

【11】證書號數：I419687

【45】公告日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 21 日

【51】Int. Cl. : A61K31/381 (2006.01) C07D333/02 (2006.01)  
A61P35/00 (2006.01)

發明

全 4 頁

【54】名稱：作用於微小管抗癌藥物 2',5'-dimethoxychalcone 衍生物之合成與活性評估

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF 2',5'-DIMETHOXYCHALCONE DERIVATIVES AS MICROTUBULE-TARGETED ANTICANCER AGENTS

【21】申請案號：099118967 【22】申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 10 日

【11】公開編號：201143765 【43】公開日期：中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

【72】發明人：林忠男 (TW) LIN, CHUN NAN；涂皇堯 (TW) TU, HUANG YAO；黃阿梅 (TW) HUANG, A MEI；侯自銓 (TW) HOAR, TZYH CHYUAN；楊世群 (TW) YANG, SHYH CHYUN；蒲永孝 (TW) PU, YEONG SHIAU；張建國 (TW) CHANG, JAN GOWTH

【71】申請人：高雄醫學大學 KAOHSIUNG MEDICAL UNIVERSITY  
高雄市三民區十全一路 100 號

【74】代理人：蔡清福

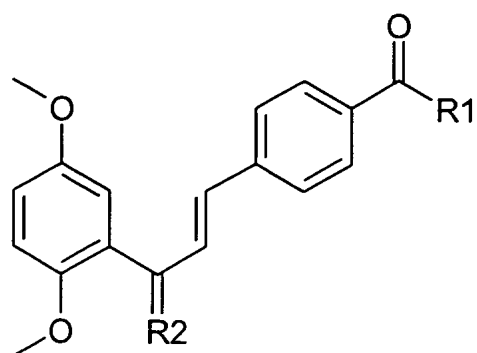
【56】參考文獻：

European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 42, no. 5, pages 660-668, 2007.

審查人員：張榮興

## [57]申請專利範圍

1. 一種抗癌藥物組合物，其包含如式 I 所示結構的查酮類化合物：



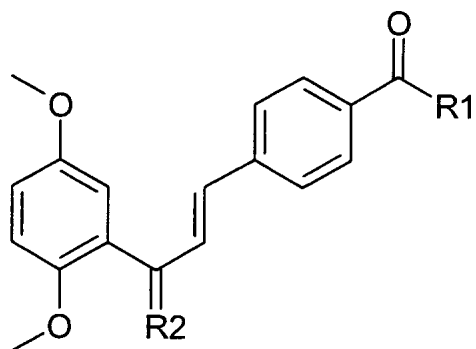
其中當 R2 為氧基時，R1 係選自

式 I，

由羥基(-OH)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>之烷氧基(-OC<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>)、芳基烷氧基、烯氧基(-OCH<sub>2</sub>CH=CHC<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>，1≤n≤6，或-OCH<sub>2</sub>CH=C(C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>)-C<sub>m</sub>H<sub>2m+1</sub>，1≤m,n≤6)、烷胺基(-NR-R')，R及R'為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>飽和碳氫基團或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>不飽和碳氫基團)、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷胺基、含氮雜環及-N(C<sub>m</sub>H<sub>2m+1</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>OH基團(1≤m≤6，1≤n≤6)所組成的群組其中之一；或當R2為環丙烷亞胺基時，R1為環丙烷胺基。

(2)

2. 一種製備如式 I 所示結構之查酮類化合物的方法，

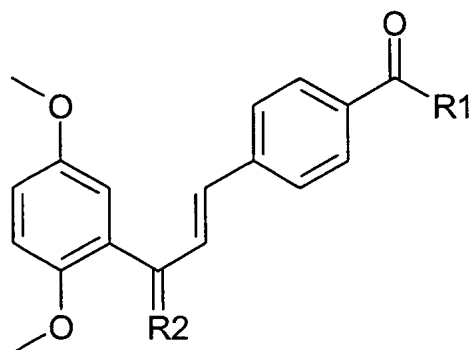


式 I，

其中 R2 為氧基時，R1 係選自

由羥基(-OH)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 之烷氧基(-OC<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>)、芳基烷氧基及烯氧基(-OCH<sub>2</sub>CH=CHC<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>，1 ≤ n ≤ 6，或-OCH<sub>2</sub>CH=C(C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>)-C<sub>m</sub>H<sub>2m+1</sub>，1 ≤ m, n ≤ 6)所組成的群組其中之一，該方法包括步驟：(a)將 2,5-二甲氧基苯乙酮(2,5-dimethoxyacetophenone)與 4-甲醯基苯甲酸甲酯(methyl 4-formylbenzoate)進行反應，獲得 4-羧基-2',5'-二甲氧基查酮(4-carboxyl-2',5'-dimethoxychalcone)；以及(b)將該 4-羧基-2',5'-二甲氧基查酮與一鹵烷類化合物在一碳酸鉀溶液中反應，獲得該查酮類化合物。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述的方法，其中步驟(a)係在一鹼性溶液下進行反應，再以一酸性溶液進行中和反應。
4. 如申請專利範圍第 2 項所述的方法，其中步驟(b)還包括：(b1)濃縮含有該查酮類化合物的混合物；(b2)以一酸性溶液中和該混合物；以及(b3)以二氯甲烷萃取該混合物，以獲得該查酮類化合物。
5. 一種製備如式 I 所示結構之查酮類化合物的方法，



其中 R2 為氧基時，R1

式 I，

係選自由烷胺基(-NR-R'，R 及 R'為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 飽和碳氫基團或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 不飽和碳氫基團)、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷胺基、含氮雜環及-N(C<sub>m</sub>H<sub>2m+1</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>OH 基團(1 ≤ m ≤ 6，1 ≤ n ≤ 6)所組成的群組其中之一，該方法包括：(a)將 2,5-二甲氧基苯乙酮(2,5-dimethoxyacetophenone)與 4-甲醯基苯甲酸甲酯(methyl 4-formylbenzoate)進行反應，獲得 4-羧基-2',5'-二甲氧基查酮(4-carboxyl-2',5'-dimethoxychalcone)；以及(b)將該 4-羧基-2',5'-二甲氧基查酮與一胺類化合物反應，獲得該查酮類化合物。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述的方法，其中步驟(b)還包括：(b1)將該 4-羧基-2',5'-二甲氧基查酮、1-羥基苯三氮唑(hydroxybenzotriazole(HOBT))及 1-(3-甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride(EDCI))溶於二氯甲烷，以獲得一混合物；(b2)將該混合物與該胺類化合物進行反應，獲得一反應物；(b3)濃縮該反應物；以及(b4)以乙酸乙酯結晶該反應物，獲得該查酮類化合物。

圖式簡單說明

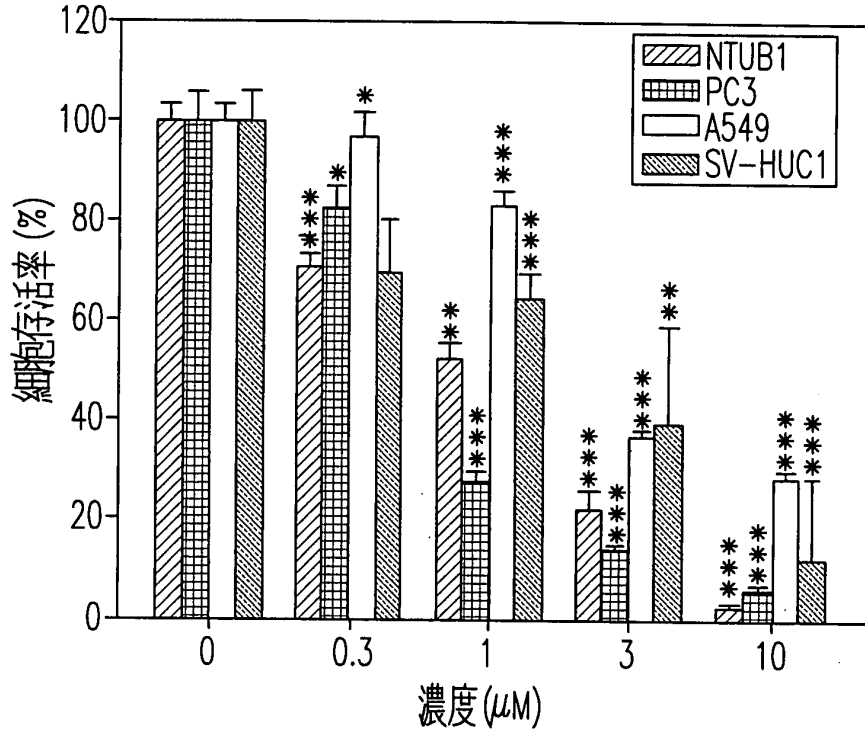
第 1 圖為化合物 15 對 NTUB1、PC3、A549 及 SV-HUC1 細胞的細胞毒殺作用。

(3)

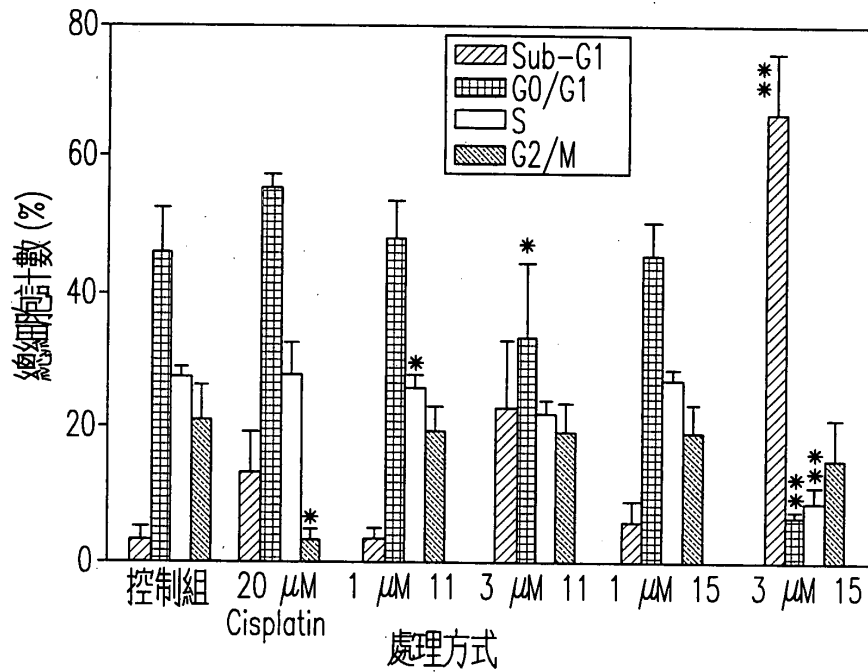
第 2 圖為 NTUB1 細胞分別以不同濃度之化合物 11 及 15 處理 24 小時之細胞週期分布。

第 3 圖為 PC3 細胞分別以不同濃度之化合物 11 及 15 處理 24 小時之細胞週期分布。

第 4 圖為 NTUB1 細胞的  $\alpha$ -微管蛋白之西方轉漬結果。

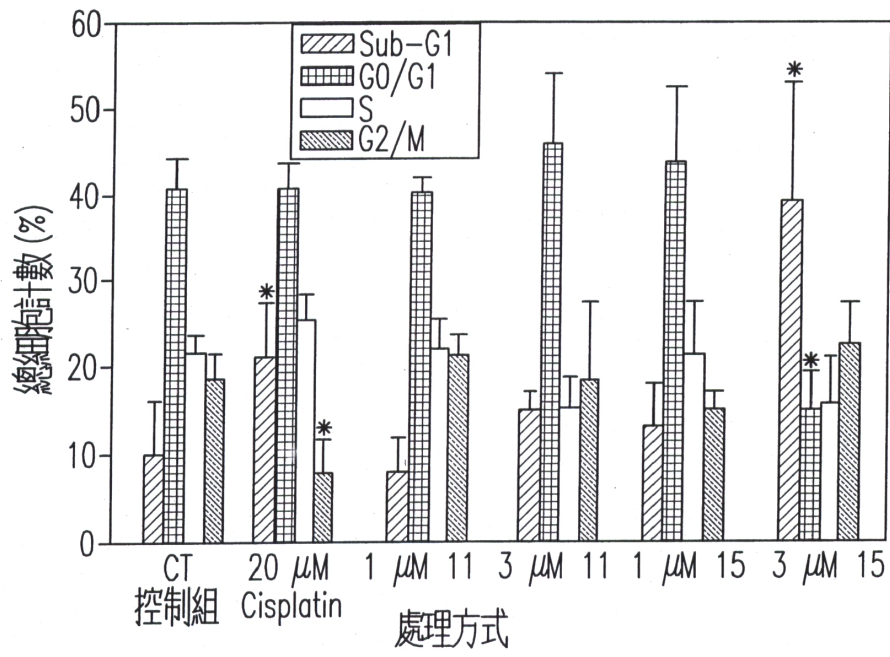


第 1 圖

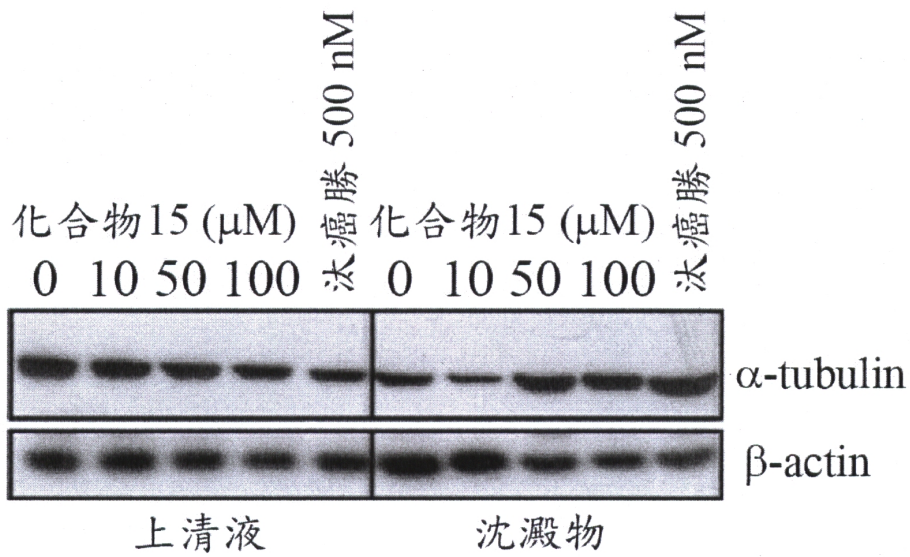


第 2 圖

(4)



第 3 圖



第 4 圖