



編號：CMU\_95\_P3-4\_Poster\_16

題目：Ligand Based Drug Design: Benzimidazole 衍生物的抗癌活性研究

學生：劉如芳<sup>a</sup>、張凱惟<sup>a</sup>、許哲維<sup>a</sup>、湯智昕<sup>a</sup>、顧記華<sup>a</sup>、張誌祥<sup>a</sup>

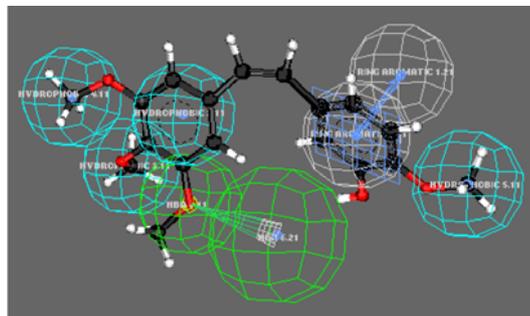
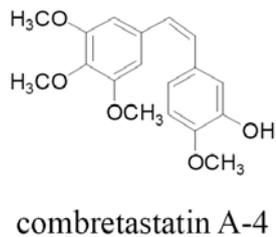
指導教授：<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> 藥物化學研究所，藥學院，中國醫藥大學；<sup>b</sup> 藥學系，藥學院，中國醫藥大學；

<sup>c</sup> 藥理學科，醫學院，中國醫藥大學；<sup>d</sup> 藥學系，台大醫學院，台灣大學

論文摘要：

歷年國人十大死亡原因均以癌症列居首位，為了開發新穎的抗癌藥物，並縮短藥物研發所需要的時間，我們利用 CATALYST 軟體架構出抗癌化合物 combretastatin A-4 類緣結構的假設性藥理活性作用基團 (hypothetical pharmacophore)，得到六個特徵性構型 (features)，並利用這個 pharmacophore 進行以 benzimidazole 為核心架構的衍生物設計，減少傳統設計方式探討結構與活性關係 (structure-activity relationship) 所需的時間，經過合成路徑的最適化後，已可快速合成所需的化合物，其抗癌活性的篩選委由台大藥學系顧記華老師進行，目前，經過結構修正後，benzimidazole 衍生物已具有不錯的抗肺癌 (A549;  $IC_{50} = 1.1 \mu M$ )、抗攝護腺癌 (PC3;  $IC_{50} = 1.1 \mu M$ )、抗乳癌 (MDA;  $IC_{50} = 1.0 \mu M$ )、抗肝癌活性 (HepG2;  $IC_{50} = 2.3 \mu M$ ; Hep3B;  $IC_{50} = 2.0 \mu M$ ) 及抑制軟骨肉瘤 (chondrosarcoma;  $IC_{50} = 0.5 \mu M$ )，將再進一步運用這些具有抗癌活性的 benzimidazole 化合物，透過電腦的 training set 運算，進行 pharmacophore 的修正，使 features 的 3D 方位更精確，有助於進行全面的化合物資料庫篩選，以加速新穎抗癌藥物的開發。



Best conformation of CA-4 flexibility fit to the CATALYST-generated pharmacophore model.