



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103479630 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 01

(21) 申请号 201310441982. 3

(22) 申请日 2013. 09. 23

(71) 申请人 南京广康协生物医药技术有限公司  
地址 210019 江苏省南京市建邺区奥体大街  
69 号新城科技大厦 01 幢 5 层

(72) 发明人 江春平 王泽正

(74) 专利代理机构 江苏银创律师事务所 32242  
代理人 何震花

(51) Int. Cl.

A61K 31/424 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 15/14 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书2页

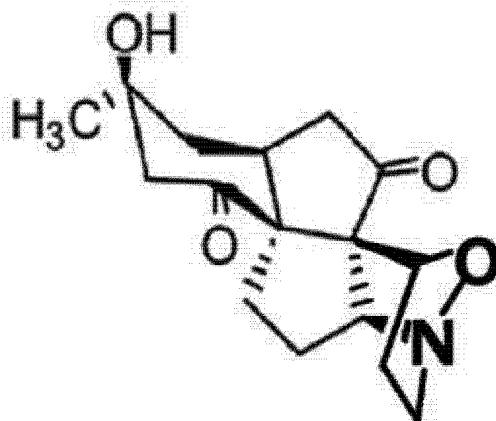
(54) 发明名称

Lycojaponicum A 在治疗乳腺癌药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了 Lycojaponicum A 在制备治疗乳腺癌药物中的应用,属于药物新用途技术领域。本发明通过体外 MTT 抗肿瘤活性评价发现, Lycojaponicum A 对人乳腺癌细胞株 4T1、MCF-7、MDA-MB-231 和 MCF-7B 的生长也具有显著的抑制作用。因此, Lycojaponicum A 能用于制备抗乳腺癌药物,具有良好的开发应用前景。对于本发明涉及的 Lycojaponicum A 在制备治疗乳腺癌药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于乳腺癌细胞的抑制活性强得意想不到。

1. Lycojaponicum A 在治疗乳腺癌药物中的应用,所述化合物Lycojaponicum A 结构如式(I)所示:



式(I)。

## Lycojaponicum A 在治疗乳腺癌药物中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化合物 Lycojaponicum A 的新用途,尤其涉及 Lycojaponicum A 在制备抗乳腺癌药物中的应用。

### 技术背景

[0002] 癌症是对人类生命健康危害最大的疾病之一,每年都有大量的人死于癌症。抗癌药物的研发一直是药学研究的热点。抗肿瘤药物中有 74% 是天然产物或其衍生物,如紫杉醇及其衍生物就是目前临床上应用效果比较好的抗肿瘤药物。因此,从天然产物中寻找抗癌化合物或先导化合物具有重要的意义。

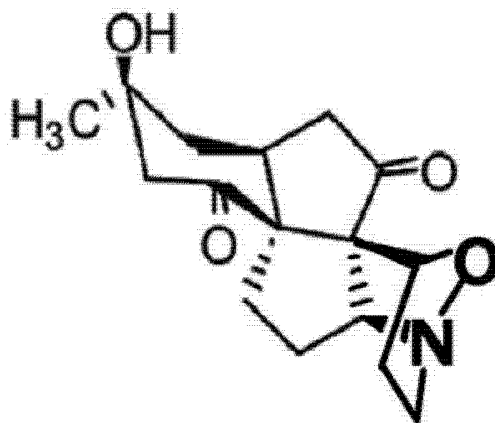
[0003] 本发明涉及的化合物 Lycojaponicum A 是一个 2012 年发表(Wang, X. J. et al., 2012. Lycojaponicumins A-C, Three Alkaloids with an Unprecedented Skeleton from Lycopodium japonicum. Organic Letters 14(10), 2614-2617.)的新骨架化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,对于本发明涉及的 Lycojaponicum A 在制备治疗乳腺癌药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于乳腺癌细胞的抑制活性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于乳腺癌的防治显然具有显著的进步。

### 发明内容

[0004] 本发明提供化合物 Lycojaponicum A 在制备抗肿瘤药物中的应用。

[0005] 本发明采用如下技术方案:Lycojaponicum A 在制备抗乳腺癌药物中的应用, Lycojaponicum A 的结构式如式(I)所示:

[0006]



式(I)

[0007] 本发明通过体外 MTT 抗肿瘤活性评价发现, Lycojaponicum A 对人乳腺癌细胞株 4T1、MCF-7、MDA-MB-231 和 MCF-7B 的生长也具有显著的抑制作用,抑制这 4 株细胞生长的  $IC_{50}$  值分别为  $2.19 \pm 0.23 \mu M$ 、 $1.35 \pm 0.15 \mu M$ 、 $2.21 \pm 0.27 \mu M$  和  $1.12 \pm 0.17 \mu M$ 。因此,

Lycojaponicum A 能用于制备抗乳腺癌药物,具有良好的开发应用前景。

[0008] 本发明涉及的 Lycojaponicum A 在制备治疗乳腺癌药物中的用途属于首次公开,由于骨架类型属于全新的骨架类型,而且其对于乳腺癌细胞的抑制活性强得意想不到,不存在由其他化合物给出任何启示的可能,具备突出的实质性特点,同时用于乳腺癌的防治显然具有显著的进步。

[0009] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明,但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制,而是由权利要求加以限定。

### 具体实施方式

[0010] 本发明所涉及化合物 Lycojaponicum A 的制备方法参见文献(Wang, X. J. et al., 2012. Lycojaponicumins A-C, Three Alkaloids with an Unprecedented Skeleton from Lycopodium japonicum. Organic Letters 14(10), 2614-2617. )。

[0011] 以下通过实施例对本发明作进一步详细的说明,但本发明的保护范围不受具体实施例的任何限制,而是由权利要求加以限定。

[0012] 实施例 1:本发明所涉及化合物 Lycojaponicum A 片剂的制备:

[0013] 取 20 克化合物 Lycojaponicum A,加入制备片剂的常规辅料 180 克,混匀,常规压片机制成 1000 片。

[0014] 实施例 2:本发明所涉及化合物 Lycojaponicum A 胶囊剂的制备:

[0015] 取 20 克化合物 Lycojaponicum A,加入制备胶囊剂的常规辅料如淀粉 180 克,混匀,装胶囊制成 1000 片。

[0016] 下面通过药效学实验来进一步说明其药物活性。

[0017] 实验例:采用 MTT 法评价化合物 Lycojaponicum A 对人乳腺癌细胞株的生长抑制作用

[0018] 1. 方法:处于生长对数期的细胞:人乳腺癌细胞株 4T1、MCF-7、MDA-MB-231 和 MCF-7B (购买自中国科学院细胞库)以  $1.5 \times 10^4$  浓度种于 96 孔板中。细胞培养 24h 贴壁后吸去原来的培养基。试验分为空白对照组、药物处理组。空白组更换含 10% 胎牛血清的 1640 培养基;药物处理组更换含浓度为 100  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0.1  $\mu$ M, 0.01  $\mu$ M 和 0.001  $\mu$ M 的 Lycojaponicum A 的培养基。培养 48h 后,加入浓度 5mg/mL 的 MTT,继续放于 CO<sub>2</sub> 培养箱培养 4h,然后沿着培养液上部吸去 100  $\mu$ L 上清,加入 100  $\mu$ L DMSO,暗处放置 10min,利用酶标仪(Sunrise 公司产品)测定吸光值(波长 570nm),并根据吸光值计算细胞存活情况,每个处理设 6 个重复孔。细胞存活率(%) =  $\Delta OD_{\text{药物处理}} / \Delta OD_{\text{空白对照}} \times 100$ 。

[0019] 2. 结果:Lycojaponicum A 对人乳腺癌细胞株 4T1、MCF-7、MDA-MB-231 和 MCF-7B 的生长具有显著的抑制作用。该化合物抑制人乳腺癌细胞株 4T1、MCF-7、MDA-MB-231 和 MCF-7B 生长的 IC<sub>50</sub> 值分别为:  $2.19 \pm 0.23 \mu$ M、 $1.35 \pm 0.15 \mu$ M、 $2.21 \pm 0.27 \mu$ M 和  $1.12 \pm 0.17 \mu$ M。

[0020] 由上述实施例表明,本发明的 Lycojaponicum A 对人乳腺癌细胞株 4T1、MCF-7、MDA-MB-231 和 MCF-7B 的生长具有很好的抑制作用。由此证明,本发明的 Lycojaponicum A 具有抗乳腺癌活性,能用于制备抗乳腺癌药物。