



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103432139 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201310421000. 4

(22) 申请日 2013. 09. 11

(71) 申请人 杨文君

地址 432100 湖北省孝感市公安局院内二栋
二单元 301 室

(72) 发明人 杨文君

(51) Int. Cl.

A61K 31/58(2006. 01)

A61P 31/06(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

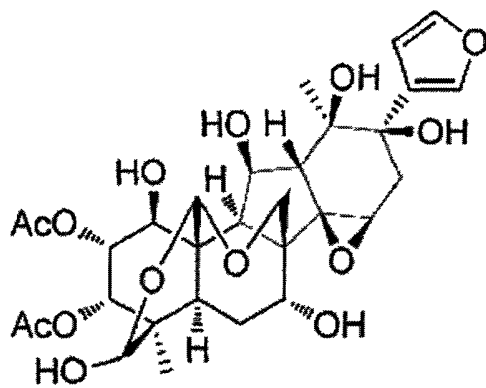
(54) 发明名称

化合物在制备治疗抗结核菌药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了 Phyllanthoid A 在制备抗结核菌药物中的应用。本发明针对当前结核病发病率高、结核杆菌多重耐药菌株的出现,使结核病发病率和死亡率呈上升趋势的现状,发现 Phyllanthoid A 具有显著抑制结核菌的活性,具有很好的应用前景。

1. Phyllanthoid A在制备抗结核菌药物中的应用,所述化合物Phyllanthoid A结构如式(I)所示:



式(I)。

化合物在制备治疗抗结核菌药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物 Phyllanthoid A 的新用途,尤其涉及 Phyllanthoid A 在制备治疗抗结核菌药物中的应用。

背景技术

[0002] 自抗结核药物相继问世,使结核病的治疗起到划时代的变化。然而由于结核病患者的治疗管理尚不十分规范,不规则化疗,滥用抗结核药物,使结核病耐药情况日益严重,且耐药性的变化更趋向于多种药物同时耐药,这给结核病的防治工作造成极大困难。因此寻找新的抗结核药物,尤其是抗多药耐药性的抗结核药物对保护人民身体健康,具有重要意义。

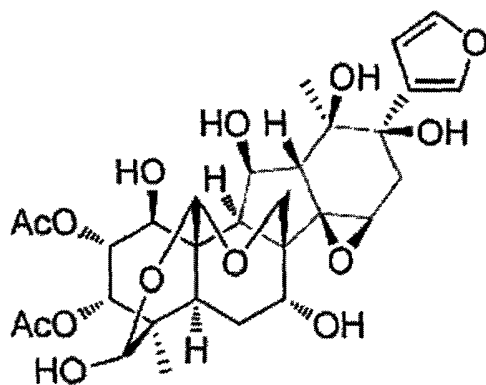
[0003] 本发明涉及的化合物 Phyllanthoid A 是一个 2013 年发表 (Jian-Qiang Zhao, et al., Two New Highly Oxygenated and Rearranged Limonoids from *Phyllanthus cochinchinensis*. Organic Letters, 2013, 15(10) 2414-2417.) 的新化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,目前的用途仅仅抑制乳腺癌细胞增值 (Jian-Qiang Zhao, et al., Two New Highly Oxygenated and Rearranged Limonoids from *Phyllanthus cochinchinensis*. Organic Letters, 2013, 15(10) 2414-2417.), 对于本发明涉及的 Phyllanthoid A 在制备治疗抗结核菌药物中的用途属于首次公开。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于根据现有 Phyllanthoid A 研究中未发现其具有抗抗结核菌活性的报道的现状,提供了 Phyllanthoid A 在制备抗抗结核菌药物中的应用。

[0005] 所述化合物 Phyllanthoid A 结构如式 (I) 所示:

[0006]



式 (I)

[0007] 发明人先用卡介苗做应试菌株,采用纸片扩散法对 Phyllanthoid A 的抗结核菌活性进行初步试验,根据初步试验的结果,本发明再用固体培养基稀释法测定了该化合物对卡介苗、结核分枝杆菌标准株 H37Rv 株和耐多药结核分枝杆菌 (MDR MTB) 三种结核菌的最小抑菌浓度,实验结果证实 Phyllanthoid A 具有很强的抗结核菌和抗耐药性结核菌活性,

可作为治疗结核菌感染疾病的先导化合物,也可用于制备治疗结核病药物。

[0008] 与现有技术相比,本发明具有如下有益效果:

[0009] 1. 本发明提供了一种可用于抗结核病治疗的Phyllanthoid A,从而扩大了抗结核菌药物的种类;本发明发现Phyllanthoid A具有抗结核菌和耐药性结核菌活性的特点,可用于抗结核药物的制备,具有非常广阔的应用前景;

[0010] 2. 本发明涉及的Phyllanthoid A在制备治疗抗结核菌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,而且其对于结核菌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,同时用于结核菌感染的防治显然具有显著的进步。

具体实施方式

[0011] 本发明所涉及化合物Phyllanthoid A的制备方法参见文献(Jian-Qiang Zhao, et al., Two New Highly Oxygenated and Rearranged Limonoids from Phyllanthus cochinchinensis. Organic Letters, 2013, 15(10) 2414-2417.)

[0012] 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。

[0013] 实施例1:本发明所涉及化合物Phyllanthoid A片剂的制备:

[0014] 取5克化合物Phyllanthoid A,加入糊精195克,混匀,常规压片制成1000片。

[0015] 实施例2:本发明所涉及化合物Phyllanthoid A胶囊剂的制备:

[0016] 取5克化合物Phyllanthoid A,加入淀粉195克,混匀,装胶囊制成1000粒。

[0017] 实验例1:固体培养基稀释法测定Phyllanthoid A抗卡介苗(BCG)绝对浓度

[0018] 从斜面上刮取卡介苗培养物,加入到3ml Middlebrook7H9肉汤培养基中,加入少量玻璃珠,旋紧试管盖,于漩涡振荡器上剧烈振动研磨,与标准麦氏比浊管(MacFarland No. 1)比浊,即配成1mg / ml的卡介苗(BCG)菌悬液。

[0019] 将Phyllanthoid A用DMSO配成高浓度的原液,用含5%的吐温-80无菌超纯水稀释原液至所需浓度,将稀释好的Phyllanthoid A按所需剂量加入到4ml Middlebrook7H11琼脂培养基(该培养基已经121℃高压蒸汽灭菌15分钟、冷却至50~55℃),混匀,制成含Phyllanthoid A,浓度分别为6.0ug / ml, 4.0ug / ml, 3.0ug / ml, 2.0ug / ml, 1.5ug / ml, 1.0ug / ml, 0.75ug / ml, 0.5ug / ml等浓度的斜面培养基。

[0020] 将浓度为1mg / ml的卡介苗(BCG)菌悬液用接种环蘸取数环,分别接种于含Phyllanthoid A系列浓度的培养基和空白对照培养基斜面上,置于37℃培养4~8周,观察实验结果,结果如表1所示。

[0021] 本实施例中所用Middlebrook7H9肉汤培养基和Middlebrook7H11琼脂培养基为本领域技术人员进行结核菌培养时的常用培养基,其配方采用常规配方即可。

[0022] 实验例2 固体培养基稀释法测定Phyllanthoid A抗结核分枝杆菌标准株H37Rv株绝对浓度

[0023] 从斜面上刮取结核分枝杆菌标准株H37Rv株培养物,加入到3ml Middlebrook7H9肉汤培养基中,加入少量玻璃珠,旋紧试管盖,于漩涡振荡器上剧烈振动研磨,与标准麦氏比浊管(MacFarland No. 1)比浊,即配成1mg / ml的H37Rv株菌悬液。

[0024] 将 Phyllanthoid A 分别用 DMSO 配成高浓度的原液,用含 5% 的吐温-80 无菌超纯水稀释原液至所需浓度,将稀释好的 Phyllanthoid A 按所需剂量加入到 4ml Middlebrook7H11 琼脂培养基(该培养基已经 121℃ 高压蒸汽灭菌 15 分钟、冷却至 50 ~ 55℃),混匀,制成含 Phyllanthoid A,浓度分别为 6.0ug / ml,4.0ug / ml,3.0ug / ml,2.0ug / ml,1.5ug / ml,1.0ug / ml,0.75ug / ml,0.5ug / ml 等浓度的斜面培养基。

[0025] 将浓度为 1mg / ml 的 H37Rv 菌株悬液用接种环蘸取数环,分别接种于含 Phyllanthoid A 系列浓度的培养基和空白对照培养基斜面上,置于 37℃ 培养 4 ~ 8 周,观察实验结果,结果如表 1 所示。

[0026] 实验例 3 固体培养基稀释法测定 Phyllanthoid A 抗结核分支杆菌临床分离耐 ISRE MTB 株绝对浓度

[0027] 从斜面上刮取结核分枝杆菌临床分离耐 ISRE MTB 株(耐异烟肼、链霉素、利福平、乙胺丁醇结核分枝杆菌临床分离柱)培养物,加入到 3ml Middlebrook7H9 肉汤培养基中,加入少量玻璃珠,旋紧试管盖,于漩涡振荡器上剧烈振动研磨,与标准麦氏比浊管(MacFarland No. 1)比浊,即配成 1mg / ml 的菌悬液。

[0028] 将 Phyllanthoid A 分别用 DMSO 配成高浓度的原液,用含 5% 的吐温-80 无菌超纯水稀释原液至所需浓度,将稀释好的 Phyllanthoid A 按所需剂量加入到 4ml Middlebrook7H11 琼脂培养基(该培养基已经 121℃ 高压蒸汽灭菌 15 分钟、冷却至 50 ~ 55℃),混匀,制成含 Phyllanthoid A,浓度分别为 6.0ug / ml,4.0ug / ml,3.0ug / ml,2.0ug / ml,1.5ug / ml,1.0ug / ml,0.75ug / ml,0.5ug / ml 等浓度的斜面培养基。

[0029] 将浓度为 1mg / ml 的结核分枝杆菌临床分离耐 ISRE MTB 菌株悬液用接种环蘸取数环,分别接种于含 Phyllanthoid A 系列浓度的培养基和空白对照培养基斜面上,置于 37℃ 培养 4 ~ 8 周,观察实验结果,结果如表 1 所示。

[0030] 表 1 固体培养基稀释法测定 Phyllanthoid A 抗结核菌绝对浓度结果

	菌种	MIC (ug/) ml
[0031]	卡介苗 (BCG)	3.1
	结核分枝杆菌标准株 (H37Rv)	0.96
	耐多药结合分枝杆菌 (MDRMTB)	0.52

[0032] 结论:Phyllanthoid A 具有很强的抗结核菌和抗耐药性结核菌活性,可作为治疗结核菌感染疾病的先导化合物,也可用于制备治疗结核病药物。