

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

WYC-01 與 WYC-02 新藥前臨床開發研究 研究成果報告(完整版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 99-2323-B-039-002-
執行期間：99年08月01日至100年07月31日
執行單位：中國醫藥大學中醫學系

計畫主持人：吳永昌
共同主持人：張芳榮
計畫參與人員：博士班研究生-兼任助理人員：莊大緯
 博士班研究生-兼任助理人員：賴婉君

報告附件：出席國際會議研究心得報告及發表論文

公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

中 華 民 國 100 年 10 月 31 日

中文摘要： 在生技製藥國家型科技計畫支持下，本計畫以開發新型的黃酮類化合物 **protoapigenone** 做為抗癌先導藥物為目的，進行一系列藥理學、毒理學、藥物化學與試量產研究。本計畫目前成功在全合成與半合成路徑上都開發出可合成之方式，且在半合成路徑上找出可以廉價取得之原料與快速合成之微波反應。藥理學研究上，除釐清 **Apigenin** 與 **protoapigenone** 在機制上之不同外，更發現 **protoapigenone** 可做為 **GST pi** 之抑制劑。目前經由本計畫之執行已成功在結構與製備上取得一系列專利，相關研究成果皆以發表於各領域期刊，對於未來開發新一代抗癌藥物相當有價值。

英文摘要：

生技製藥國家型計畫—WYC01 與 WYC02 新藥前臨床開發研究
研究成果報告

目錄

一. 報告內容

| | |
|---------------|---|
| 1. 前言----- | 2 |
| 2. 研究目的----- | 2 |
| 3. 文獻探討----- | 3 |
| 4. 研究方法----- | 3 |
| 5. 結果與討論----- | 5 |
| 6. 結論與建議----- | 8 |

| | |
|--------------|---|
| 二. 參考文獻----- | 9 |
|--------------|---|

| | |
|----------------|----|
| 三. 計畫成果自評----- | 11 |
|----------------|----|

一. 報告內容

1. 前言

癌症多年來均為國人十大死因之首，其相關研究一直是許多大型國家計劃的重點之一。儘管現代科技進步，醫學研究發達，對於癌症的發生與轉移的機制仍不清楚。在對癌症進行了解與研究的同時，人們對於更有效的癌症治療的需求也同樣急切，因此發展新穎性抗癌藥物是刻不容緩的事。天然物一直是人類最大的藥物來源，現今許多的臨床抗癌藥物皆是源自於天然物或其衍生物，如紫杉醇(Taxol)、喜樹鹼衍生物 Irinotecan (CPT-11)及長春花鹼(vinca alkaloids)...等。本團隊一向致力於天然藥物之研究。近年來我們自台灣特有種粗毛金星蕨中分離出一先導藥物 protoapigenone (WYC-02)，為一新型之天然抗癌黃酮類化合物。在生技製藥國家型計畫前三年的支持下，本研究團隊已完成 WYC-02 之全合成及其相關衍生物設計、藥物動力學實驗；而其大規模的製備也透過生技製藥橋接辦公室的協助，進行委外合成，期望能在學界及產業界的合作下，將 WYC-02 及其衍生物推向臨床，為人類的健康做出最大的貢獻。

2. 研究目的

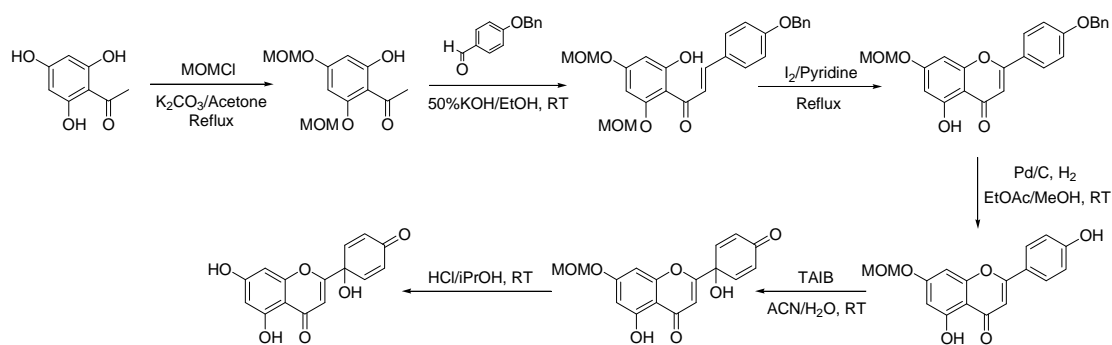
在生技製藥國家型科技計畫多年的支持下，本研究團隊致力於天然藥物之開發應用，衍生目前有多項具有潛力的活性結構，值得進一步開發應用。WYC-02 為一新型的黃酮類化合物 protoapigenone，為生技製藥國家型科技計畫補助開發新的天然 lead compound，經由活體外細胞毒殺性篩選試驗後發現，WYC-02 對數種人類癌細胞株均有良好的抑制活性，其效果可與臨床藥物 Doxorubicin 相比擬，深具開發潛力。本研究團隊在先前之計畫中已經進行其全合成及活性導向為主之結構修飾，為目前全世界唯一成功完成全合成研究之研究室。在更深入的進行結構優化及修飾後，又發現 WYC-02 之 β -萘黃酮衍生物 WYC-0209 具有更強之抗癌活性，效價更優於 WYC-02。以上成果已獲得中華民國及美國專利，並有日本、韓國及歐盟等專利在申請中。經由上述可知，WYC-02 及其衍生物的開發為一刻不容緩之事，而適當之大量合成方法為首當解決之問題。經由生技製藥橋接計畫辦公室的協助下，本研究團隊與桓宇製藥公司進行委外合作，進行 WYC-02 的放大合成製備，期望能在這種產學界合作的模式下，不僅將其推向臨床，也能達到商品化之目的。

3. 文獻探討

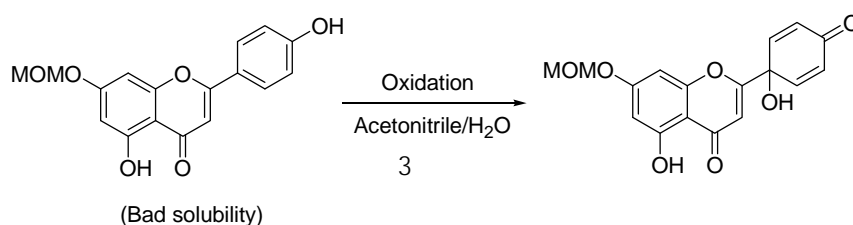
WYC-02(Protoapigenone)為本研究團隊首度由台灣蕨類植物粗毛金星蕨發現之抗癌活性成分並發表於植物藥國際期刊 *Planta Medica* 上 [1]。因該成分優異之抗癌效果，本實驗室以完整之 SAR 之研究與開發 WYC-02 全合成路徑，成功發表於 2007 年藥物化學頂尖期刊 *Journal of Medicinal Chemistry* []。同時，本研究團隊亦著手探討此成分所進行之藥理機制與毒理學研究，以前列腺癌與卵巢癌為研究標的證實本成分之抗癌效果與 MAPK 家族中 p38 與 JNK 之活化有相當密切的關係，以抑制劑與 siRNA 方式證實 WYC-02 誘導癌細胞自我凋亡係經由活化 p38 與 JNK 之路徑達成，其研究成果分別於 2008 年發表於 *Cancer Letter* 與 *Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* [4,6]。後續本研究團隊更針對可能引起 JNK 與 p38 路徑之作用點探索，發現臨床上許多 DNA 損傷藥物亦可經由誘導該路徑活化細胞死亡模式，於此以慧星試驗等方式發現 WYC-02 同時為相當強效之 DNA 損傷藥物，該研究成果發表於 2009 年的 *DNA and Cell biology* 更獲選為該期封面圖片 [7]。

4. 研究方法

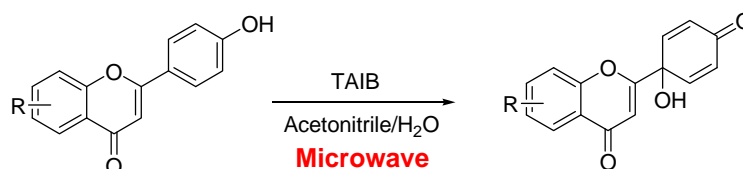
本研究團隊為目前全世界唯一成功完成 WYC-02 全合成研究之研究室。相關之合成研究成果已發表在知名藥物化學期刊 *Journal of Medicinal Chemistry* 中 (First Total Synthesis of Protoapigenone and its Analogs as Potent Cytotoxic Agents, *J. Med. Chem.*, 2007, 50(16), 3921-3927.) WYC-02 的全合成步驟共六步，其合成方法如下：



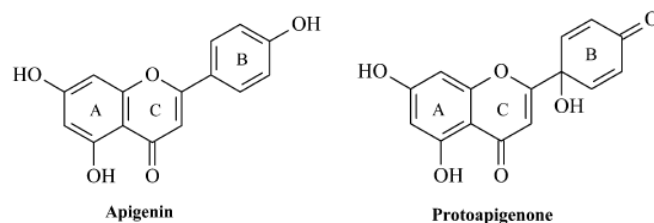
然而此合成方法的總產率相當低，只有約 3%。關鍵步驟在於第五步的高價碘氧化，只有約 20% 的產率，造成低產率的最主要原因在於反應原料的溶解度不佳，而溶解度不佳的原因可能來自於反應原料的極性偏高，在極性偏低的 Acetonitrile/H₂O 溶媒系統中不易溶所致：



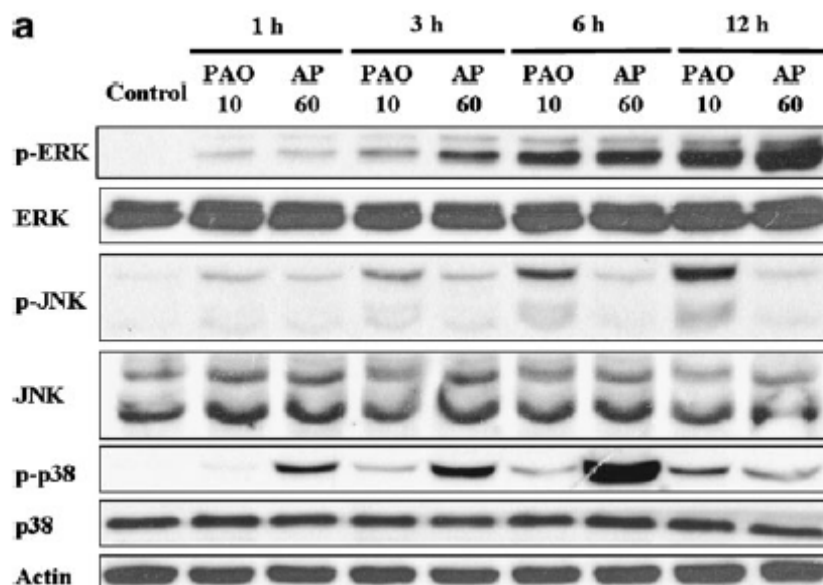
然而更換溶解度較佳的反應溶媒如THF、Acetone等卻無法得到任何產物，又說明Acetonitrile/H₂O似乎是此氧化反應所必需的。為了解決總產率低下的問題，就必須將反應原料的溶解度提高。可行的方法有：1)提高溶媒的量以增加溶解度。2)提高反應溫度以增加溶解度。近年來，微波反應在有機合成上的應用相當廣泛，許多反應在微波的條件下都能有意想不到的好處及效果。因此欲解決WYC-02 合成產率低下的問題，或許微波反應或許會是可行的方法：



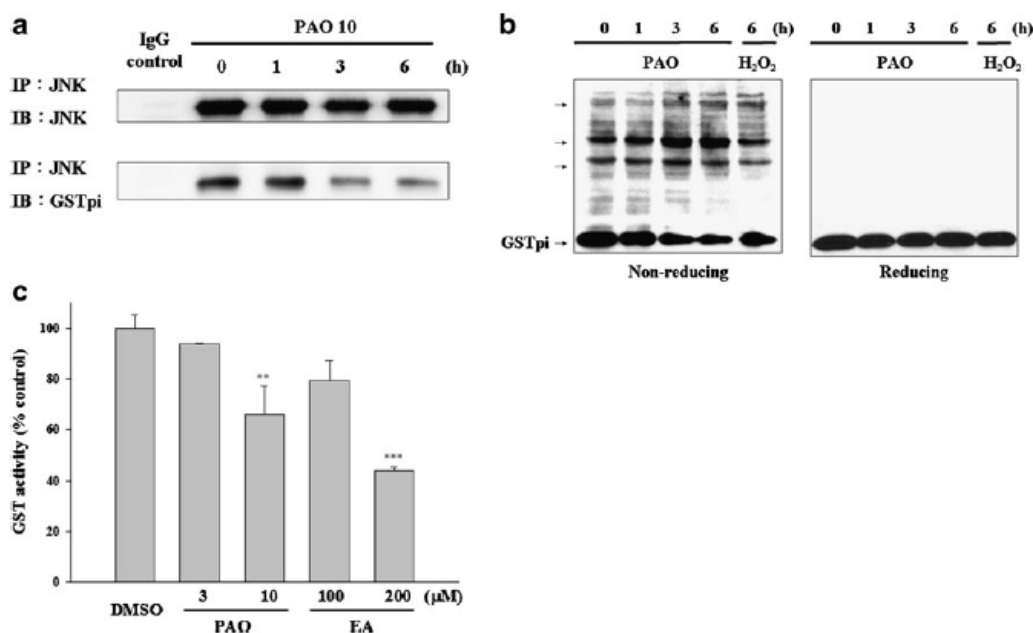
在藥理機制研究上，本研究團隊釐清 WYC-02(protoapigenone)與 apigenin(如下圖)兩種結構在抗癌機制上的差異，藉此研究 WYC-02 結構 B 環上的重要性。



透過研究我們發現，雖然 apigenin 同 protoapigenone 皆可誘導癌細胞死亡，但是所進行之機制有顯著差異。依先前研究，WYC-02 為一種經 JNK 活化依賴型之抗癌成分，然而在 apigenin 卻非經由此路徑，結果如下圖所示，PAO 即 protoapigenone，AP 則為 apigenin。

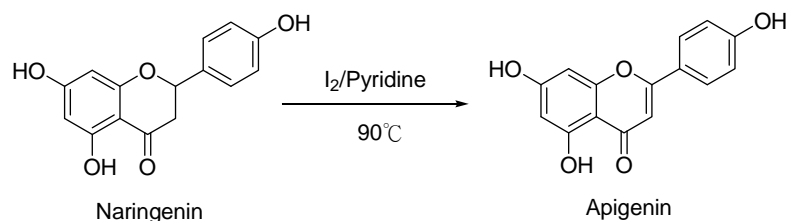


此外，進一步探討 WYC-02 引起 JNK 活化之機制更發現，WYC-02 與一種抗藥性相關之蛋白 GST pi 的抑制有明顯關係。一般而言，GSTpi 可結合 JNK 蛋白使 JNK 處於不活化態，然而當 GST pi 被抑制時，JNK 會顯著磷酸化並誘導細胞自我凋亡。對於此 WYC-02 可能具有成為 GST 抑制劑之潛力，對於未來衍生抑制抗藥性化療藥劑研究可做為一種策略性指標。

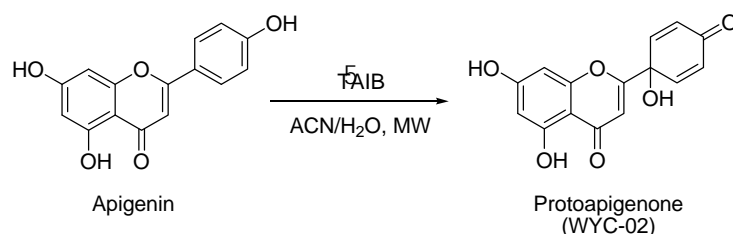


5. 結果與討論

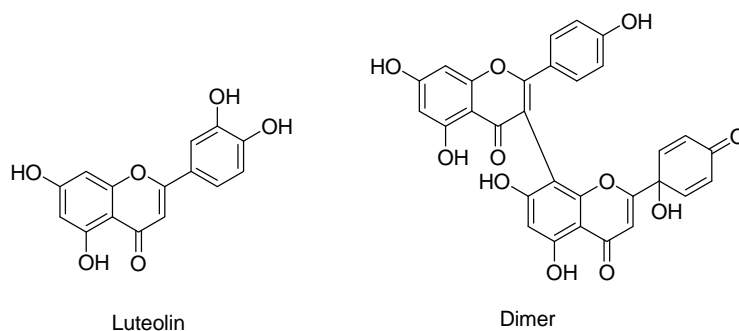
在嘗試不同的微波反應條件後，我們發現在 70°C, 1 min, 500 W 的情況下不僅對於帶有保護基的原料(7-MOM-Apigenin)有效，甚至可直接應用於沒有保護基的天然物 Apigenin。這個意外的結果說明了 WYC-02 的合成路徑將能由原本的六步大大的縮短，不僅省下的大量的合成時間，也節省了相當多的實驗經費。但由於 Commercial 的 Apigenin 價格仍然十分昂貴，大量購買仍是不明智的方法。然而我們又意外的發現，Naringenin 這個與 Apigenin 結構十分相似的天然物不僅也可由 Commercial 獲得，價格也比 Apigenin 便宜甚多。而在 I₂/Pyridine 的條件下，Naringenin 可以經由相當高的產率(95%)合成 Apigenin：



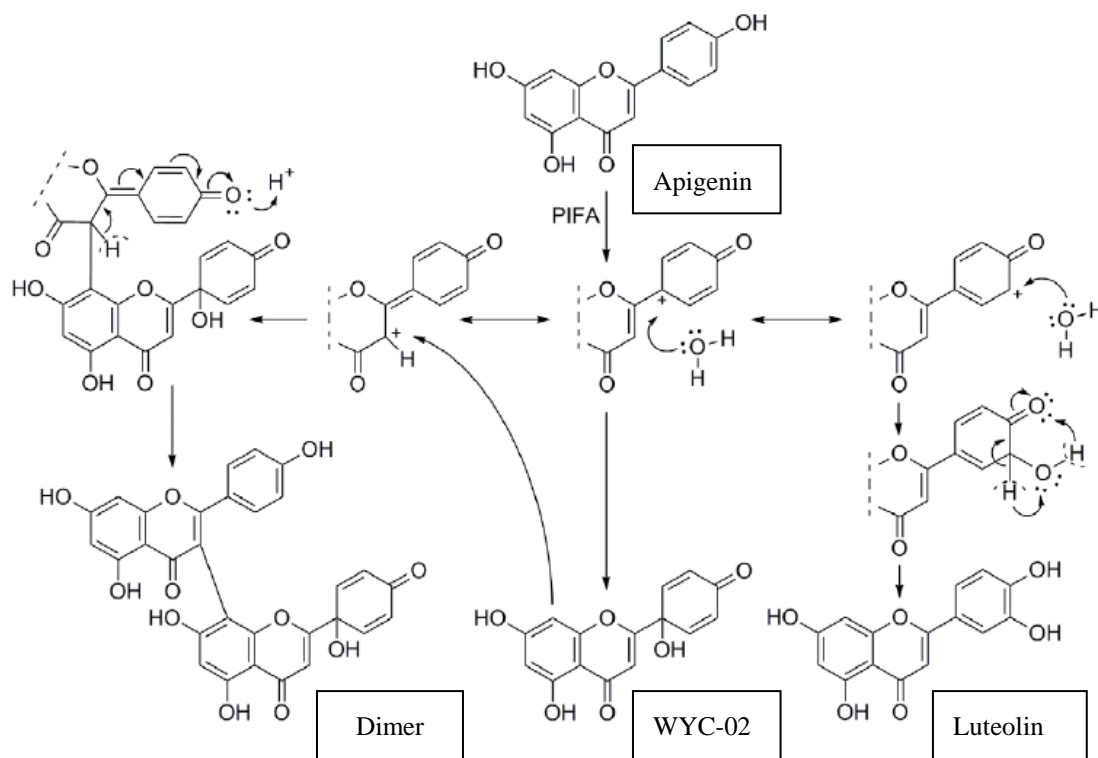
接著 Apigenin 便可在 70°C, 1 min, 500 W 的微波條件下進行高價碘氧化，反應時間只需 3 分鐘，產率約為 30%，較先前的 20% 略為提高：



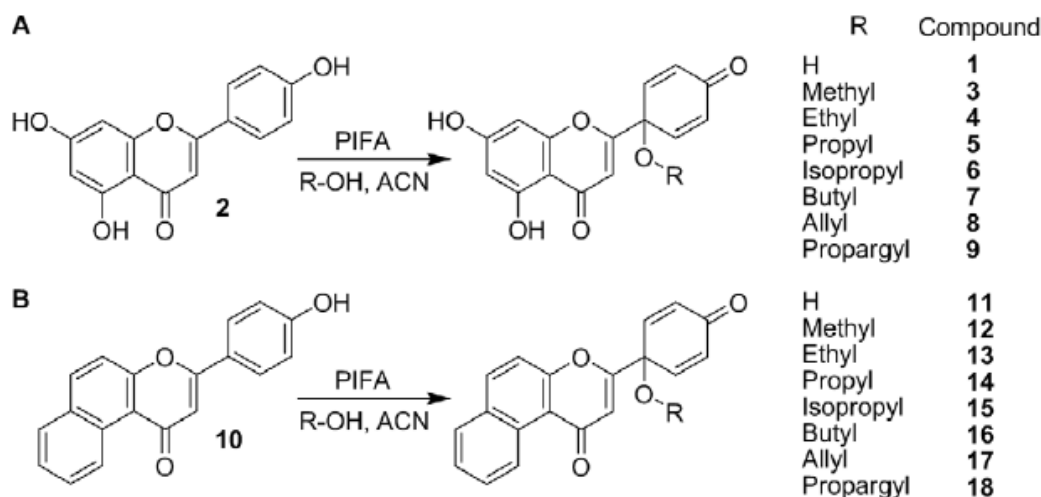
經由此新的合成路徑所得到的總產率為 28.5%，遠優於原本合成方法的 3%，實為新藥開發原料供應上之一大突破。值得一提的是我們發現提高溶媒的量(1 mg 原料/1 mL 溶媒)也有助於產率的提高，更說明了溶解度果然是造成產率低下的原因。高價碘氧化也是一種自由基反應，在溶媒量少的情況下，會有許多副反應發生，最常見的就是造成產物與產物或原料間形成 oligomer。在我們的反應裡，除了分離出副產物 Luteolin 外，也分離出了一個 Apigenin 與 WYC-02 結合的 Dimer，結構如下：



我們推測 了一個
可能的機轉，造成了這些副產物的產生，圖示如下：



這個新合成方法除了可用於 WYC-02 的合成外，也可應用於各種不同的衍生物合成，僅僅只需將原本反應溶媒中的水更換成其它醇類即可：



而以上各衍生物的初步活體外細胞毒殺篩選實驗的結果如下，其中帶有正丁基取代的化合物 7 具有相當不錯的活性，或許是另外一個有潛力的先導化合物：

| Compound | IC ₅₀ (μM) | | | | | |
|----------------|-----------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------|---|
| | HepG2 | Hep3B | Ca9-22 | A549 | MCF-7 | MDA-MB-231 |
| 1 | 3.07 (2.83–3.34) | 1.21 (1.19–1.24) | 0.78 (0.49–1.24) | 11.29 (10.07–12.65) | 1.70 (1.58–1.82) | 1.35 (1.17–1.55) |
| 1 ^a | ~19.73 | >36 | 16.89 (14.58–19.57) | >36 | >36 | ~18.38 |
| 3 | 8.99 (6.12–13.21) | 3.36 (3.19–3.54) | 2.02 (1.64–2.49) | 21.78 (20.41–23.24) | 6.76 (6.07–7.53) | 2.82 (2.61–3.04) |
| 4 | 8.27 (8.03–8.51) | 1.73 (1.68–1.78) | 1.00 (0.81–1.24) | 13.45 (12.01–15.07) | 3.15 (2.23–4.45) | 1.57 (1.45–1.71) |
| 5 | ~6.90 | 1.66 (1.65–1.68) | 0.81 (0.80–0.82) | 12.39 (11.04–13.91) | 2.36 (2.06–2.69) | 1.26 (1.04–1.53) |
| 6 | ~19.70 | 3.59 (3.08–4.19) | 1.80 (0.89–3.65) | 20.06 (16.22–24.80) | 11.43 (10.81–12.09) | 2.30 (2.06–2.56) |
| 7 | 8.78 (8.10–9.51) | 0.82^(*) (0.80–0.83) | ~0.70 | 10.76 (9.25–12.51) | 1.38^(*) (1.32–1.44) | 0.62^(***) (0.47–0.81) |
| 8 | 7.92 (7.74–8.10) | 1.61 (1.54–1.67) | 0.93 (0.88–0.98) | 17.02 (16.14–17.94) | 2.47 (2.26–2.70) | 1.53 (1.41–1.66) |
| 9 | ~7.81 | 1.20 (1.19–1.21) | 0.89 (0.83–0.96) | 20.35 (17.33–23.91) | 2.32 (2.14–2.54) | 1.75 (1.58–1.93) |
| 11 | 1.06 (1.04–1.08) | 0.25 (0.20–0.30) | 0.23 (0.16–0.33) | 2.19 (2.03–2.37) | ~0.61 | 0.43 (0.41–0.45) |
| 12 | 19.48 (17.02–22.30) | 0.98 (0.90–1.06) | 0.82 (0.73–0.92) | 23.17 (20.91–25.68) | 2.03 (1.78–2.32) | 1.32 (1.18–1.46) |
| 13 | 9.96 (8.64–11.49) | 0.85 (0.83–0.86) | 1.03 (0.94–1.21) | 17.88 (15.26–20.95) | 3.45 (3.10–3.83) | 1.68 (1.55–1.81) |
| 14 | 10.53 (8.68–12.77) | 0.88 (0.85–0.91) | 0.79 (0.77–0.81) | 21.72 (16.81–28.07) | 2.92 (2.49–3.44) | 1.46 (1.34–1.59) |
| 15 | 19.21 (17.00–21.71) | 2.48 (1.98–3.11) | 2.18 (1.73–2.73) | 20.66 (18.00–23.72) | 2.33 (2.10–2.59) | 2.97 (2.66–3.31) |
| 16 | 7.96 (7.85–8.06) | 0.94 (0.85–1.03) | 1.01 (0.89–1.15) | 15.66 (14.90–16.45) | 3.05 (2.50–3.72) | 1.70 (1.56–1.84) |
| 17 | 9.43 (9.32–9.55) | 0.85 (0.81–0.90) | 0.83 (0.81–0.86) | 15.38 (14.00–16.90) | 2.28 (2.14–2.43) | 1.46 (1.37–1.56) |
| 18 | 8.14 (7.82–8.47) | 0.88 (0.73–1.05) | 0.86 (0.85–0.87) | 19.30 (17.10–21.79) | 2.24 (2.10–2.40) | 1.89 (1.68–2.12) |
| D | 0.83 (0.49–1.39) | 1.14 (0.78–1.69) | 0.60 (0.47–0.76) | ~1.86 | 1.24 (0.76–2.00) | ~1.73 |

Individual IC₅₀ values were compared to those of **1** (in case of **3–9**) or **11** (in case of **12–18**) by one way ANOVA and Dunnett's Multiple Comparison Test and by unpaired T-tests in case of compounds **7** and **1** (Hep3B and MCF7 only). Significantly stronger activities than that of the reference compound are only marked. n = 3; *, p < 0.05 by unpaired T-test, while variances were not significantly different; ***, p < 0.001 by ANOVA; ~: ambiguous fitting, very wide confidence intervals; D: doxorubicin.

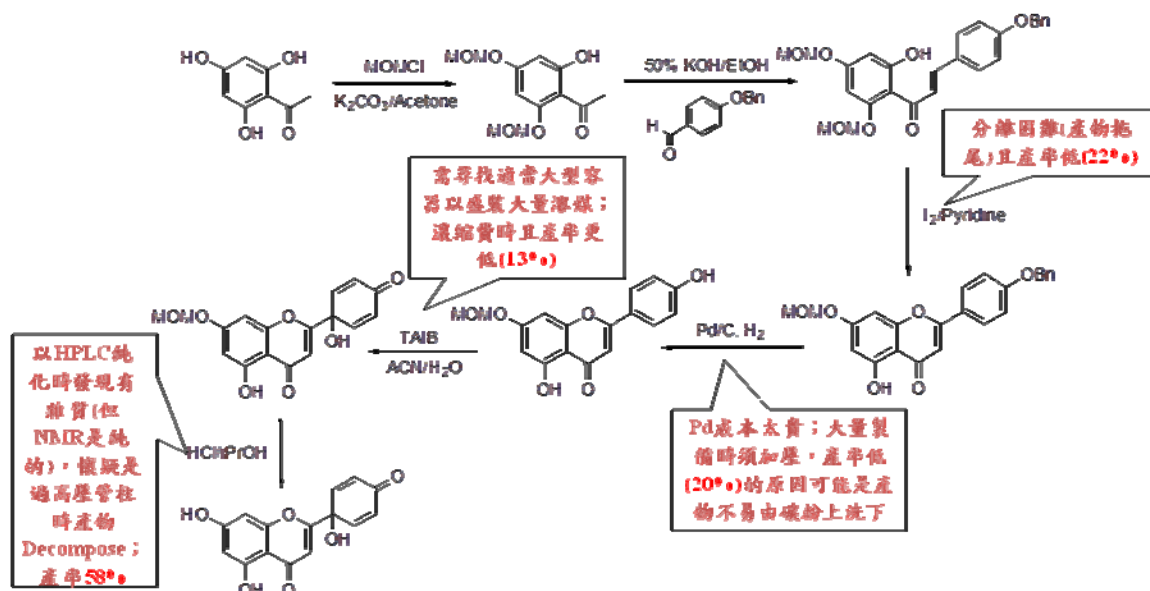
除了衍生物的合成外，我們也嘗試了 WYC-02 的放大製備。在相同反應條件下，我們將 800 mg、2 g、5 g 的 Apigenin 反應，分別得到 251 mg、546 mg、1.18 g 的 WYC-02，產率幾乎都維持在 20% 以上，可說十分穩定：

| Entry | Apigenin | WYC-02 | Yield(%) |
|-------|----------|--------|----------|
|-------|----------|--------|----------|

| | | | |
|---|--------|----------|-------|
| 1 | 800 mg | 251.3 mg | 29.6% |
| 2 | 2 g | 546.2 mg | 25.8% |
| 3 | 5 g | 1.18 g | 22.3% |

此一新方法雖能簡單又快速的將WYC-02合成，但是唯一的缺點便是在分離純化產物上，需使用大量昂貴的C18 gel才能有效的純化出產物，這在大量製備經費上的考量會是一大重點，因此如何減少花費或是如何使用不同的分離方法將能帶給此新方法相當大的助益。以上所有研究成果已投稿至Plos ONE期刊並已被接受。(Plos ONE, 2011, 6(8), 23922)

另外，先前在生技製藥橋接計畫辦公室的協助下，本研究團隊與桓宇化研製藥公司進行委外試驗合作，茲將放大實驗的結果與所遭遇之問題於下圖呈現。：



6. 結論與建議

委外試驗最後所得到的終產物 WYC-02 約 2 g，與原本預計的量出入甚大，除了原本高價碘反應產率低下的原因外，其它可能造成的因素應與放大反應時反應條件與原本實驗室規模的反應條件有所差異有關。經由以上圖示可知，若有適當的分離方法，由 Naringenin 半製備成 Apigenin 再經由微波合成 WYC-02 會是相當不錯的方法，對於 WYC-02 的新藥臨床前試驗的原料提供上將有實質上的助益。

二. 參考文獻

茲將四年來所有執行 WYC-02 國家型計畫相關之論文及專利發表如下：

WYC-02 相關論文發表：

1. Lin, A. S., Chang, F. R., Wu, C. C., Liaw, C. C., and Wu, Y. C.*, “New cytotoxic flavonoids from *Thelypteris torresiana*” , *Planta Med.*, 2005, 71, 867
2. Lin, A. S., Chang, F. R., Yen, H. F., Bjorkeborn, H., Norlen, P., and Wu, Y. C.*, “Novel flavonoids of *Thelypteris torresiana*.” , *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 2007, 55, 635
3. Lin, A. S., Nakagawa-Goto, K., Chang, F. R., Yu, D., Morris-Natschke, S. L., Wu, C. C., Chen, S. L., Wu, Y. C.*, and Lee, K. H., “First Total Synthesis of Protoapigenone and its Analogs as Potent Cytotoxic Agents” *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 3921-3927.
4. Chang, H. L., Wu, Y. C., Su, J. H., Yeh, Y. T., and Yuan, S. S., “Protoapigenone, a Novel Flavonoid, Induces Apoptosis in Human Prostate Cancer Cells through Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase and c-Jun NH2-Terminal Kinase 1/2” , *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008, 325, 84184
5. Chen, W.Y., Hsieh, Y.A., Tsai, C.I., Kang, Y.F., Chang, F.R., Wu, Y.C.*, Wu, C.C.*, “Protoapigenone, a natural derivative of apigenin, induces mitogen-activated protein kinase-dependent apoptosis in human breast cancer cells associated with induction of oxidative stress and inhibition of glutathione S-transferase π ” *Invest. New Drugs*. 2010, *In press*.
6. Chang, H. L., Su, J. H., Yeh, Y. T., Lee, Y. C., Chen, H. M., Wu, Y. C.*, and Yuan, S. S.*, “Protoapigenone, a novel flavonoid, inhibits ovarian cancer cell growth in vitro and in vivo” , *Cancer Lett*, 2008, 267, 85
7. Chiu, C. C., Chang, H. W., Chuang, D. W., Chang, F. R., Chang, Y. C., Cheng, Y. S., Tsai, M. T., Chen, W. Y., Lee, S. S., Wang, C. K., Chen, J. Y., Wang, H. M., Chen, C. C., Liu, Y. C., and Wu, Y. C.*, “Fern plant-derived protoapigenone leads to DNA damage, apoptosis, and G(2)/M arrest in lung cancer cell line H1299” , *DNA Cell Biol.*, 2009, 28, 501-506
8. Hunyadi A., Chuang D. W., Danko B., Chiang M. Y., Lee C. L., Wang H. C., Wu C. C., Chang F. R.*, Wu Y. C.*, “Direct semi-synthesis of the anticancer lead-drug protoapigenone from apigenin, and synthesis of further new cytotoxic protoflavone derivatives.”, *Plos ONE*, 2011, 6(8), 23922

WYC-0209 相關論文發表：

9. Chen, H.M., Chang, F.R., Hsieh, Y.C., Cheng, Y.J., Hsieh, K.C., Tsai, L.M., Lin, A.S., Wu, Y.C.*, Yuan, S.S.*, “A novel synthetic protoapigenone analogue, WYC02-9, induces DNA damage and apoptosis in DU145 prostate cancer cells through generation of reactive oxygen species”, *Free Radic. Biol. Med.*, 2011, 50(9), 1151

專利部分：

用於毒殺癌症細胞的組合物及其製備方法

| 核准國家 | 專利類型 | 證書號碼 | 專利迄期 |
|---------------|------|-----------------|--------------------|
| 中華民國 | 發明 | I321052 | 99.3.1~114.11.7 |
| 美國 | 發明 | US 7,550,160 B2 | 98.6.23~115.6.19 |
| 美國 (分割案 1) | 發明 | US 7,670,630 B2 | 99.3.2~118.5.13 |
| 美國 (分割案 2) | 發明 | US 7,785,639 B2 | 99.08.31~118.11.16 |
| 申請國別 | 專利類型 | 申請號 | |
| 美國 (分割案 3) | 發明 | 12/618,946 | |

用於毒殺癌症細胞的組合物及其合成方法

| 核准國家 | 專利類型 | 證書號碼 | 專利迄期 |
|------|------|---|----------------|
| 中華民國 | 發明 | I324062 | 99.5.1~116.4.9 |
| 申請國別 | 專利類型 | 申請號 | |
| 美國 | 發明 | 20090054516 99.9.6 核准通知，繳年費後才得到專利號及專利迄期 | |
| 澳洲 | 發明 | 同上 | |
| 日本 | 發明 | 2008-101826 | |
| 韓國 | 發明 | 10-2008-0031721 | |
| 歐盟 | 發明 | EP 08006865.3 | |

三. 計畫成果自評

整體而言，本研究團隊認為 WYC-02 國家型計畫的研究內容具有十足的學術及商業價值。第一，WYC-02 及其衍生物為結構新穎之化合物，在化

學合成研究上便可有相當不錯的發表，進而其抗癌活性良好，機轉特殊，更是藥理研究的熱門話題，因此 WYC-02 於學術研究上的價值無庸置疑。第二，WYC-02 曾獲選參與「2010 年生技醫藥技術服務聯盟發表會」，發表題目為「創新抗癌新藥 WYC02」，與會廠商代表反應熱烈，共有四廠商、一創投公司與本實驗室接洽，進行一對一會談。根據資料統計，在 2007 年人口數前四多的國家裡，印度、美國及大陸因罹患卵巢癌而致死的人數多達一萬五千人，在歐洲更有三萬人之多；而前列腺癌更是全球癌症普遍度第三高，美國男性罹患率第二高的疾病。在 2006 年就新增大約 23 萬罹癌患者，而且造成二萬七千多位病患死亡。由此可知，其治療藥物市場之大，光是 2006 年全球產值就有 300 億美元，並以每年 5% 的成長率擴增。現今治療前列腺癌的市場主體雖著重於激素相關藥物，但化學合成藥物仍有一定之市場。目前前列腺癌化學合成藥物多以紫杉醇為主，但其專利有效期已過，導致市價與利潤大幅下滑。以技術層面而言，相對於紫杉醇，WYC-02 的製造能大幅減少生產成本，並估計可在進入前列腺癌市場初期分享到紫杉醇一部份產值。基於此前提，我們相信 WYC-02 及其衍生物之發展潛力無可限量，目前本研究團隊在其相關研究上仍有許多新發現，研究成果也將陸續於新一期的“生技醫藥國家型計畫”中發表，未來是否能推向臨床值得我們樂觀期待。

行政院國家科學委員會補助國內專家學者出席國際學術會議報告

99 年 10 月 14 日

附件三

| | | | |
|--|---|--------------|----------------------------|
| 報告人姓名 | 吳永昌 | 服務機構及職稱 | 中國醫藥大學 中西醫結合研究所 教授講座 |
| 時間 會議地點 | 2010/08/22-2010/08/26 美國 波士頓 | 本會核定 補助文號 | NSC 99-2323-B-039-002 |
| 會議名稱 | (中文) 第二百四十屆美國化學年會 (英文) The 240 th American Chemical Society National Meeting & Exposition | | |
| 發表論文題目 | (中文) 台灣蔗糖萃取物之化學成分與生物活性之研究 (英文) Chemical constituents and biological activity of Taiwanese sugar cane extract | | |
| <p>報告內容應包括下列各項：</p> <p>一、參加會議經過</p> <p>二、與會心得</p> <p>三、考察參觀活動(無是項活動者省略)</p> <p>四、建議</p> <p>五、攜回資料名稱及內容</p> <p>六、其他</p> | | | |

一、參加會議經過

在此感謝在國科會的資助下，此行能參與本屆在美國波士頓舉辦的美國化學年會。此次盛大的美國化學年會紀念會議同行本校郭曜豪教授、簡世昌助理教授與黃惠祺助理教授與中山大學海洋資源學系許志宏教授出席會議。本次會議主辦人是 ACS (American Chemical Society) 主席 Joseph S. Francisco 博士，美國化學年會是一年一度融合各方領域人才聚集的世界型會議，與會學者與人員超過一萬多名，超過三百多場演講且內容含蓋有機、無機、分析、生物化學、農業及食物化學等領域。此次為期五天(八月二十二日至八月二十六日)的會議，我們主要焦點在農業及食物化學部分，早上演講廳共分有三個 section (A,B,C)，分別為學生研究研討會、天然藥物預防疾病及其化合物分離純化及鑑定，最後為一般發表文獻演講，探討天然物藥理活性成分之機轉路徑或有效成分之純化及鑑定。第一天下午的演講亦分為三個 section，Section A 是青年科學家獎研討會、Section B 為探討天然物之對預防及對抗疾病之體外試驗模式，第一場印象深刻的是由 F. Pellati

發表的由紫椎花 *E. pallida* 之成分 polyacetylenes 及 polyenes 之分離純化、結構鑑定、合成及細胞毒殺活性探討、Section C 為一般發表文獻演講。

二、與會心得

此次會議內容除一般化學領域之外，對於中草藥的研究更是精彩萬分，不論是植物藥分離純化及結構鑑定技術。對於中草藥與食物化學之成分與藥理研究更精湛。透過本次與會，可以實地感受到世界各國學者在研究上的態度與想法，同時也感受到中草藥研究日益蓬勃的盛況。

此外亦參觀了在會場海報展區陳列許多本次與會學者發表期刊及研究海報，眾多研究主題或是研究內容讓個人充分了解現在學術上各國家發展的進度及成果，本國學術成就並不會落後於其他國家甚至已有超前之勢，會場中各國家的學者專家皆熱烈討論交換彼此研究心得及分享研究經驗，彼此吸收彼此研究經驗、教學相長增加其他相關領域知識學習機會，希望可以使日後的研究可以有更進一步的發展及更棒的計畫提出。目前新藥發展中，西藥合成已經趨於飽和且西藥成分有可能的毒性問題，往往無法通過毒理試驗，所以從中草藥中探討其成分對人類疾病有貢獻的化合物是目前最快的捷徑，神農本草經中記載、歸納上品藥即是無毒可長服用的藥物，除了從中草藥中研究有效成分也可以盡可能先行避開在新藥開發中的毒性問題。

並且藉由此次出席國際會議的機會，讓自己的研究成果可以公開，並接受各國學者挑戰及交流。並且可以比較各國研究的水平，在學術交流之餘，也深刻體會到在地人文及難得接觸的文化。同時也深深感受到，現在很多國家已經開始對天然物的應用及研究越來越重視和普及，他們對天然中草藥的科學化推廣及學術研究也很快的发展中，由此可見，中草藥的研究是當今世上熱門的方向，因此，我們要更加倍思考如何將中草藥研究發揚光大，甚至發展成食品或藥品上市，讓實驗室學理可以真正學以致用，成果可以真正嘉惠人類。總而言之，經由本次國際會議的機會，著實擴展我的研究方針及審思充許多議題，對未來研究方向具有非常的意義。

三、考察參觀活動(無是項活動者省略)

四、建議

五、攜回資料名稱及內容

1. The 240th American Chemical Society National Meeting & Exposition，內容包含有會議議表 Y04

程及和海報論文的主題。

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2011/10/17

| | |
|-----------|---|
| 國科會補助計畫 | 計畫名稱: WYC-01 與WYC-02 新藥前臨床開發研究 |
| | 計畫主持人: 吳永昌 |
| | 計畫編號: 99-2323-B-039-002- 學門領域: 製藥與生物技術國家型計畫 |
| 無研發成果推廣資料 | |

99 年度專題研究計畫研究成果彙整表

| 計畫主持人：吳永昌 | | 計畫編號：99-2323-B-039-002- | | | | | |
|--------------------------------|-------------|-------------------------|-----------------|------------|------|-------------------------------------|-----|
| 計畫名稱：WYC-01 與 WYC-02 新藥前臨床開發研究 | | | | | | | |
| 成果項目 | | 量化 | | | 單位 | 備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等） | |
| | | 實際已達成數（被接受或已發表） | 預期總達成數（含實際已達成數） | 本計畫實際貢獻百分比 | | | |
| 國內 | 論文著作 | 期刊論文 | 0 | 0 | 100% | 篇 | |
| | | 研究報告/技術報告 | 0 | 0 | 100% | | |
| | | 研討會論文 | 0 | 0 | 100% | | |
| | | 專書 | 0 | 0 | 100% | | |
| | 專利 | 申請中件數 | 0 | 0 | 100% | 件 | |
| | | 已獲得件數 | 3 | 0 | 100% | | |
| | 技術移轉 | 件數 | 0 | 0 | 100% | 件 | |
| | | 權利金 | 0 | 0 | 100% | 千元 | |
| | 參與計畫人力（本國籍） | 碩士生 | 0 | 0 | 100% | 人次 | |
| | | 博士生 | 2 | 0 | 100% | | |
| | | 博士後研究員 | 0 | 0 | 100% | | |
| | | 專任助理 | 0 | 0 | 100% | | |
| 國外 | 論文著作 | 期刊論文 | 2 | 0 | 100% | 篇 | |
| | | 研究報告/技術報告 | 0 | 0 | 100% | | |
| | | 研討會論文 | 0 | 0 | 100% | | |
| | | 專書 | 0 | 0 | 100% | | 章/本 |
| | 專利 | 申請中件數 | 0 | 0 | 100% | 件 | |
| | | 已獲得件數 | 4 | 0 | 100% | | |
| | 技術移轉 | 件數 | 0 | 0 | 100% | 件 | |
| | | 權利金 | 0 | 0 | 100% | 千元 | |
| | 參與計畫人力（外國籍） | 碩士生 | 0 | 0 | 100% | 人次 | |
| | | 博士生 | 0 | 0 | 100% | | |
| | | 博士後研究員 | 0 | 0 | 100% | | |
| | | 專任助理 | 0 | 0 | 100% | | |

| | |
|--|----------|
| <p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p> | <p>無</p> |
|--|----------|

| | 成果項目 | 量化 | 名稱或內容性質簡述 |
|---|-----------------|----|-----------|
| 科 教 處 計 畫 加 填 項 目 | 測驗工具(含質性與量性) | 0 | |
| | 課程/模組 | 0 | |
| | 電腦及網路系統或工具 | 0 | |
| | 教材 | 0 | |
| | 舉辦之活動/競賽 | 0 | |
| | 研討會/工作坊 | 0 | |
| | 電子報、網站 | 0 | |
| | 計畫成果推廣之參與(閱聽)人數 | 0 | |

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

本計畫執行 WYC-01 與 WYC-02 於抗癌研究，已獲得美國專利四件『專利號：US 7, 223, 792, US 7, 550, 160, US 7, 670, 630, US 7, 785, 639』，台灣專利三件『專利號：I247009, I321052, I324062』，相關專利申請案陸續申請中。且 WYC-02 之合成製備法具突破本實驗室 2007 年發表於 Journal of Medicinal Chemistry 之合成途徑，開法出高產量之合成法，其成果於 2011 年八月發表於國際頂尖期刊 PLoSOne (2011, 6, e23922)，藥理研究方面，本實驗室發現 WYC-02 之新藥理機制，成果發表於 Investigational New Drugs (2011, 29, 1347-1359)。

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

學術成就面：本計畫之執行目標乃開發台灣植物藥之先導抗癌成分 WYC-01 與 WYC-02，在學術成就方面本計畫之執行成功開發出 protoapigenone(WYC-02)的半合成法，並探討其相關衍生物之結構與活性關係，對未來研究黃酮類成分之研究相當重要。此外在藥理學研究上承接先前 WYC-02 對於 MAPK 之影響，進一步探討其先導結構 apigenin 與 WYC-02 在藥理機制上之差異，發現 WYC-02 可影響 GST pi 蛋白之活性。因 GST pi 與許多抗癌藥物抗藥性有關故此發現對於後續研究化療抗性相當重要。

技術創新：WYC-02 之研究為全球獨步之創新研發，合成上已成功建構出全合成與半合成法，且廠商已可成功製造合成，藥物開發上已進入試量產階段，且技術上已有專利保護。

社會影響：自古以來植物藥廣泛使用於許多疾病，然而至今仍缺發台灣本土植物藥開發，透過此計畫之執行可讓社會大眾了解到保育自然資源之價值與了解到植物藥之開發經驗。