



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103462960 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 25

(21) 申请号 201310432362. 3

(22) 申请日 2013. 09. 22

(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 黄蓉

(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 31/352 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书2页

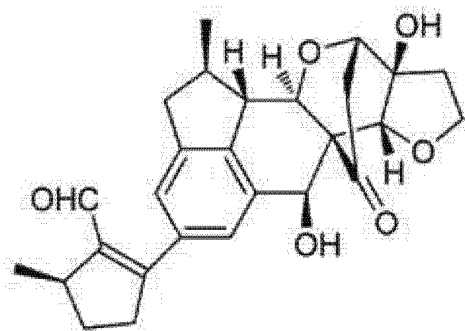
(54) 发明名称

Incarviation A 在治疗前列腺癌药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了 Incarviation A 在制备治疗前列腺癌药物中的应用, 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, Incarviation A 对人前列腺癌细胞株 ALVA、gpc-1、9L-B 和 Du145 的生长也具有显著的抑制作用。因此, Incarviation A 能用于制备抗前列腺癌药物, 具有良好的开发应用前景。对于本发明涉及的 Incarviation A 在制备治疗前列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, 而且其对于前列腺癌细胞的抑制活性强得意想不到。

1. Incarviate A 在治疗前列腺癌药物中的应用, 所述化合物 Incarviate A 结构如式(I)所示:



式(I)。

## Incarviate A 在治疗前列腺癌药物中的应用

### 技术领域

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

### 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。

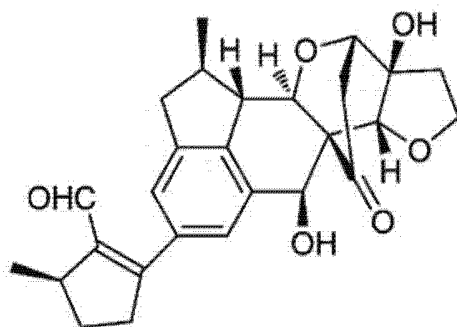
[0003] 本发明涉及的化合物 Incarviate A 是一个 2012 年发表(Shen, Y. H. et al., 2012. Incarviate A, a structurally unique natural product hybrid with a new carbon skeleton from Incarvillea delavayi, and its absolute configuration via calculated electronic circular dichroic spectra. RSC Advances 2, 4175 - 4180.) 的新骨架化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,目前没有关于该化合物活性方面的报道,对于本发明涉及的 Incarviate A 在制备治疗前列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,而且其对于前列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,同时用于前列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 Incarviate 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: Incarviate A 在制备抗前列腺癌药物中的应用, Incarviate 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, Incarviate A 对人前列腺癌细胞株 ALVA、gpc-1、9L-B 和 Du145 的生长也具有显著的抑制作用,抑制这 4 株细胞生长的

IC<sub>50</sub> 值分别为  $1.22 \pm 0.18 \mu\text{M}$ 、 $1.11 \pm 0.12 \mu\text{M}$ 、 $1.09 \pm 0.17 \mu\text{M}$  和  $1.08 \pm 0.13 \mu\text{M}$ 。因此, Incarviate A 能用于制备抗前列腺癌药物, 具有良好的开发应用前景。

[0008] 本发明涉及的 Incarviate A 在制备治疗前列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, 而且其对于前列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, 同时用于前列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 Incarviate A 的制备方法参见文献 (Shen, Y. H. et al., 2012. Incarviate A, a structurally unique natural product hybrid with a new carbon skeleton from Incarvillea delavayi, and its absolute configuration via calculated electronic circular dichroic spectra. RSC Advances 2, 4175 - 4180.)。

[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 Incarviate A 片剂的制备:

[0013] 取 20 克化合物 Incarviate 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 Incarviate A 胶囊剂的制备:

[0015] 取 20 克化合物 Incarviate 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 Incarviate A 对人前列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: 人前列腺癌细胞株 ALVA、gpc-1、9L-B 和 Du145 (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  $100 \mu\text{M}$ ,  $50 \mu\text{M}$ ,  $10 \mu\text{M}$ ,  $1 \mu\text{M}$ ,  $0.1 \mu\text{M}$ ,  $0.01 \mu\text{M}$  和  $0.001 \mu\text{M}$  的 Incarviate 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  $\mu\text{L}$  上清, 加入 100  $\mu\text{L}$  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 (%) =  $\Delta \text{OD}_{\text{药物处理}} / \Delta \text{OD}_{\text{空白对照}} \times 100$ 。

[0019] 2. 结果: Incarviate A 对人前列腺癌细胞株 ALVA、gpc-1、9L-B 和 Du145 的生长具有显著的抑制作用。该化合物抑制人前列腺癌细胞株 ALVA、gpc-1、9L-B 和 Du145 生长的 IC<sub>50</sub> 值分别为:  $1.22 \pm 0.18 \mu\text{M}$ 、 $1.11 \pm 0.12 \mu\text{M}$ 、 $1.09 \pm 0.17 \mu\text{M}$  和  $1.08 \pm 0.13 \mu\text{M}$ 。

[0020] 由上述实施例表明, 本发明的 Incarviate A 对人前列腺癌细胞株 ALVA、gpc-1、9L-B 和 Du145 的生长具有很好的抑制作用。由此证明, 本发明的 Incarviate A 具有抗前列腺癌活性, 能用于制备抗前列腺癌药物。