

出國報告(出國類別：國際學術會議)

第 232 屆美國化學年會 藥物化學 研討會報告

服務機構：國立中國醫藥研究所

姓名職稱：楊禮明 副研究員

出國地點：美國 舊金山

出國期間：95 年 9 月 9 - 15 日

報告日期：95 年 12 月 14 日

摘要

第232屆美國化學年會(232nd. American Chemical Society National Meeting & Exposition)於95年9月10至14日在San Francisco, Moscone convention center會議中心舉辦，此美國化學總會規模龐大，據大會統計，來自世界各地參與會議人數超過一萬五千六百多人，齊聚於美國舊金山，共有近一萬篇學術論文分別發表於32組不同化學領域，提供全世界化學家們一個溝通互相觀摩學習最好的機會，會議籌備頗為週延詳盡，有規模的組織與現代化，使大會不但顯得蓬勃人氣旺盛，熱鬧非凡，同時也給對跨組內容感興趣參與者很多方便。

筆者為美國化學會會員，帶著這幾年在國立中國醫藥研究所的研究成果以壁報發表的方式參與會議。與會期間，筆者主要參加藥物化學組，並發表研究成果一篇壁報“Synthesis and biological evaluation of phenylazo benzenesulfonamides as selective COX-2 inhibitors”謹將出國期間重要的心得及新知，與不少精彩演講及壁報簡述如後。

目次

一、前言與目的.....	4
二、會議過程.....	4
三、與會心得.....	7
四、建議.....	8

一、前言與目的:

第 232 屆美國化學年會(232nd. American Chemical Society National Meeting & Exposition)於 9/10-14/ 2006 在 San Francisco, Moscone convention center 會議中心舉辦，此美國化學總會規模龐大，據大會統計，來自世界各地參與會議人數超過一萬五千六百多人，齊聚於舊金山，共有近一萬篇學術論文分別發表於 32 組不同化學領域，提供全世界化學家們一個溝通互相觀摩學習最好的機會，會議籌備頗為週延詳盡，有規模的組織與現代化，使大會不但顯得蓬勃人氣旺盛，熱鬧非凡，同時也給對跨組內容感興趣參與者很多方便。另多於三百家公司或廠商提供超過五百多個攤位，展示內容包括最新科學研究儀器、實驗室及安全上設備、圖書、化學結構資料庫、化學有關之分子模型、電腦軟、硬體、玻璃器材及耗材、化學試藥等琳瑯滿目，亦為展示會極吸引與會學者之目光。

筆者為美國化學會會員，帶著這幾年在國立中國醫藥研究所的研究成果以壁報發表的方式參與會議。此藥物化學研討會細分許多研究主題，包括演講與壁報，均以設計與合成新的藥物，並配合其不同藥理活性與結構關係間的探討而加以分門別類。與會期間，筆者主要參加藥物化學組，並發表研究成果一篇壁報

“Synthesis and biological evaluation of phenylazo benzenesulfonamides as selective COX-2 inhibitors” 除了為台灣藥化界爭取榮譽之外，亦瀏覽了一些與抗環氧化酶-2 相關的研究，以了解目前 COX-2 的研究進度本身亦收獲良多。謹將出國期間重要的心得及新知，與不少精彩演講及壁報簡述如後。

二、會議過程:

大會議程每天採二個主題同時於不同會場進行的方式舉行，每各個會場各有四至五個半天的口頭報告，此外每天晚上有將近四千篇不同領域的壁報論文張貼在 Moscone center 大會場，供與會學者利用晚上空檔時段前往閱覽。為能使發表壁報論文的學者或研究生有機會與其他學者們面對面討論他們的研究工作，大會安排一個時段作為“壁報論文討論時間”，而發表論文學者站在壁報旁邊，詳細解說討論與互換研究心得，其效果非常好。另看到很多國外高齡的學者，仔細的玲

聽演講認真抄寫作筆記及積極發問，其求知的精神令人敬佩與值得國人學習。

232nd. ACS 藥物化學研究獎，由 Pfizer 藥廠所提供之 2006 年 David W. Robertson 傑出之藥物化學獎由 University of Illinois, 化學系 Paul J. Hergenrother 教授榮獲，他的演講題目是：Novel compounds and novel protein targets for the treatment of Parkinson's disease。內容有關神經保護抑制 poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) 對巴金森疾病治療之小分子藥物的設計及其結構與抑制 PARG 活性關係評估，由於他在這個研究領域的卓著貢獻及國際聲譽，吸引了超過七、八百人參加這場演講。

由 Acenta Discovery 公司 Jia Zhou 發表”Development of nocaine/modafinil hybrid monoamine transporter inhibitors as superior antidepressants: From compound library establishment to in vivo evaluation” Modafinil (Provigil, Cephalon) 用來治療猝睡症(narcolepsy)，一個治療睡眠障礙的藥物，藉由阻斷對 monoamine transporters (DAT, SERT and NET) 再吸收，作用在身體中樞神經治療疲勞的創新方式，病患帶來改善生活品質的希望。因此設計 piperidine-based nocaine/modafinil hybrid ligands 衍生物以改善腦腫瘤病患的認知功能、心情和疲勞；被發現一般耐受良好、副作用發生率低。

此第 232 屆的美國化學年會熱門的藥物化學組研討會著重於所謂「癌症標靶治療」(Targeted cancer therapy) 是癌症治療的新方向，經由基礎研究了解腫瘤中，癌細胞與正常細胞間某些分子「標靶」(Targets) 的表現差異，運用抗體或小分子藥物等方式來有效阻斷癌細胞異常活化或過度表現之關鍵「標靶」相關路徑，達到治療的目的。由於對癌細胞具高度選擇性，對正常細胞影響較小，因此「癌症標靶治療」相較於傳統的化學治療，通常毒性較輕微。許多抗癌新藥包括各種癌細胞內訊號傳導的阻斷劑，如雨後春筍般一一湧現，屢次在癌症治療上建立嶄新的佳績，提供病人更為有效、方便且副作用更小的治療方式。小分子之抗癌藥物設計的演講分為二個主題：(1) Telomerase: an emerging target for the development of anticancer agents 及(2) Small molecule activators of apoptosis as anticancer agents。在 Telomerase 與抗癌藥物相關的研究中，北卡大學藥學院 Michael Jarstfer 教授發表”Telomerase inhibition: Overview and perturbation of assemblage” 端粒酶 (Telomerase) 是一種核糖核蛋白，最近的研究發現端粒酶的表現和細胞的不死及

癌病有密切關係，因為端粒酶可以維持端粒質的長度和染色體的穩定。由於大部份的癌細胞和正常的細胞相較之下會出現端粒酶的活性此研究探討一種可在真核細胞染色體末端加上 telomere 序列的酵素，端粒酶的表現度仍可強烈預期病患的癌病死亡機會。另 Geron Corporation 的 Sergei Gryaznov 博士發表”Human telomerase template antagonists as potential anticancer agents”。

TargeGen 公司 Joel Renick 及 Ved P. Pathak 博士分別發表”A new binding mode for inhibitors in Src reminiscent of Gleevec in Abl”及”Validation of novel binding interaction for tyrosine kinases via crystal structures of low nM Src inhibitors: Implications for structure based drug design” 採以 Canonical binding 模式來評估對癌細胞受體 ATP 有競爭性之 c-Src 抑止劑，而建立 PD173955, AP23464, dasatinib 等有效藥物其化學結構與受體間的立體關係，發現 c-Src 活化部位置位於嫌水區域而與 Glu310 以氫鍵方式相結合。

日本 Astellas 藥廠 Kiyohiro Samizu 博士發表 ” Synthesis and biological evaluation of (3Z)-3-quinolin-2(1H)-ylidene-1,3- dihydro-2H-indol-2-one derivatives as novel vascular endothelial growth factor-2 tyrosine kinase inhibitors” 發現阻止癌細胞血管新生(Angiogenesis)藥物 YM359445，屬於 VEGFR2 抑制之新藥理作用於 tyrosine kinase。

Chemical Diversity 公司的 Kiselyov AS 博士發表” Angiogenesis: Using focused diversity to develop specific inhibitors of VEGFR-2 with in vivo activity” 研究中報導合成[(pyridine-4-yl)ethyl]pyridine 系列衍生物，並藉由直接競爭癌細胞之 ATP 接受體，有效抑制血管內皮生長因子受體-2(VEGFR-2)，於治療癌症與阻止血管新生(Angiogenesis)藥物上具研發潛能。

由必治妥施貴寶藥廠 Jagabandhu Das 博士發表 “2-Aminothiazole: A novel template for the discovery of Dasatinib (BMS-354825), a pan Src-Abl kinase inhibitor” 是針對慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML) 第二代 Abelson tyrosine kinase (Abl)標靶治療藥物 Dasatinib 的研發，能夠改善 imatinib (Gleevec, Novartis))之 resistance 或抗藥耐受性，及嚴重的鬱血性心臟衰竭(CHF) 等副作用。由新的 c-Src family kinases 抑制劑 2-Aminothiazole 為先導藥物，來設計合成一系列含 2-(aminopyrimidinyl)thazole-5-carboxamides 衍生物，對 CML

活性評估以 K562 xenograft model 篩選，其中 Dasatinib (BMS-354825)藥物對 Src family 及 Bcr-Abl 蛋白酪氨酸激酶抑制劑活性。該藥於 2006 年 6 月已經 FDA 通過為新的 tyrosine kinase inhibitor 用來治療 CML。另由瑞士 Novartis 藥廠 Paul W Manley 發表” New kinase inhibitors for the treatment of hematological malignancies and gastrointestinal stromal tumors”另一抑制腫瘤生長新的多激酶抑制劑(Multi-kinase inhibitor) Nilotinib (AMN107)，針對癌細胞之 PDGFR 活性經由 c-kit kinase 有效抑制，用於 CML、嗜伊紅血球過多症(HES)、及腸胃道基質瘤 (GISTs)治療上尤其對 imatinib 產生 resistant 時有效藥物，屬於標靶治療新的藥物研發。

美國雅培藥廠 Yujia Dai 發表” ABT-869, an orally active multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor”於抗癌上屬於新的 tyrosine kinase(酪氨酸激酶)抑制藥物，ABT-869 含 3-aminoindazole 骨架對激酶產生抑制，配合 N,N'-diaryl urea 在 C-4 位置上結構所組合成一系列 RTK 抑制劑，對癌細胞上 VEGFR 及 PDGFR families 之 RTK 有效抑制，目前尚屬於 phase I clinical trial 中。

三、與會心得:

將來新藥開發的模式，基因體與抗癌之標靶治療藥物的設計與研發將是未來各國在生技產業決勝負的主戰場，臺灣若不想在這場競賽中缺席，應立即確定研究方向與重點，將目前優秀的藥化人才及有限的資源用在抗癌藥物的研究領域上。

研討會有自世界各國的學者和專家，當然美國則是參加人數最多，每一個會場都幾乎坐滿了前來與會的學者和研究人員，也有廠官學界及一些大學部學生及研究所學生來聽講，顯示其學術風氣十分的蓬勃洽躍。每天晚上壁報論文展示期間經常可以看到佇足覽閱的年輕學子，不時作筆記，來吸取即將投稿或已被接受一流雜誌(如 J. Am. Chem. Soc.; J. Med. Chem.; J. Bio. Chem.; Angew. Chem.; Bioorg. Med. Chem. …等等)各研究的精華文章，這是很值得我們效法的學習精神。此外，美國學者人數相當多，在每一個主要領域都有相當多的學者及研究人員孜孜矻矻地從事研究，人員充足，設備及環境十分良好，每一個研究群都有受過良好而且完整訓練的科學研究人才。筆者發現不祇是有名望的大學(如哈佛、北卡、

德州、支加哥、南加大學等等)或藥廠(如 Merck, Abbott, Bristol-Myers, Pfizer, Schering-Plough, Hoffmann-Roche 等等研究機構有好的研究群,最近一些州立大學和私立大學的研究水準也相當的好,甚至在某些領域已凌駕一些著名的大學。

ACS 研討會規模龐大、籌備完善,場地設備,交通住宿各方面規劃很周全。論文摘要 CD 版(美金 50 元),開會討論亦極熱烈,可謂盛況空前。參與大會之個人名牌設計,方便與會一萬五千多名學者經名牌掃瞄即可獲得任一展示攤位所寄贈詳細資料與目錄。大會歷時長達五天之久,與會者均能更深一步瞭解到藥化精專領域之發展現況與當今技術,內容精彩豐富,令人有目接不暇之感,獲益良多,對教學及研究均有莫大助益,且得與相關研究的多位前輩相識,彼此交換意見,或引起對個人研究工作的注意,故收穫滿籬筐,實不虛此行,令人對此國際級學術會議留下極深刻美好的印象。

對於此次有機會能代表國立中國醫藥研究所出席國際性藥物化學研討會,並與各國學者專家進行交流並吸收新知,筆者要對教育部資助參加此盛會及本所推薦與支持,謹致謝忱。會議過程中,每位專家學者均將其近年來內容精闢的研究成果分享給與會學者並進行熱烈的討論,提供寶貴的經驗給大家,有效地提昇我國的藥化研究水準,值得繼續大力推動,實為一次成果豐碩的學術之旅。從大方向來看,各個領域的研究人員,似乎都已體會到不同背景的研究人員不該再關起門來做“自己認為”該做的研究與判斷。這次美國化學年會籌辦之藥物化學研討會,即為一次很好的例子,從實質上與象徵的形式上,本次研討會在整個的藥物化學研究發展上將會有其歷史的地位。

四、建議:

值得注意,這次中國大陸及日本、南韓等就派出不少學者來參加。無論文章發表或學術表現,他們對生物科技及學術研究特別重視。反觀台灣來參加這次藥物化學研討會非常的少,只有二位學者與會,包括了筆者以及台北醫學大學藥學院藥物化學所林淑娟副教授而已。希望教育部能多提供機會給學者參加類似此種國際性學術研討會,並提高最基本的經費補助,贊助研究學者出國開會,提升國內藥學研究風氣及國際知名度,又可宣揚專業科技與發展,值得鼓勵。