

# 小分子藥物

## 吡唑類化合物/ Pyrazole compounds

發明人：夏克山、張竣評、趙宇生

中央大麻素 1(Central cannabinoid 1,CB1)受體係表現於大腦中，其功能會影響許多神經或心理的活動，周邊 CB1 受體拮抗劑為用於治療許多疾病的潛力藥物，如肥胖、體重過重、非酒精性脂肪肝疾病、第二型糖尿病、腎病、腎間質纖維化、骨質疏鬆症、以及關節炎。

本發明開發之周邊 CB1 大麻受體拮抗藥物吡唑類化合物(Pyrazole compounds)，可抗肥胖、抗糖尿病二型(type 2 diabetes)及抗脂肪肝症，解決目前相當嚴重之肥胖流行病及代謝症候群。

此系列最佳化合物與周邊 CB1 受體結合強度已達  $K_i = 0.53 \text{ nM}$  且腦中殘留量低至儀器所能測試極限，可避免作用於腦中 CB1 受體所引發之副作用。

專利狀態：AU2012316331、CA2818944、CN103459383、HK1187610、MOJ002325、EP2632919(註冊法國、德國、義大利、荷蘭、西班牙、瑞典、英國)、IN299680、JP5872591、KR101586714、RU2600983、TWI472514、US8962845、ZA201303800

## 雜環化合物及其用途/ Heterocyclic compounds and use thereof

發明人：夏克山、詹景智、鄒倫、陳炯東、趙宇生

趨化激素調控各種類型之單核細胞之運輸(trafficking)，基質細胞衍生因子-1(SDF-1)為一種 CXC 趨化激素，在造血幹細胞(HSC)、內皮前驅細胞(EPC)、及造血前驅細胞(HPC)中扮演引導(homing)和移動(mobilization)的關鍵角色。SDF-1 的生理功能受到第 4 型 CXC 趨化激素受體(CXCR4)介導影響。

本發明研發之特定雜環化合物能夠有效鍵結至 CXCR4 並干擾 CXCR4 和 SDF-1 之間作用，使用包含該雜環化合物及其醫藥組成物可驅使造血幹細胞(HSC)及內皮前驅細胞(EPC)進入周邊血液循環。本發明也提供一種使用該雜環化合物治療組織損傷、癌症、發炎性疾病、或自體免疫性疾病的方法，在細胞療法的應用上極具競爭力。

專利狀態：TWI598348、US9862703、US9926298、AU2015321654A1(審查中)、BR112017005713A2(審查中)、CA2962329A1(審查中)、CN107207465A(審查中)、EP3197885A2(審查中)、JP2017530193A(審查中)、KR20170072894A(審查中)、RU2017109355A(審查中)

## 氨基噻唑化合物及其用途/ Aminothiazole compounds and use thereof

發明人：蔣維棠、徐石

蛋白激酶在細胞訊號傳導路徑調節各種細胞功能，包括分化、增生、遷移、和凋亡，蛋白激酶的失調涉及癌症及許多其他疾病。雜環化合物已經被廣泛研究做為有效的蛋白激酶抑制劑，在各種類的雜環化合物中，氨基噻唑化合物在許多生物活性化合物中為重複結構單元(structural motif)，但其作為藥物，面對的挑戰包括在臨床前或臨床研究中缺乏足夠的體內暴露(in vivo exposure)，難以發揮所需的功效；部分已知的氨基噻唑化合物激酶專一性較差；在毒性研究中容易引起動物死亡，有安全性問題。因此，需要開發可有效抑制特定蛋白激酶的新氨基噻唑化合物，在治療標靶疾病時發揮足夠的體內功效，並且顯示出滿意的安全性。

本發明所研發的特定氨基噻唑化合物態樣能有效抑制多種蛋白激酶，發揮高的體內抗癌功效，且顯示出極大安全性，可用來抑制蛋白激酶或治療與蛋白激酶相關之癌症。本發明還包括一種抑制蛋白激酶的方法及一種治療與蛋白激酶相關之癌症的方法。本發明之具有一或多種樣態的氨基噻唑化合物可以腸胃外(parenterally)、口服、鼻、直腸、局部或頰內給藥。

專利狀態：TWI620748、US10047078、CN109069504A(審查中)、EP3411035A1(審查中)、JP2019511564A(審查中)、KR20180132618A(審查中)

## 用於減低 K 他命之致精神錯亂副作用及成癮病症的方法與組成物/ Method and composition for decreasing the psychotomimetic side effect and addictive disorder of ketamine

發明人：陳慧誠

K 他命(ketamine)用於憂鬱症的治療已進入臨床試驗階段，具有快速與持續抗憂鬱優點。此外，K 他命的止痛作用，在临床上除了在產生鴉片類藥物耐受性及阻塞性睡眠呼吸中止病人作為取代之急性止痛藥物，有些慢性疼痛如複雜性疼痛，K 他命也有療效。然而 K 他命的成癮性及對大腦的傷害成為其應用於治療的阻礙。

本發明透過二甲基甘胺酸(dimethylglycine, DMG)與三甲基甘胺酸(trimethylglycine, TMG)與 K 他命併用，動物實驗已證實 DMG 與 TMG 本身具抗憂鬱之潛力，可增強 K 他命治療憂鬱症狀之功效，提高 K 他命的止痛作用，降低 K 他命使用劑量及成癮機率、減少認知功能受損副作用，並增進其療效，在難治型憂鬱症、急性自殺意念發作、複雜性疼痛等疾病上，具有極佳發展潛力。

DMG 與 TMG 已被本團隊證實亦擁有 NMDA 受體甘胺酸結合位點之部分致效劑的作用，本發明利用混合藥物的方法，減少 K 他命對中樞影響之副作用，增加藥物的安全性，應可快速地進入臨床試驗。

專利狀態：TWI648049、CA3025484A1(審查中)、CN109475500A(審查中)、EP3463301A1(審查中)、以色列申請案(審查中)、日本申請案(審查中)、美國申請案(審查中)