



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102895224 A

(43) 申请公布日 2013.01.30

(21) 申请号 201210414597.5

(22) 申请日 2012.10.25

(71) 申请人 南京大学

地址 210093 江苏省南京市鼓楼区汉口路
22 号

(72) 发明人 冯怡 龚霞 吴俊华

(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 31/365(2006.01)

A61P 15/14(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

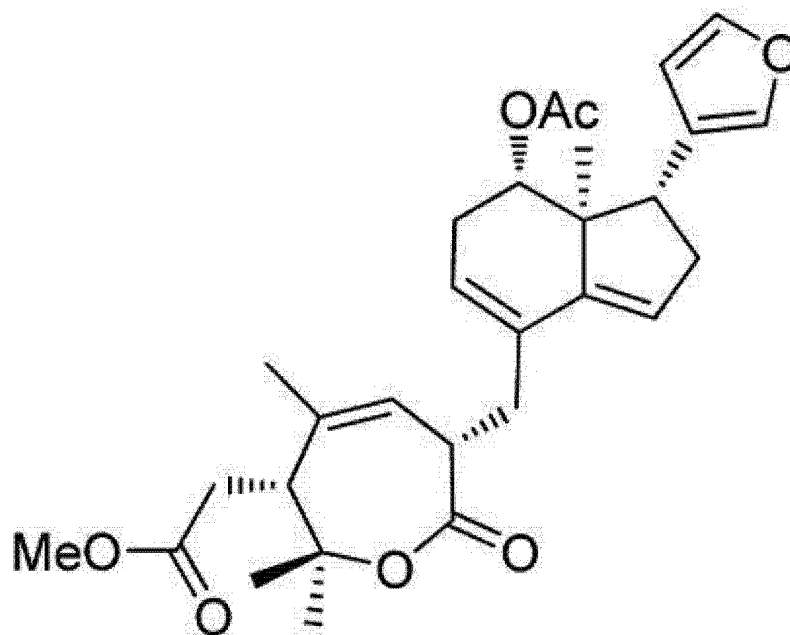
(54) 发明名称

Aphanamixoid A 在治疗乳腺癌药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了 AphanamixoidA 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,AphanamixoidA 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,AphanamixoidA 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 AphanamixoidA 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. Aphanamixoid A在治疗乳腺癌药物中的应用,所述化合物Aphanamixoid A结构如式(I)所示:



Aphanamixoid 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 Aphanamixoid A 的新用途,尤其涉及 Aphanamixoid 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。

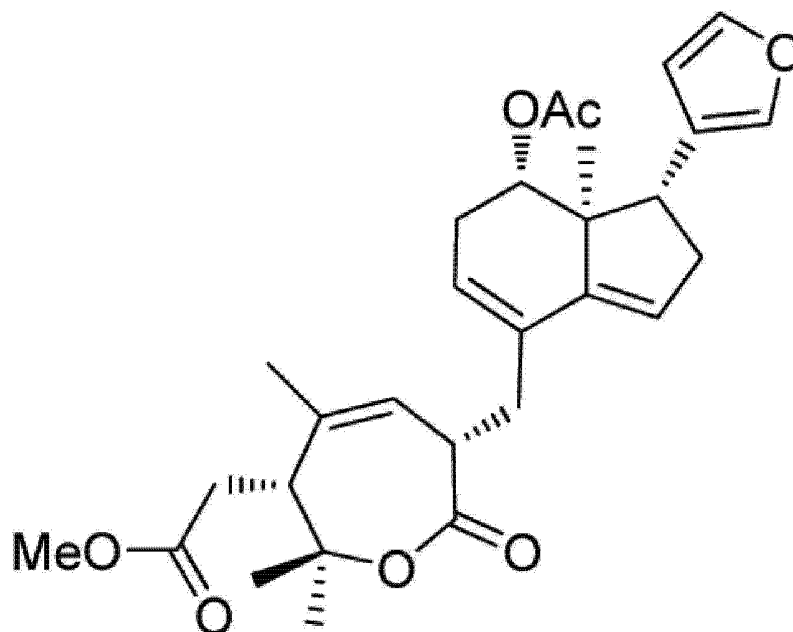
[0003] 本发明涉及的化合物 Aphanamixoid A 是一个 2012 年发表(Cai, J. Y. et al., 2012. Aphanamixoid A, a Potent Defensive Limonoid, with a New Carbon Skeleton from Aphanamixis polystachya. Organic Letters 14 (10), 2524 - 2527.) 的新骨架化合物,该化合物拥有全新的骨架类型,目前的用途仅仅涉及昆虫拒食活性(Cai, J. Y. et al., 2012. Aphanamixoid A, a Potent Defensive Limonoid, with a New Carbon Skeleton from Aphanamixis polystachya. Organic Letters 14 (10), 2524 - 2527.), 对于本发明涉及的 Aphanamixoid 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 Aphanamixoid 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:Aphanamixoid A 在制备抗乳腺癌药物中的应用, Aphanamixoid 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, Aphanamixoid 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 $0.12 \pm 0.09 \mu M$ 、 $0.35 \pm 0.06 \mu M$ 、 $0.23 \pm 0.05 \mu M$ 和 $0.19 \pm 0.06 \mu M$ 。因此, Aphanamixoid 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 Aphanamixoid 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 Aphanamixoid A 的制备方法参见文献 (Cai, J. Y. et al., 2012. Aphanamixoid A, a Potent Defensive Limonoid, with a New Carbon Skeleton from Aphanamixis polystachya. Organic Letters 14 (10), 2524 - 2527.)。

[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 Aphanamixoid A 片剂的制备:

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

[0015] 取 20 克化合物 Aphanamixoid 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 Aphanamixoid 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 1.5×10^4 浓度种于 96 孔板中。细胞培养 24 h 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 μM , 50 μM , 10 μM , 1 μM , 0.1 μM , 0.01 μM 和 0.001 μM 的 Aphanamixoid A 的培养基。培养 48 h 后，加入浓度 5 mg/mL 的 MTT，继续放于 CO_2 培养箱培养 4 h，然后沿着培养液上部吸去 100 μL 上清，加入 100 μL DMSO，暗处放置 10 min，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：Aphanamixoid 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_{50} 值分别为： $0.12 \pm 0.09 \mu\text{M}$ 、 $0.35 \pm 0.06 \mu\text{M}$ 、 $0.23 \pm 0.05 \mu\text{M}$ 和 $0.19 \pm 0.06 \mu\text{M}$ 。

[0020] 由上述实施例表明，本发明的 Aphanamixoid 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 Aphanamixoid A 具有抗乳腺癌活性，能用于制备抗乳腺癌药物。