 加入过量 Et<sub>2</sub>O。将溶液在 < 10°C 贮存过夜。形成黄色结晶固体, 并通过过滤收集, 将固体用 Et<sub>2</sub>O 洗涤和真空干燥。收率 :

95g(86.2%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ = 0.72(t, 3H, J = 7.4Hz, -<sup>n</sup>Bu), 1.20-1.29(m, 2H, -<sup>n</sup>Bu), 1.78-1.87(m, 2H, -<sup>n</sup>Bu), 1.98(s, 1H, -OH), 3.77-3.86(m, 2H, -<sup>n</sup>Bu), 4.25-4.32(m, 2H, -亚乙基-), 4.46-4.52(m, 2H, -亚乙基-), 6.49(d, 1H, J = 7.4Hz), 7.05(t, 1H, J = 7.4Hz), 7.14(t, 1H, J = 7.5Hz), 7.39(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.63(d, 1H, J = 7.7Hz), 7.83-7.89(m, 2H), 8.02(t, 1H, J = 7.6Hz), 8.09(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.13-8.18(m, 3H), 8.75(s, 1H), 9.03(s, 1H)。<sup>13</sup>C NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>CN) : δ = 13.76(-<sup>n</sup>Bu), 20.23(-<sup>n</sup>Bu), 33.18(-<sup>n</sup>Bu), 51.48(-<sup>n</sup>Bu), 54.12, 61.66, 120.12, 122.60, 123.35, 123.79, 125.72, 126.22, 129.09, 130.00, 131.88, 132.27, 135.26, 136.61, 137.73, 142.32, 148.78, 151.74, 157.38, 164.65。FAB-MS(+ve, m/z) : 645[M<sup>+</sup>]。C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>OPF<sub>6</sub>Pt 的元素分析计算值(%) : C, 44.11 ; H, 3.70 ; N, 7.10 ; 实测值 : C, 44.36 ; H, 3.81 ; N, 7.15。

[0372] 实施例 2 : 环金属 N- 杂环卡宾络合物的体外细胞毒性

[0373] 实施例 2 描述了环金属 N- 杂环络合物对宫颈上皮样癌 (cervical epithelioid carcinoma)、肝细胞癌、白血病、鼻咽癌、乳腺癌、黑素瘤和肺癌的体外细胞毒性, 其为诱导癌细胞的细胞死亡和 / 或抑制癌细胞的细胞增殖的指征。

[0374] 通过 MTT 测定, 确定环金属 N- 杂环卡宾络合物 (1-25) 对一些已建立的的人癌细胞系包括肝细胞癌 (HepG2)、宫颈上皮样癌 (HeLa)、上皮癌 (KB 及其喜树碱 (camptothecin) 抗性细胞系 KB100)、非小细胞肺癌 (NCI-H460)、白血病 (HL-60)、乳腺癌 (MDA-MB-231)、黑素瘤 (B16) 和鼻咽癌 (SUNE1) 的细胞毒性。金 (III) 络合物的 IC<sub>50</sub> 值 (72 小时内抑制 50% 细胞生长需要的剂量) 在表 1 列出。所有 [Au<sup>III</sup><sub>n</sub>(CNC)<sub>n</sub>(NHC)]<sup>n+</sup> 络合物对这些细胞系都表现有希望的细胞毒性, IC<sub>50</sub> 值跨度为 0.15-28 μM 范围内。就 IC<sub>50</sub> 值而言, 它们表现与参考络合物顺铂和喜树碱 (CPT) 相比类似的细胞毒性性质。其中, 络合物 1 对所有癌细胞系 (除了 KB 以外) 表现最高细胞毒性活性, 且表现为顺铂 ~ 18 至 28 倍的细胞毒性。

[0375] 使用肺成纤维细胞 (CCD-19Lu), 还检查络合物对非癌细胞的细胞毒性。如表 1 显示, 检查的受检络合物通常具有较高的癌细胞特异性, 且对癌细胞比对成纤维细胞的细胞毒性更大。

[0376] 表 1. [Au<sup>III</sup><sub>n</sub>(CNC)<sub>n</sub>(NHC)]<sup>n+</sup> 络合物对所选人癌细胞系的 IC<sub>50</sub> 值 (μM, 72h).

[0377]

	HepG2	HeLa	KB	KB100	SUNE1	NCI	MBA-MD	B16	HL-60	CCD-	
							-H460	-231			
							IC <sub>50</sub>	( $\mu$ M)	19Lu		
1	0.37	0.15	0.56	1.2	0.25	0.17	0.62	0.33	0.48	25	
2	7.9	7.8	10	28	3.3	3.0	4.2	10	5.9	>100	
3	1.1	2.4	2.3	12	3.0	1.2	1.7	2.2	2.6	16	
4	1.9	2.7	3.6	4.5	5.5	6.2	3.7	7.7	1.1	11	
5	2.6	3.5	4.4	4.0	3.4	9.5	13	2.1	1.2	11	
6	18	3.9	20	9.4	0.7	11	8.5	3.3	7.1	48	
7	20	5.6	15	6.7	0.9	12	8.4	11	8.2	20	
8	1.0	0.5	0.42	18	0.26	0.18	0.96	0.56	0.13	0.89	
9	4.5	7.2	5.0	3.8	4.5	5.5	6.2	9.1	7.1	9.9	
10	2.5	1.1	1.3	9.5	4.2	9.6	3.3	3.4	7.1	6.5	
11	0.31	0.33	0.66	0.62	0.51	0.58	1.5	3.1	0.58	5.7	
12	1.3	0.48	0.89	0.77	0.32	0.57	1.2	1.8	0.52	2.1	
13	1.1	0.05	0.14	0.13	0.16	0.18	0.28	0.42	0.56	12	
14	0.77	0.05	0.04	0.08	0.14	0.09	0.04	0.15	0.08	10	
15	9.4	8.0	n.d.	n.d.	6.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	40	
16	7.1	3.9	n.d.	n.d.	5.6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	27	
17	0.49	0.55	n.d.	n.d.	0.86	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	10	
18	0.27	0.62	n.d.	n.d.	0.22	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4.2	
19	0.18	0.25	n.d.	n.d.	0.53	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6.1	
20	0.11	0.46	n.d.	n.d.	0.37	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.2	
21	0.34	0.89	n.d.	n.d.	1.2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3.5	
22	1.25	2.5	n.d.	n.d.	1.2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6.8	
23	0.78	0.48	n.d.	n.d.	0.94	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	7.5	
24	0.88	0.55	n.d.	n.d.	0.71	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	12	
25	0.68	0.45	n.d.	n.d.	0.88	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	11	
顺铂	14.6	14.9	n.d.	n.d.	2.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	>100	

[0378] n. d. = 未测定

[0379] 实施例 3 : 环金属 N- 杂环卡宾络合物的体内抗癌性质

[0380] 实施例 3 描述了络合物 1 和络合物 14 的体内细胞毒性研究结果。

[0381] 受显著体外细胞毒性和潜在癌细胞选择性的提示,通过使用裸鼠模型预先检验络合物 1 的体内抗癌性质,所述裸鼠模型经 Committee on the Use of Live Animals for Teaching and Research(The University of Hong Kong) 批准。如图 3 显示,与溶媒对照相比,将具有 PLC 肿瘤(肝细胞癌)的裸鼠用络合物 1 以 3mg/kg/周处理 28 天显著抑制(47%)肿瘤生长。重要的是,在整个检验期间未观察到明显的 1- 诱导的毒性副作用包括死亡和体重减轻。

[0382] 对于络合物 14,从 Pearl Materia Medica Development(Shenzhen)Ltd 实验室获得 4 周龄雄性 BALB/c AnN-nu 小鼠(裸鼠)。将重悬浮于 DMEM 培养基中的肿瘤细胞( $1 \times 10^6$ )通过皮下注射植入小鼠右侧。当肿瘤大小为约  $50\text{mm}^3$  时,将动物随机分为 4 组以接受处理,每周 2 次腹腔内注射 20% PET 溶媒对照(20% PET = 12% 聚乙二醇 400 ;6% 乙醇 ;2% 吐温 20 ;80% 磷酸盐缓冲盐水)、1mg/kg 络合物 14、3mg/kg 络合物 14 或者 30mg/kg 环磷酰胺。每 3-4 天测量肿瘤体积。用式  $abc/2$  计算肿瘤体积,其中 a 表示肿瘤长度 ;b,宽度 ;和 c,肿瘤厚度,用测径器测量,以毫米表示。28 天后,将小鼠处死,取出肿瘤,测量其重量。

[0383] 结果证明注射 3mg/kg 络合物 14 使 NCI-H460 肿瘤生长显著抑制 55%,而 1mg/kg 的有效性显著较差(图 3)。定期体重测量显示接受 3 或 1mg/kg 络合物 14 的小鼠没有显著的体重减轻。

[0384] 关于给定特征的任何数字或数值范围,对于同一特征而言,可将来自一个范围的数字或参数与来自不同范围的另一数字或参数合并以产生数值范围。

[0385] 除了的操作实施例以外,或者另外指明的情况下,否则用于说明书和权利要求书的涉及成分的量、反应条件等的所有数字、值和 / 或表达在所有情况下都应理解为由术语“约”修饰。

[0386] 虽然已就某些实施方案解释本发明,应理解的是,对于本领域技术人员而言,在阅读本说明书时其各种修改将变得清楚明了。因此,应理解本文公开的发明意欲涵盖落入附属权利要求范围内的此类修改。

[0387] 实施例 4:通过环金属 N- 杂环卡宾络合物诱导凋亡

[0388] 实施例 4 描述了显示络合物 1 和络合物 14 将诱导 SUNE1 癌细胞中凋亡的研究结果。

[0389] 因为癌症的特征是不受控制的细胞增殖,所以化疗诱导的凋亡相当引人关注 [J. C. Reed, Nature Rev. Drug Discov. 2002, 1, 111 ;D. W. Nicholson, Nature 2000, 407, 810]。使用荧光素标记的膜联蛋白 V(AV-FITC) 和碘化丙锭 (PI),通过流式细胞术检验络合物 1 在 SUNE1 细胞中的诱导凋亡性质。在用络合物 1 ( $60 \mu\text{M}$ ) 处理 72 小时时,发现 30.9% SUNE1 细胞处于早期凋亡状态。还检验较低剂量 ( $12 \mu\text{M}$  72h) 络合物 1 的诱导凋亡性质。我们发现 ~ 90% 活细胞未被 AV-FITC 和 PI 染色。在用 1 以  $12 \mu\text{M}$  ( $\text{IC}_{50}$  值) 处理的细胞中细胞死亡的百分数未杀死 50% 细胞。根据处理过的 SUNE1 细胞的繁殖图(甲 膈吸光度  $A_{550\text{nm}}$  对比孵育时间),在  $12 \mu\text{M}$  水平络合物 1 的存在下有细胞生长抑制的趋势。结合流式细胞术结果,络合物 1 似乎在  $12 \mu\text{M}$  抑制癌细胞增殖,且在更高剂量(即  $60 \mu\text{M}$ ) 诱导凋亡。

[0390] 还通过流式细胞术检验络合物 14 在 SUNE1 细胞中的诱导凋亡性质。在用络合物 14 ( $10 \mu\text{M}$ ) 处理 72 小时时,发现 46.4% 的 SUNE1 细胞处于早期凋亡状态。还检验较低剂量 ( $1 \mu\text{M}$  72h) 络合物 14 的诱导凋亡性质。我们发现 ~ 90% 活细胞未被 AV-FITC 和 PI 染色。



因此,络合物 14 在 10  $\mu$  M 可诱导凋亡。

[0391] 实施例 5:用金(III)络合物抑制或毒化拓扑异构酶

[0392] 实施例 5 描述了用络合物 1 毒化和抑制拓扑异构酶的研究。

[0393] 通过碱性彗星测定(alkaline comet assay)在络合物 1 处理的 KB 细胞中还检测到 DNA 链断裂。彗星测定揭示用络合物 1 (0.5  $\mu$  M)、CPT (1  $\mu$  M) 和已知的 DNA 损伤剂多柔比星(Doxorubicin) (1  $\mu$  g/ml) 处理 3 小时诱导染色体 DNA 广泛的链断裂(图 4)。在 55 $^{\circ}$ C 第二次孵育 10 分钟时部分逆转由 CPT 和络合物 1 但非 Dox 诱导的 DNA 裂解事件,提示络合物 1 和 CPT 可稳定细胞中拓扑异构酶可裂解的复合物。拓扑异构酶已成为抗癌治疗的重要细胞靶标之一。认为拓扑异构酶抑制剂阻碍细胞周期的连接步骤,产生 DNA 链断裂,接着在细胞中诱导凋亡。我们最近已证实几种基于铂的亲脂阳离子和 DNA 嵌入剂例如  $[\text{Pt}^{\text{II}}(\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N})]^+$ , 其对拓扑异构酶 I 表现显著的抑制活性。为了研究络合物 1 对 TopoI 催化活性的影响,测量超螺旋 DNA 的 TopoI- 介导的松弛。络合物 1 以显著低于 CPT 的浓度,剂量依赖性地抑制 DNA 松弛(图 4, 上方)。较高浓度(10  $\mu$  M) 完全抑制该过程。在含有溴化乙锭的凝胶上重复测定(图 4, 下方)。在相同的实验条件下,观察到带切口 DNA 的存在,表明络合物 1 可通过 TopoI 促进 DNA 裂解。

[0394] 带缺失测定(band depletion assay)已用于证明 TopoI 可裂解复合物的形成。在该测定中,虽然 TopoI-DNA 可裂解复合物被碱裂解截留,但检测到作为免疫反应带的游离 TopoI。在 KB 细胞中,络合物 1 (10 和 100nM) 和 CPT (1  $\mu$  M) 以大致相等的效率降低 TopoI 带的带强度。

[0395] 为进一步深刻了解络合物 1 稳定 TopoI- 连接的 DNA 复合物的结构基础,我们使用 ICM-Pro 3.6-1 分子软件的柔性-配体对接模块(docking module) (Molsoft)。对低能量金属络合物构象的分析提示络合物 1 以类似于托泊替康(topotecan) 的方式与 TopoI- 连接的 DNA 结合(图 5), 且具有强烈的结合作用(如通过 -34.57 评分反映)。1 的最高评分结合姿势的特征是  $\text{C}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{C}$  基序与氨基酸残基 G12、C112、K532、N722 密切接触且络合物 1 的卡宾基指向 N352。

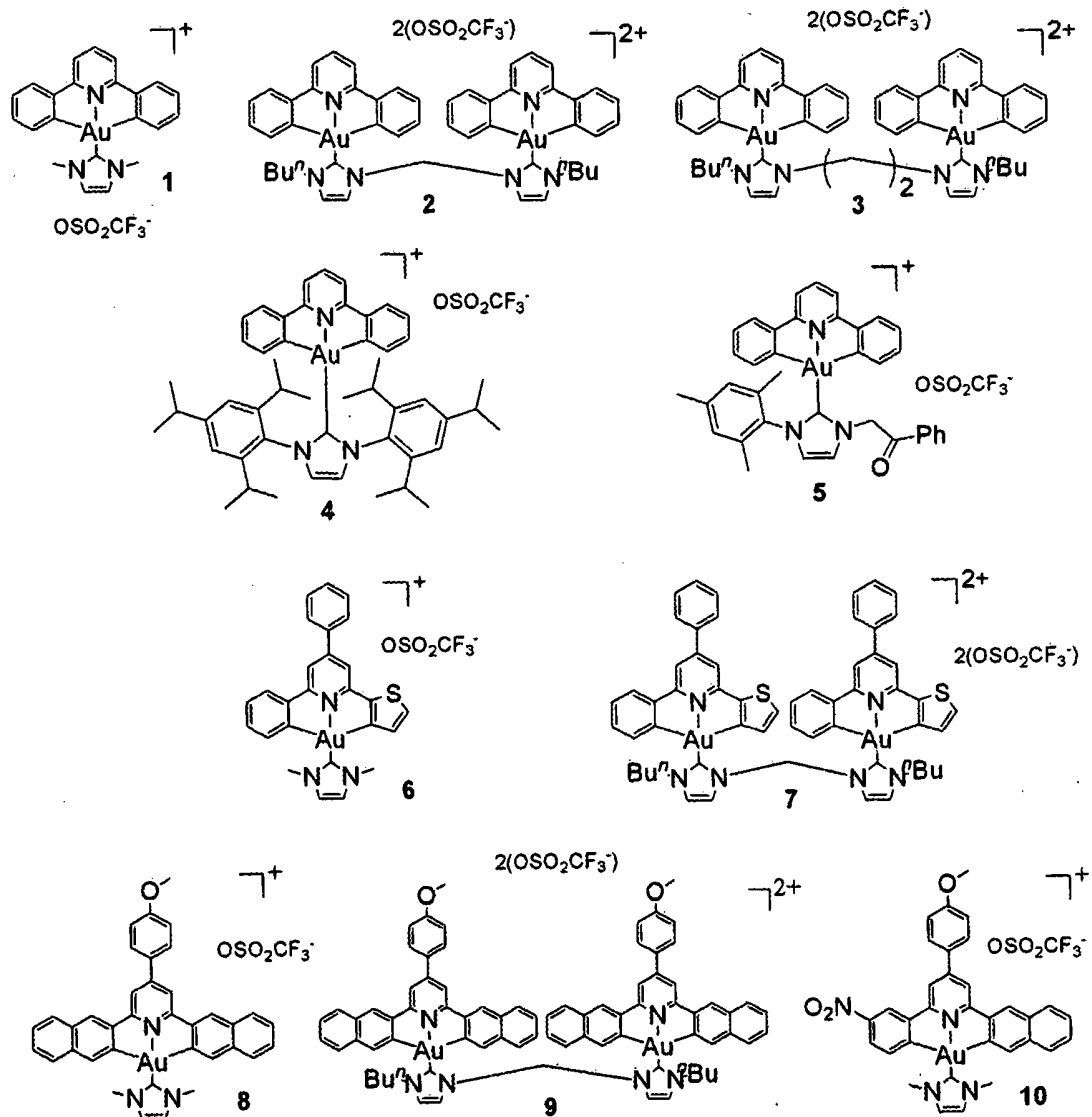


图 1

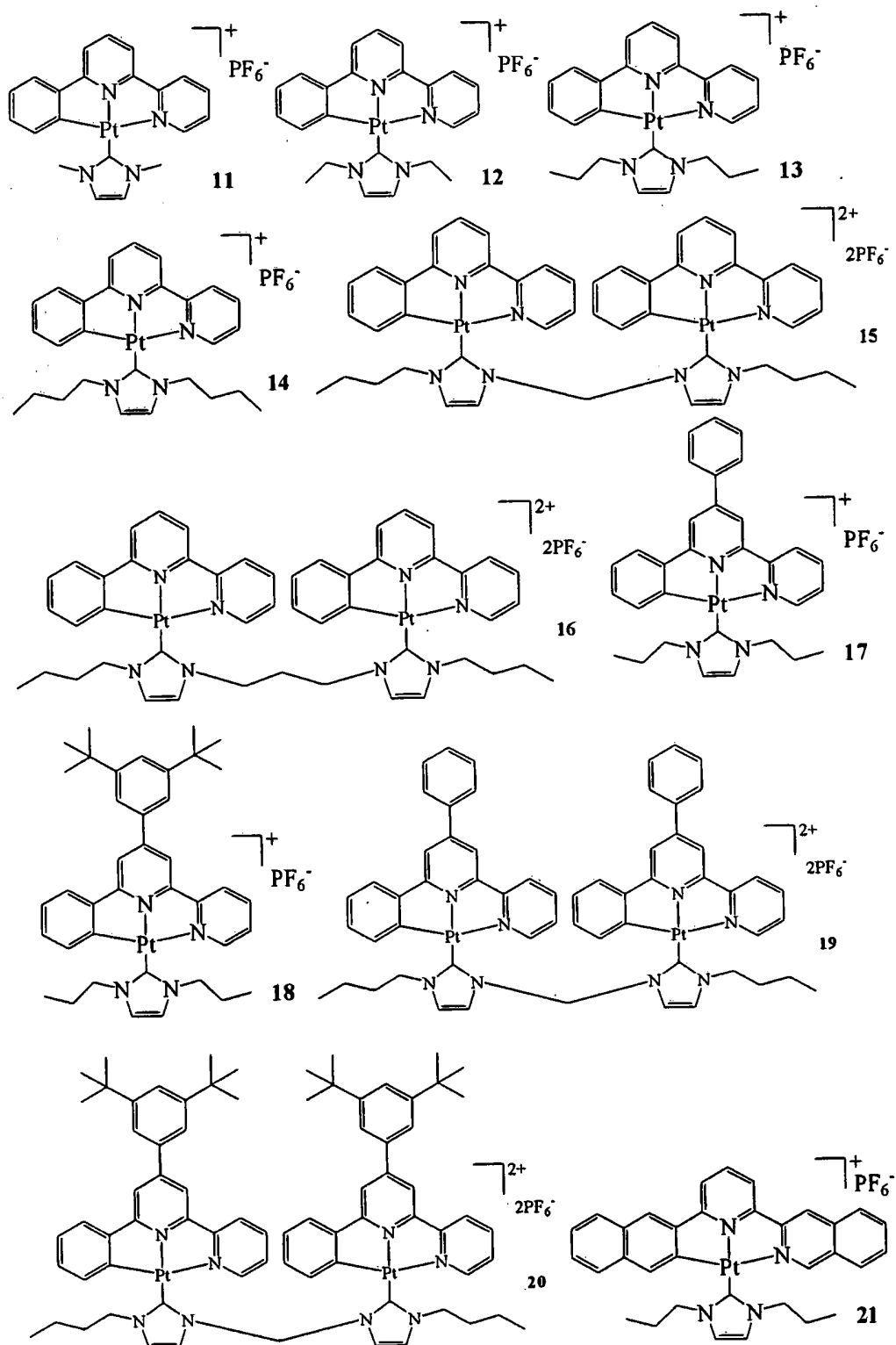


图 2

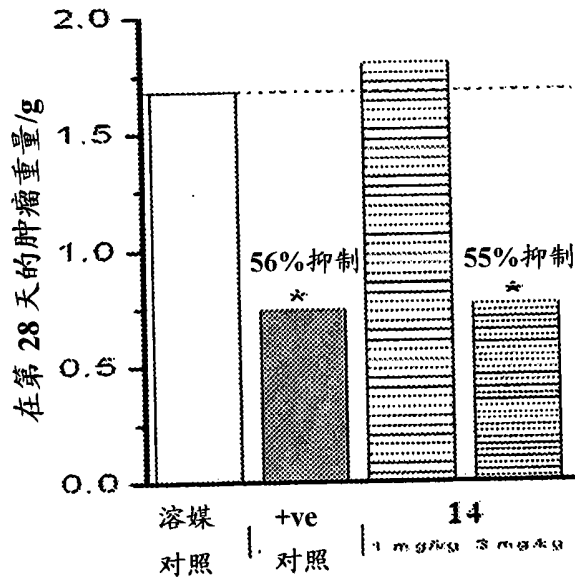
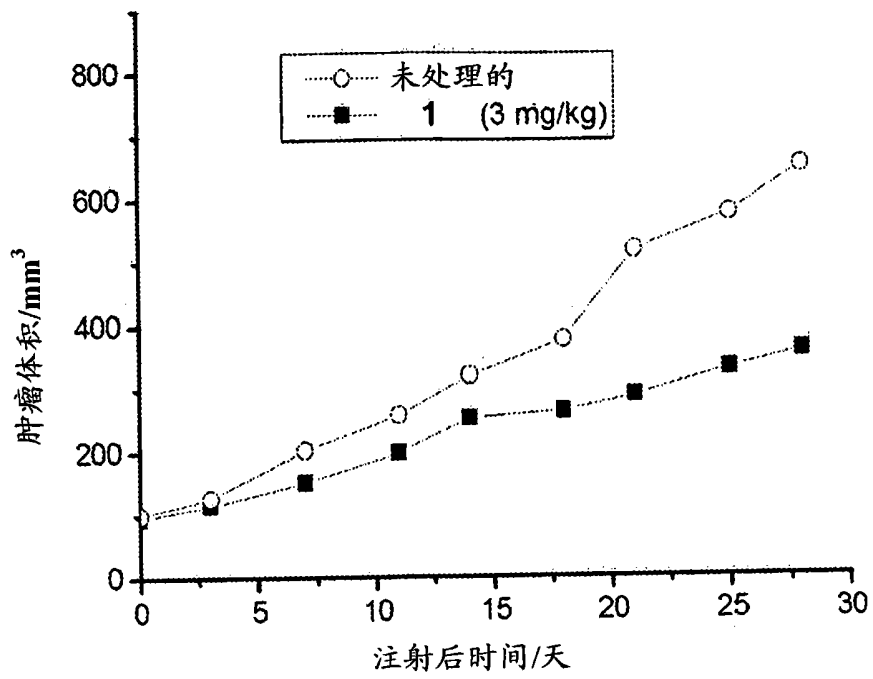


图 3

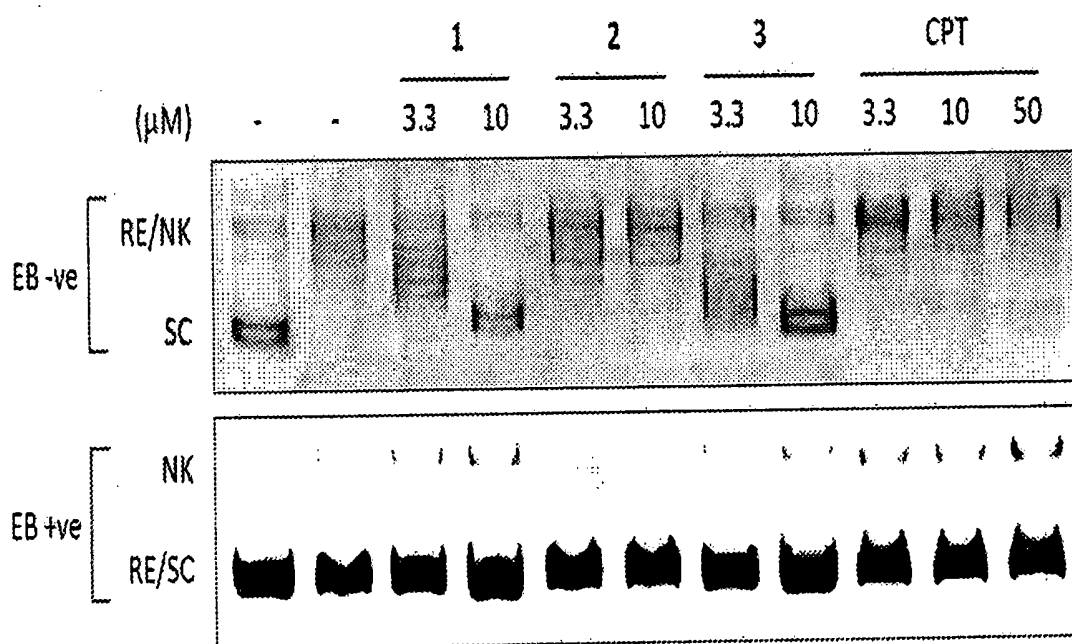


图 4.

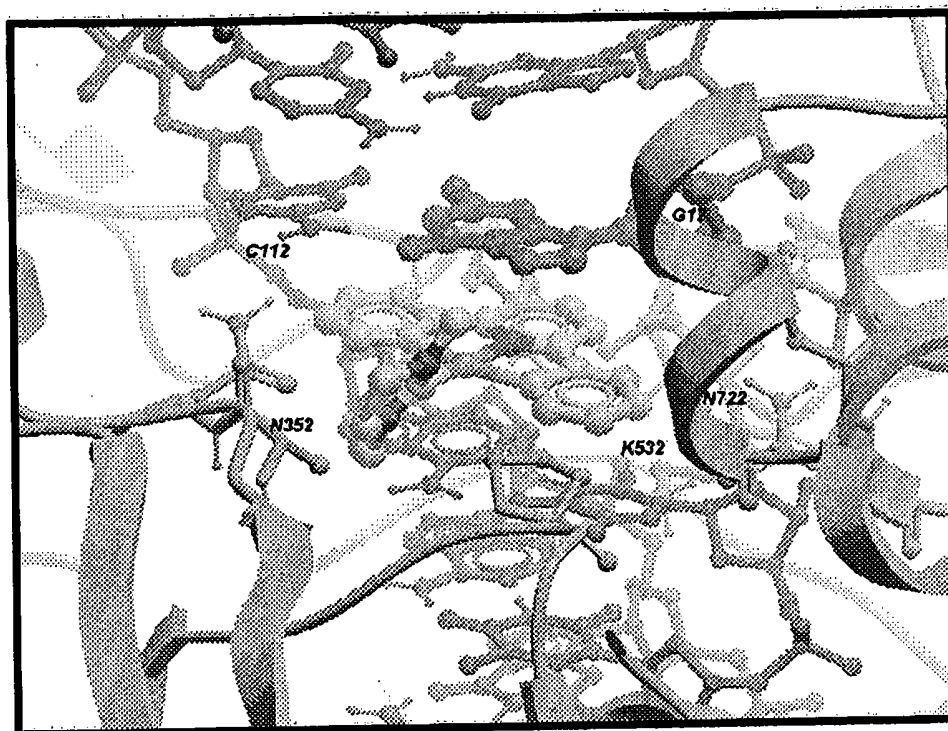


图 5.