



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201536764 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：103124716

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07D311/24 (2006.01)

A61K31/352 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/07/18 日本

2013-149690

(71)申請人：富山化學工業股份有限公司 (日本) TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：田中啓一 TANAKA, KEIICHI (JP)；森本貴美子 MORIMOTO, KIMIKO (JP)

(74)代理人：丁國隆；黃政誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：1 共 37 頁

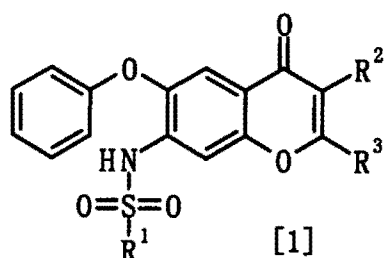
(54)名稱

基於巨噬細胞遷移抑制因子之抑制作用的疾病治療劑

THERAPEUTIC AGENT FOR DISEASE, BASED ON INHIBITION OF MACROPHAGE MIGRATION
INHIBITORY FACTOR

(57)摘要

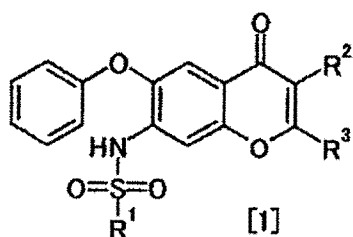
一種由下列通式[1]表示之苯并呋喃(benzopyran)衍生物或其鹽類，其結合至 MIF，呈現 MIF 抑制效應，且適用於 MIF 之抑制具效用之疾病之治療性或預防性治療：



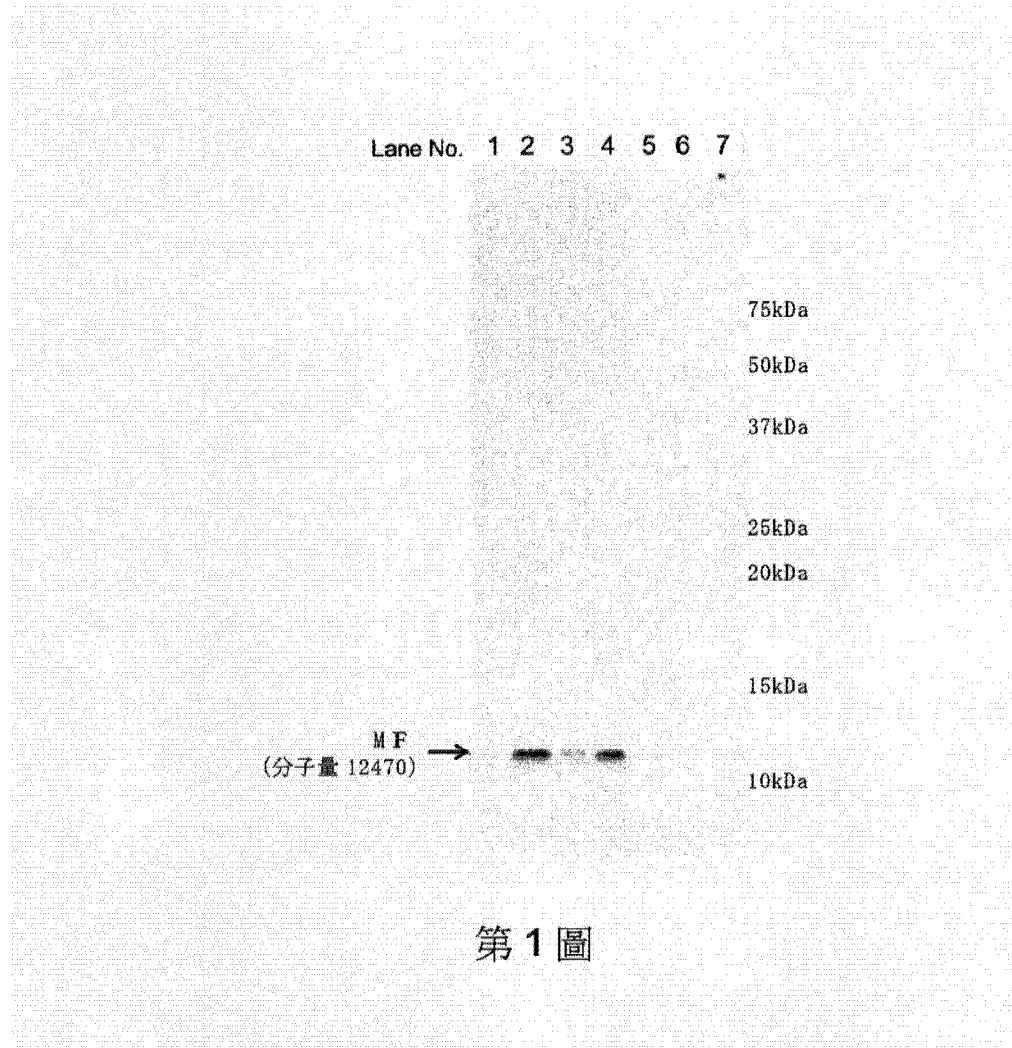
其中 R^1 代表任意地經取代之 C_{1-6} 烷基； R^2 及 R^3 之一者代表氫原子；且 R^2 及 R^3 之另一者代表氫原子、任意地經取代之胺基、任意地經取代之醯基胺基、任意地經取代之胺甲醯基、或任意地經取代之芳基。

A benzopyran derivative represented by the following general formula [1] or a salt thereof binds to the MIF, exhibits an MIF inhibitory effect, and is useful for a therapeutic or preventive treatment of a disease for which the inhibition of MIF is effective:

[Formula 1]



wherein R^1 represents an optionally substituted C_{1-6} alkyl group; one of R^2 and R^3 represents a hydrogen atom; and the other of R^2 and R^3 represents a hydrogen atom, an optionally substituted amino group, an optionally substituted acylamino group, an optionally substituted carbamoyl group or an optionally substituted aryl group.



發明摘要

※ 申請案號：103124716

C07D311/54 (2006.01)

※ 申請日：103.7.18

※IPC 分類：A61K31/352 (2006.01)

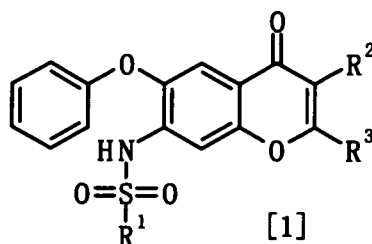
A61P25/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

基於巨噬細胞遷移抑制因子之抑制作用的疾病治療劑
THERAPEUTIC AGENT FOR DISEASE, BASED ON INHIBITION
OF MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTOR

【中文】

一種由下列通式[1]表示之苯并呋喃(benzopyran)衍生物或其鹽類，其結合至 MIF，呈現 MIF 抑制效應，且適用於 MIF 之抑制具效用之疾病之治療性或預防性治療：

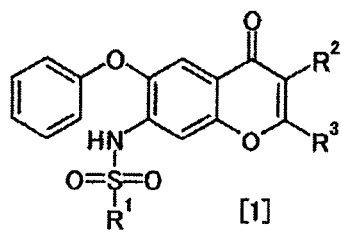


其中 R^1 代表任意地經取代之 C_{1-6} 烷基； R^2 及 R^3 之一者代表氫原子；且 R^2 及 R^3 之另一者代表氫原子、任意地經取代之胺基、任意地經取代之醯基胺基、任意地經取代之胺甲醯基、或任意地經取代之芳基。

【英文】

A benzopyran derivative represented by the following general formula [1] or a salt thereof binds to the MIF, exhibits an MIF inhibitory effect, and is useful for a therapeutic or preventive treatment of a disease for which the inhibition of MIF is effective:

[Formula 1]



wherein R¹ represents an optionally substituted C₁₋₆ alkyl group; one of R² and R³ represents a hydrogen atom; and the other of R² and R³ represents a hydrogen atom, an optionally substituted amino group, an optionally substituted acylamino group, an optionally substituted carbamoyl group or an optionally substituted aryl group.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第 1 圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

基於巨噬細胞遷移抑制因子之抑制作用的疾病治療劑

THERAPEUTIC AGENT FOR DISEASE, BASED ON

INHIBITION OF MACROPHAGE MIGRATION

INHIBITORY FACTOR

【技術領域】

【0001】本發明係有關以具有巨噬細胞遷移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor; 以下稱作 MIF) 抑制活性之苯并呋喃 (benzopyran) 衍生物或其鹽類用於神經系統疾病如神經性病變疼痛或多發性硬化症之治療性或預防性治療之方法。此外，其係有關含有用於神經系統疾病之治療性或預防性治療之苯并呋喃衍生物或其鹽類之醫藥組成物。

【先前技術】

【0002】神經性病變疼痛 (neuropathic pain; 以下稱作 NP) 為一種慢性疼痛疾病，其由癌症或物理性傷害導致的週邊神經及/或中樞神經失調及功能失調所造成。此種疼痛已喪失其原有的示警組織異常之重要性，而僅為一種疼痛。病患之生活品質 (quality of life; QOL) 由於此種疼痛而明顯下降。

除了持續的自發性疼痛之外，NP 之症狀主要為觸摸痛 (allodynia)，其會將觸覺刺激感覺為劇烈疼痛。此類疼痛具有強烈之非類固醇抗發炎藥 (non-steroidal

anti-inflammatory drugs；以下稱作 NSAIDs)抗性，該藥物如異布洛芬(ibuprofen)，且亦具有嗎啡抗性，其為麻醉性鎮痛藥(非專利文件 1)。

NP 之病理生理學及成因目前尚未完全釐清，不過近來的基礎研究結果證實如下：

(1)週邊及/或中樞神經受損時誘發 NP。

(2)自受損之神經細胞釋放多種細胞介素及趨化介素。

(3)釋放之細胞介素等導致中樞神經系統內稱作免疫活性細胞(immunocompetent cell)之微膠質細胞(microglia)之明顯活化。

NP 之治療目的在於緩解疼痛、增加病患之功能性能力(functional capacity)、及改進他/她的活動力。舉例而言，針對此類目的，會進行抗抑鬱劑、麻醉性鎮痛藥等之投予、神經阻斷治療、及針灸(acupuncture)與艾灸(moxibustion)治療。然而，尚不知任何基於 NP 之發展機制之極佳治療方法，且需要 NP 之極佳治療方法。

【0003】多發性硬化症(multiple sclerosis；以下稱作 MS)為針對中樞神經系統如大腦或脊髓產生之疾病，且造成各種神經系統症狀(如視覺障礙、運動困難(dyskinesia)、感覺遲鈍(hypesthesia)、感覺異常(dysesthesia)、疼痛、失衡(disequilibrium)、顫抖(shivering)、排尿困難(dysuria)、性功能障礙、疲勞、及情緒失常)。取決於病患之病況進行模式，將 MS 分為「復發緩解(relapsing-remitting)型」，其中復發及緩解係重

複發生；以及「慢性進行(chronic progressive)型」，其症狀為逐漸惡化。慢性進行型進一步分為「繼發進行(secondary progressive)型」，其為復發緩解型 MS 隨後顯示慢性進行；以及「原發進行(primary progressive)型」，其中不發生明顯復發，但是症狀從發病之初步階段逐漸惡化。

MS 之成因尚未釐清。有一關於 MS 成因之報導，其中 T 細胞或巨噬細胞滲入神經組織並攻擊病患自身的髓鞘，其涵蓋腦或脊髓之神經細胞之軸突，結果造成髓鞘發炎，且因此造成脫髓鞘(demyelination)，其導致 MS(非專利文件 2)。

MS 之治療方法分為三類，亦即抑制急性期之發炎、抑制復發或進行、及緩解症狀。

在急性期之治療中，使用糖皮質素(glucocorticoid)(一種類固醇抗發炎藥)抑制髓鞘損傷處之發炎。因重複發生復發及緩解，MS 為一種難以完全復原之疾病。已有針對各種基於 MS 發病機制之免疫治療研究(非專利文件 2)，並推測干擾素 β 及免疫抑制劑具有效用。然而，尚未建立足夠有效及安全之治療方法。特別是需要 MS 復發時之極佳治療方法。

【0004】MIF 為活化之淋巴球所分泌之細胞介素，其具有各種生物活性。已知其對於如免疫系統、內分泌系統、及細胞之增生與分化呈現活性。特別是 MIF 於全身性發炎反應及免疫反應中扮演重要角色，且因抑制巨噬細胞之隨機遷移而亦為有關遲發型過敏反應之因子。此

外，MIF 具有多巴色素互變異構酶 (dopachrome tautomerase) 活性 (非專利文件 3)。

另一方面，已知 MIF 對麩胱甘肽硫轉移酶 (glutathione S-transferase) 具有同源性、顯示解毒作用、於內毒素休克 (endotoxic shock) 時自腦垂腺前葉 (adenohypophysis) 分泌、由低濃度之糖皮質素誘發、及抵抗其免疫抑制效應 (非專利文件 4)。換言之，MIF 抑制糖皮質素之活性、拮抗內源性或治療上投予之糖皮質素之抗發炎效應、及亦作為發炎性疾病及發炎性狀態之成因或加重因子 (aggravating factor) 而作用。

此外，MIF 對活化 T 細胞時為不可或缺的、表現於各種細胞、且特別於神經系統中強烈表現。

【0005】在 MIF 與疾病間之關係中，舉例而言，MIF 抑制劑緩解 NP 動物模式之觸摸痛症狀。另一方面，藉由注射重組型 MIF 至正常小鼠，可製造因觸壓而顯示加重的刺激敏感性反應之小鼠模式 (非專利文件 5)。此外，於 NP 之動物模式中，特別是於藉由坐骨神經結紮 (sciatic nerve ligation) 誘發之觸摸痛之模式中，MIF 於脊髓之同側背角 (ipsilateral dorsal horn) 高度表現，並活化 MIF 下游側之訊息分子 (非專利文件 6)。此外，於 MIF 基因剔除小鼠中，藉由坐骨神經結紮誘發之觸摸痛被消除 (非專利文件 5 及 6)。據此，推測 MIF 對於 NP 之症狀表現為不可或缺的。

另一方面，於 MS 病患中，與緩解時相比，復發時腦脊髓液 (cerebrospinal fluid) 之 MIF 濃度明顯增加 (非專

利文件 7)。此外，小鼠之實驗性自體免疫腦脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis；以下稱作 EAE)，亦即 MS 之小鼠模式，可藉由剔除 MIF 基因而防止復發(非專利文件 8)。由這些事實，明顯發現 MIF 於 NP 及 MS 之形成扮演極重要之角色。

【0006】EAE，即 MS 之動物模式，包括重現急性期(單相性)之原發性發病之模式及重現慢性復發/緩解病況之模式，且一般而言，前者使用大鼠來建構模式且後者使用小鼠來建構模式。

舉例而言，已報導免疫抑制劑之環磷醯胺 (cyclophosphamide)抑制大鼠急性 EAE 之發病，但是對於小鼠復發型或慢性進行型 EAE 無效(非專利文件 9)。

亦已報導大鼠或小鼠抗 $\alpha 4$ 整聯蛋白(integrin)抗體與 MS 治療劑之那他珠單抗(natalizumab)相當，其延緩大鼠急性 EAE 發病及降低疾病嚴重性，且抑制小鼠 EAE 發病，其係藉由投予以預防 EAE，不過症狀卻因治療投予而加重(非專利文件 10 及 11)。

【0007】苯并哌喃衍生物呈現抗關節炎效應(專利文件 1)、抑制發炎性細胞介素(如介白素-1 β 及介白素-6)產生之效應、以及免疫調節效應(非專利文件 12、13、及 14)，且已知可用於治療風濕性關節炎與其他關節炎及自體免疫疾病(專利文件 2)。此外，已知其對於大鼠之急性 EAE 為有效的(非專利文件 15)。

【0008】然而，如前述，對於苯并哌喃衍生物結合至 MIF 而抑制其生物活性尚不清楚。

此外，如前述，苯并哌喃衍生物對於 NP 之效用尚不清楚，且其對於復發緩解型或繼發進行型 MS 復發時之效用亦未釐清。

先前技術文件

專利文件

【0009】

專利文件 1 JP 02-049778 A

專利文件 2 國際公開號 WO 94/23714 小冊。

非專利文件

【0010】

非專利文件 1 Lancet 1999, vol. 353, pp. 1959-1964

非專利文件 2 N. Engl. J. Med. 2000, vol. 343, pp. 938-952

非專利文件 3 Nat. Rev. Drug Discov., 2006, vol. 5, pp. 399-410

非專利文件 4 Molecular Medicine, 1996, vol. 2, pp. 143-149

非專利文件 5 Exp. Neurol., 2012, vol. 236, pp. 351-362

非專利文件 6 Anesthesiology, 2011, vol. 114, pp. 643-659

非專利文件 7 J. Neurol. Sci., 2000, vol. 179, pp. 127-131

非專利文件 8 J. Immunol., 2005, vol. 175, pp. 5611-5614

非專利文件 9 Clin. Exp. Immunol., 2009, vol. 159, pp. 159-168

非專利文件 10 J. pharmacol. Exp. Ther., 2003 vol. 305, pp. 1150-62

非專利文件 11 J. Clin. Invest., 2001, vol. 107, pp. 995-1006

非專利文件 12 Chem. Pharm. Bull., 2000, vol. 48, pp. 131-139

非專利文件 13 J. Pharamcobiodyn., 1992, vol. 15, pp. 649-655

非專利文件 14 Int. J. Immunotherapy, 1993, vol. 9, pp. 69-78

非專利文件 15 J. Neuroimmunol., 1998, vol. 89, pp. 35-42

【發明內容】

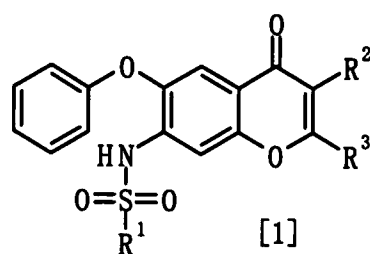
技術問題

【0011】需要適用於疾病如 NP 及 MS 之治療性或預防性治療之醫療產品，且需要適用於抑制 MIF(亦即此類疾病之顯著病因)之醫藥組成物。

特別是需要適用於 NP、復發型 MS 等之治療性或預防性治療之醫藥組成物。

問題解決方案

【0012】在此等情況下，本發明人等發現，由下列通式[1]表示之苯并哌喃衍生物或其鹽類，其結合至 MIF，呈現 MIF 抑制效應，因此適用於 MIF 之抑制具效用之疾病之治療性或預防性治療，從而完成本發明：



其中 R^1 代表任意地經取代之 C_{1-6} 烷基； R^2 及 R^3 之一者代表氫原子；且 R^2 及 R^3 之另一者代表氫原子、任意地經取代之胺基、任意地經取代之醯基胺基、任意地經取代之胺甲醯基、或任意地經取代之芳基。

本發明之有益效果

【0013】由通式 [1] 表示之苯并呋喃衍生物或其鹽類呈現 MIF 抑制效應且適用於 MIF 之抑制具效用之疾病之治療性或預防性治療，該疾病例如為 NP 及復發時之復發緩解型與繼發進行型 MS。

【圖式簡單說明】

【0014】

第 1 圖為薄膜之照片，其中以化學發光來檢測 MIF 與抗體間之結合造成之反應物。

【實施方式】

具體實施例之描述

【0015】本發明將於下方詳盡說明。

【0016】除非另有說明，本文中使用的術語具有下列意義。

鹵素原子是指氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子。

C_{1-6} 烷基是指直鏈狀或分支狀 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、異戊基、及己基。

C₁₋₆ 烷氧基是指直鏈狀或分支狀 C₁₋₆ 烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、戊氧基、及己氧基。

C₂₋₁₂ 烷醯基(alkanoyl group)是指直鏈狀或分支狀 C₂₋₁₂ 烷醯基，如乙醯基、丙醯基、戊醯基、異戊醯基、及三甲基乙醯基(pivaloyl group)。

芳醯基(aroyl group)是指苺醯基或萘甲醯基。

雜環羰基是指菸鹼醯基、噁吩甲醯基、吡吡羰基(pyrrolizinocarbonyl group)、或呋喃甲醯基(furoyl group)。

(α -經取代之)胺基乙醯基是指衍生自胺基酸(如甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、離胺酸、組胺酸、羥離胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、脯胺酸、及羥脯胺酸)之(α -經取代之)胺基乙醯基，且其可具有經保護之 N 端。

醯基是指甲醯基、琥珀醯基、戊二醯基、順丁烯二醯基(maleoyl group)、酞醯基(phthaloyl group)、C₂₋₁₂ 烷醯基、芳醯基、雜環羰基、或(α -經取代之)胺基乙醯基。

醯基胺基是指以醯基取代之胺基。

芳基是指苯基、萘基、二氫茚基(indanyl group)、茚基(indenyl group)、四氫萘基等。

【0017】R¹ 之 C₁₋₆ 烷基可以一個以上的鹵素原子取代。

【0018】R² 及 R³ 之胺基或胺甲醯基可以一個以上的 C₁₋₆ 烷基取代。

R^2 及 R^3 之鹽基胺基可以一個以上的鹵素原子取代。

R^2 及 R^3 之芳基可以一個以上的基團取代，該基團選自於鹵素原子、胺基、羥基、可以一個以上的鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基、及可以一個以上的鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷氧基。

【0019】由本發明之通式 [1] 表示之苯并哌喃衍生物之較佳實例包括下列描述之化合物。

一種化合物，較佳為其中 R^1 為任意地經取代之 C_{1-6} 烷基； R^2 及 R^3 之一者為氫原子；且 R^2 及 R^3 之另一者為任意地經取代之鹽基胺基。

特別地，較佳為 N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]甲醯胺、N-(3-胺基-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-7-基)甲烷磺醯胺、N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-yl]乙醯胺、N-(4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-7-基)甲烷磺醯胺、7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-2-羧醯胺(carboxamide)、N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-2-基]乙醯胺、7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-羧醯胺、N-[7-[(乙基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]甲醯胺、及 N-(4-側氧-6-苯氧基-2-苯基-4H-1-苯并哌喃-7-基)甲烷磺醯胺，且更佳為 N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]甲醯胺。

【0020】本發明使用之通式[1]之苯并哌喃衍生物係藉由結合眾所周知之方法製造，且可藉由例如專利文件1所述之方法製造。

【0021】通式[1]之苯并哌喃衍生物之鹽類之實例包括具有鹼金屬如鈉或鉀之鹽類；具有鹼土金屬如鈣及鎂之鹽類；銨鹽；以及具有含氮有機鹼如三甲基胺、三乙基胺、三丁基胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基咪啉、二乙基胺、二環己基胺、普羅卡因(procaine)、二苄基胺、N-苄基- β -苯乙基胺、1-阿芬胺(1-efenamine)、及N,N'-二苄基乙二胺之鹽類。

在前述之鹽類中，較佳為藥理學上可接受之鹽類。

【0022】MIF 對細菌互變異構酶具有高度同源性，且催化多巴色素互變異構酶反應(Molecular Medicine, 1996, vol. 2, pp. 143-149)。因此，可藉由使用以多巴色素作為受質的互變異構酶反應來評估 MIF 之生物活性。

本發明之通式[1]之苯并哌喃衍生物或其鹽類具有抑制 MIF 互變異構酶活性之效應(亦即 MIF 抑制效應)，且含有通式[1]之苯并哌喃衍生物或其鹽類之藥物係適用於 MIF 之抑制具效用之疾病之治療性或預防性治療。

【0023】MIF 之抑制具效用之疾病之實例包括 NP 及復發時之復發緩解型與繼發進行型 MS，且較佳為包括 NP。

NP 之實例包括肌纖維痛(fibromyalgia)、疱疹後疼痛(postherpetic pain)、糖尿病性神經病變(diabetic neuropathy)、脊髓損傷後疼痛(post-spinal cord injury

pain)、中風後疼痛(postapoplectic pain)、慢性疼痛、複雜性局部疼痛症候群(complex regional pain syndrome)、NSAIDs 療效不足之背痛、坐骨神經痛(sciatica)、骨盆疼痛(pelvic pain)、三叉神經神經痛(trigeminal neuralgia)、NSAIDs 療效不足之骨關節炎(osteoarthritis)疼痛、傳入神經阻斷疼痛症候群(deafferentation pain syndrome)、由肌炎(myositis)造成之疼痛、由筋膜炎(fasciitis)造成之疼痛、及由血清反應陰性關節炎(seronegative arthritis)造成之疼痛。傳入神經阻斷疼痛症候群之實例包括丘腦疼痛(thalamic pain)、由 MS 造成之疼痛、撕脫傷(avulsion injury)後之疼痛、幻肢痛(phantom limb pain)、及術後疼痛症候群。由血清反應陰性關節炎造成之疼痛之實例包括由樞椎關節異常(axial joint disorder)造成之疼痛、由僵直性脊椎炎(ankylosing spondylitis)造成之疼痛、由薦髂關節異常(sacroiliac joint disorder)造成之疼痛、及由血清反應陰性脊椎炎(seronegative spondylitis)造成之疼痛。

較佳之實例包括肌纖維痛、疱疹後疼痛、糖尿病性神經病變、NSAIDs 療效不足之背痛、NSAIDs 療效不足之骨關節炎疼痛、由肌炎造成之疼痛、由筋膜炎造成之疼痛、及由血清反應陰性關節炎造成之疼痛，且更佳之實例包括疱疹後疼痛、糖尿病性神經病變、NSAIDs 療效不足之背痛、NSAIDs 療效不足之骨關節炎疼痛、由肌炎造成之疼痛、由筋膜炎造成之疼痛、及由血清反應陰性關節炎造成之疼痛。

復發緩解型 MS 之特徵在於，其於急性出現之神經系統症狀達到高峰後數週或數月改善，且隨後其復發而重現或加重神經系統症狀。復發後出現緩解期。每隔數月或數年發生復發，且重複出現緩慢或漸進之緩解。

繼發進行型 MS 之特徵在於，最初發展成復發緩解型 MS 之病患之緩解狀態，於重複復發及緩解時逐漸加重。

於復發時之復發緩解型 MS 及繼發進行型 MS 之症狀之實例包括視力下降、運動麻痺(motor paralysis)、感覺紊亂、視物顯多症(multiple vision)、排尿困難(dysuria)、及發音不良(dysarthria)。

【0024】本發明之化合物可製成醫藥製劑，如口服製劑(包括錠劑、膠囊、粉劑、顆粒、細粒、丸劑、懸浮液、乳劑、液劑、及糖漿劑)、注射劑、及點眼劑，其係與各種醫藥添加劑混合，該添加劑如賦形劑、黏合劑、崩散劑、崩散抑制劑、抗結塊劑、潤滑劑、載體(carrier)、溶劑、增量劑、張力調節劑、助溶劑、乳化劑、懸浮劑、增稠劑、被覆劑、吸收促進劑、膠凝促進劑(gelling enhancer)、凝集促進劑、光安定劑、防腐劑、乾燥劑、乳化安定劑、懸浮安定劑、分散安定劑、著色抑制劑、脫氧劑(oxygen absorber)、抗氧化劑、掩味劑(taste masking agent)、氣味遮蔽劑(odor masking agent)、著色劑、發泡劑、抗發泡劑、舒緩劑(soothing agent)、抗靜電劑、稀釋劑、pH 緩衝液、及 pH 調節劑。

前述之各種製劑係以常規之方法配製。

【0025】口服固體製劑如錠劑、粉劑、及顆粒可藉由常規之方法配製，其使用醫藥添加劑，例如：賦形劑，如乳糖、蔗糖、氯化鈉、葡萄糖、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、無水磷酸氫鈣、部分預糊化澱粉、玉米澱粉、及海藻酸；黏合劑，如單糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素、蟲膠(shellac)、甲基纖維素、乙基纖維素、海藻酸鈉、阿拉伯膠(acacia)、羥丙基甲基纖維素、及羥丙基纖維素；崩散劑，如乾燥澱粉、海藻酸、瓊脂粉、澱粉、交聯性聚乙烯吡咯啉酮、交聯性羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鉀及甘醇酸澱粉鈉(sodium starch glycolate)；崩散抑制劑，如硬脂醇、硬脂酸、可可脂、及氫化油；抗結塊劑，如矽酸鋁、磷酸氫鈣、氧化鎂、滑石、及無水矽酸；潤滑劑如棕櫚蠟(carnauba wax)、輕質無水矽酸、矽酸鋁、矽酸鎂、氫化油、氫化植物油衍生物、芝麻油、白蜂蠟(white beeswax)、氧化鈦、乾燥氫氧化鋁凝膠、硬脂酸、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、磷酸氫鈣、月桂基硫酸鈉、及聚乙二醇；吸收促進劑，如四級銨鹽、月桂基硫酸鈉、尿素、及酵素；以及載體(carrier)如，澱粉、乳糖、高嶺土、皂土(bentonite)、無水矽酸、水合二氧化矽、矽酸鋁鎂(magnesium aluminometasilicate)、及膠體矽酸。

視需要，錠劑可製成一般包衣錠劑，如糖包衣錠劑、明膠包衣錠劑、胃可溶性包衣錠劑、腸溶錠劑(enteric coated tablet)、及水溶性薄膜包衣錠劑。

膠囊係藉由以任何之前述的各種醫藥添加劑充填硬明膠膠囊、軟膠囊等而製備。

或者，可將如溶劑、增量劑、張力調節劑、助溶劑、乳化劑、懸浮劑、及增稠劑之醫藥添加劑用於製備，其係使用常規之方法，以取得水性或油性懸浮液、溶液、糖漿、及酏劑。

【0026】注射劑可藉由常規之方法製備，其係使用醫藥添加劑，例如：稀釋劑，如水、乙醇、聚乙二醇(macrolog)、丙二醇、檸檬酸、乙酸、磷酸、乳酸、乳酸鈉、硫酸、及氫氧化鈉；pH緩衝液及pH調節劑，如檸檬酸鈉、乙酸鈉、及磷酸鈉；乳化安定劑、懸浮安定劑、及分散安定劑，如焦亞硫酸鈉、乙二胺四乙酸、巯乙酸、及硫代乳酸；張力調節劑，如食鹽、葡萄糖、甘露醇、及甘油；助溶劑，如羧甲基纖維素鈉、丙二醇、苯甲酸鈉、苯甲酸苄酯、胺基甲酸酯(urethane)、乙醇胺、及甘油；舒緩劑，如葡萄糖酸鈣、氯丁醇、葡萄糖、及苄醇；以及局部麻醉劑。

【0027】點眼劑可藉由常規之方法製備，其係藉由適當混合防腐劑，如氯丁醇、去氫乙酸鈉(sodium dehydroacetate)、氯化苄烷銨(benzalkonium chloride)、氯化十六基吡啶鎨(cetylpyridinium chloride)、苯乙醇、對氧基苯甲酸甲酯(methyl paraoxybenzoate)、及陽性皂(benzethonium chloride)；pH緩衝液及pH調節劑，如硼砂、硼酸、及磷酸二氫鉀；增稠劑，如甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚

乙烯醇、羧甲基纖維素鈉、及硫酸軟骨素(chondroitin sulfate)；助溶劑，如聚山梨醇酯 80 及聚氧乙烯硬化蓖麻油 60；乳化安定劑、懸浮安定劑、及分散安定劑，如乙二胺四乙酸鈉(sodium edetate)及亞硫酸氫鈉；以及張力調節劑，如氯化鈉、氯化鉀、及甘油。

【0028】製劑之投予方法並未特別限定，且依據製劑之形式、病患之年齡、性別、及其他條件、及病患之症狀程度而適當決定。

本製劑之活性成分之劑量係依據用途、病患之年齡及性別、疾病之形式、及其他情況而適當選擇，且一般而言成人之可投予劑量為每日 0.1 至 500 mg，較佳為 10 至 200 mg，其係每日一次或每日分為數次投予。

實施例

【0029】接著，本發明將參考測試例進行說明，且應注意本發明未限定於該等實施例。

用於個別之測試例之縮寫具有下列意義。

MES：2-(N- 咪啉基)乙烷磺酸

DMF：N, N-二甲基甲醯胺

EDC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽

EDTA：乙二胺四乙酸

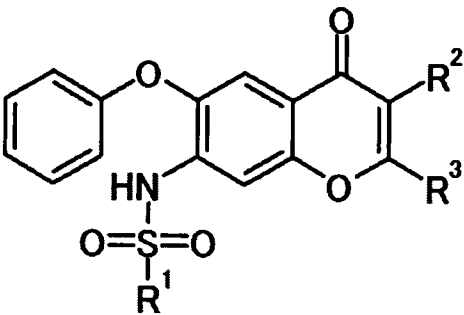
NHS：N-羥基琥珀醯亞胺

PLP：蛋白脂質蛋白

TBST：含聚山梨醇酯 20(Tween 20)之三羥甲基胺基甲烷(Tris)緩衝鹽液

【0030】以下列化合物作為測試物質。

【0031】表 1



化合物	R ¹	R ²	R ³
化合物A	CH ₃	NHCHO	H
化合物B	CH ₃	NH ₂	H
化合物C	CH ₃	NHCOCH ₃	H
化合物D	CH ₃	H	H
化合物E	CH ₃	H	CONH ₂
化合物F	CH ₃	H	NHCOCH ₃
化合物G	CH ₃	CONH ₂	H
化合物H	CH ₃ CH ₂	NHCHO	H
化合物I	CH ₃	H	

測試例 1(確認化合物 A 與 MIF 之結合)

【0032】作為測試物質，使用化合物 A(N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]甲醯胺)。

(1)製備細胞溶解產物 (cell lysate)

THP-1 細胞係於含有 1%胎牛血清及 50 μmol/L 2-巯乙醇之 PRMI 1640 培養基中培養約 6 小時。接著，將脂

多醣(大腸桿菌 0127:B8, Sigma Aldrich)加入培養盤, 使最終濃度為 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$, 且將細胞培養約 30 分鐘。收取細胞並以磷酸鹽緩衝鹽液清洗, 並以約 2 倍體積之細胞溶解緩衝液(20 mmol/L Tris、 150 mmol/L 氯化鈉、 1 mmol/L 氯化鎂、 0.1% NP-40、 1 mmol/L 二硫蘇糖醇、 0.1% Triton X-100, pH 7.4)混合。將所得之混合物置於冰上約 30 分鐘並時而攪拌, 並經離心($20000 \times g$, 4°C , 8 分鐘)。以分離而取得之上清液作為細胞溶解產物。以 BCA 蛋白質分析試劑(Thermo Fisher Scientific K.K.)並依據其說明書測定細胞溶解產物之蛋白質濃度。

(2)合成 4-胺基-N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]丁醯胺鹽酸鹽

將 293 mg 之 4-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸及 304 mg 之 EDC 加入含有 500 mg 之 N-(3-胺基-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-7-基)甲烷磺醯胺之 5.0 mL DMF 溶液, 接著於室溫下攪拌 1 小時 30 分鐘。將 111 mg 之 EDC 加入所取得之反應混合物, 接著於室溫下攪拌 3 小時 30 分鐘。將乙酸乙酯及 10% 檸檬酸水溶液加入所得之反應混合物, 將反應產物於室溫下攪拌 30 分鐘, 並過濾固體。將 DMF、乙酸乙酯、及 10% 檸檬酸水溶液加入所得之固體, 接著於室溫下攪拌 1 小時。接著, 過濾固體以取得 397 mg 呈淺黃色固體形式之三級丁基[4-[[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]胺基]-4-側氧丁基]胺甲酸酯。將 300 mg 之所取得之三級丁基[4-[[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯

并哌喃-3-基]胺基]-4-側氧丁基]胺甲酸酯懸浮於 3.0 mL 之二氯甲烷，在冰冷卻下將 0.60 mL 之三氟乙酸加入其中，將反應產物於室溫下攪拌 40 分鐘，接著於減壓下餾除溶劑。將 3 mL 之乙酸乙酯及 0.25 mL 之 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液加入所得之殘餘物，且於減壓下餾除溶劑。將 5.0 mL 之乙酸乙酯及 0.50 mL 之 4 mol/L 氯化氫/乙酸乙酯溶液加入所得之殘餘物，接著於室溫下攪拌 2 小時。接著，過濾固體以取得 232 mg 呈淺黃色固體之 4-胺基-N-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]丁醯胺鹽酸鹽。

(3)製備珠粒

藉由一般方法將 4-胺基-N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]丁醯胺鹽酸鹽固定於 Dynabeads M-270 Carboxylic Acid(Life Technologies Corporation)上。

簡言之，於 NHS 酯化約 30 mg 之珠粒(Dynabeads M-270 Carboxylic Acid, Life Technologies Corporation)之 COOH 端後，將 0.010 mL 之 DMF、0.90 mL 之 0.01 mol/L 4-胺基-N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]丁醯胺鹽酸鹽/DMF 溶液、及 0.090 mL 之 1 mol/L N,N-二異丙基乙基胺/DMF 溶液加入其中，且將反應產物於室溫下搖晃 70 分鐘。以 0.5 mL 之 DMF 清洗珠粒二次，接著將 0.94 mL 之 DMF 及 0.060 mL 之 2-胺基乙醇加入其中，隨後於室溫下搖晃 2 小時。以 0.5 mL 之 DMF 清洗珠粒二次，接著以 1 mL 之 0.05

mol/L 磷酸鹽緩衝液 (pH 6) 清洗四次，接著，取得經由連接子 (linker) 而結合化合物 A 之珠粒 (以下稱作化合物珠粒)。此外，使用藉由不加入 4-胺基-N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]丁醯胺鹽酸鹽之類似反應所取得之珠粒作為對照組珠粒。將這些珠粒之各類型懸浮於 1 mL 之 0.05 mol/L 磷酸鹽緩衝液 (pH 6)，並保存於冰箱中備用。於使用前，分離部分珠粒並以細胞溶解緩衝液清洗三次。

(4) 細胞萃取物與珠粒間之反應

於 4°C 下，將 0.1 mL 之細胞溶解產物 (2 mg/mL 之蛋白質) 及約 0.9 mg 之化合物珠粒或對照組珠粒充分混合隔夜。以磁鐵將上清液自珠粒分離，並收集作為流過物 (Flow-through) 分液。此外，以細胞溶解緩衝液淋洗珠粒，接著於 4°C 下與 40 µL 之含有 0.5 mmol/L 之化合物 A 之細胞溶解緩衝液反應約 8 小時並劇烈攪拌。以磁鐵將上清液自珠粒分離，並收集作為化合物 A-洗滌液。此外，珠粒以細胞溶解緩衝液輕輕淋洗、以 15 µL 之 SDS-PAGE 樣本緩衝液 (sample buffer) (2ME+) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 混合，其係稀釋 4 倍，並於約 95°C 下加熱 5 分鐘。此後，以磁鐵將上清液自珠粒分離，並收集作為熱洗滌 (Heat-eluted) 分液。

(5) 由西方墨點法檢測 MIF

以一般方法進行西方墨點法。

將前述 (4) 中所得之一部分之流過物分液及一部分之化合物 A-洗滌液兩者分別與 SDS-PAGE 樣本緩衝液

(2ME+)混合，並加熱。此等熱處理樣本及熱洗滌分液係於 30 至 50 mA 下以 SDS-PAGE 凝膠 (SuperSep Ace 15%，Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 進行電泳分析約 80 分鐘，接著於 100 mA 下以電泳方式轉移至 PVDF 薄膜 (Hybond-P, GE Healthcare Japan Corporation) 約 60 分鐘。於室溫下，將蛋白質轉移薄膜浸入含有 5% 脫脂牛奶之 TBST 溶液 (10 mmol/L Tris、100 mmol/L 氯化鈉、0.1% Tween 20, pH 7.5) 並輕晃約 1 小時。此後，將薄膜浸入含有 1/50000 體積之抗 MIF 抗體 (Abcam Plc.) 及 5% 脫脂牛奶之 TBST 溶液，並於 4°C 下以溫和混合的方式反應隔夜。在以 TBST 溶液輕輕淋洗薄膜三次之後，將所得之薄膜浸入含有 1/5000 體積之 HRP 修飾之抗山羊 IgG 抗體 (Santa Cruz Biotechnology Inc.) 及 5% 脫脂牛奶之 TBST 溶液，並於室溫下以溫和混合的方式反應 1 小時。在以 TBST 溶液輕輕淋洗薄膜三次之後，以 ECL Prime 試劑 (GE Healthcare Japan Corporation) 依據其說明書而檢測 MIF。

【0033】第 1 圖顯示薄膜之照片，其中以化學發光檢測 MIF 與抗體之結合反應物。

於凝膠之個別電泳泳道進行電泳分析之分液如下：

電泳泳道 1：化合物珠粒之流過物分液

電泳泳道 2：化合物珠粒之化合物 A-洗滌液

電泳泳道 3：化合物珠粒之熱洗滌分液

電泳泳道 4：重組型 MIF (Abcam Plc.)

電泳泳道 5：對照組珠粒之流過物分液

電泳泳道 6：對照組珠粒之化合物 A-洗滌液

電泳泳道 7：對照組珠粒之熱洗滌分液

【0034】化合物珠粒之化合物 A-洗滌液含有具化合物珠粒結合能力之蛋白質，並於過量之化合物 A 存在下自化合物珠粒解除。於化合物 A-洗滌液(即電泳泳道 2)檢測出之條帶經證實為 MIF，係因其結合至抗 MIF 抗體且位於重組型 MIF 之相同分子量之相對應位置。

換言之，其顯示，MIF 具有結合至化合物珠粒之能力。

另一方面，對照組珠粒之化合物 A-洗滌液與對照組珠粒之熱洗滌分液兩者皆含有具對照組珠粒結合能力之蛋白質。由於未於這些分液(亦即，電泳泳道 6 及 7)檢測出 MIF，其顯示，MIF 不具有結合至對照組珠粒之能力。

據此，其證實，MIF 特異地結合至化合物 A。

測試例 2(確認 MIF 活性之抑制)

【0035】使用化合物 A 至 I 作為測試物質。

測試物質對於 MIF 之互變異構酶活性之抑制效應，其係藉由參考 Healy 等人之方法(Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2011, vol. 20, pp. 1516-1523)而評估。

在此方法中，以 475 nm 下之吸光度變化測定 L-3,4-二羥基苯丙胺酸甲酯(L-多巴色素甲酯，有顏色)至 5,6-羥基吲哚-2-羧酸甲酯(無顏色)之互變異構反應。

在酵素來源方面，使用 Abcam Plc.製造之重組型 MIF 或參考 Lubetsky 等人之方法(The Journal of Biological

Chemistry, 2002, vol. 277, pp. 24976-24982)製造及純化之 MIF。MIF 之純化方法描述如下。

以插入 MIF 之全長基因序列之 pET15b 載體 (vector)(Merck)轉染大腸桿菌 BL21 Star(DE3)菌株 (Life Technologies Corporation)。將大腸桿菌培養至培養基吸光度(於 600 nm 下)呈現 0.5 至 0.8，將異丙基- β -硫代半乳糖 哌喃糖 苷 (thiogalactopyranoside)(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)加入其中，使最終濃度為 0.1 mmol/L、及誘導蛋白質表現 4 小時。將大腸桿菌重新懸浮於含有 20 mmol/L Tris(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)、20 mmol/L 氯化鈉(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)、及 1 mmol/L 二硫蘇糖醇(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)之緩衝液(pH 7.5)，並將反應產物進行超音波溶解(ultrasonic lysis)且於 15000 rpm 下離心 10 分鐘。使用 0.20 μ m 過濾器過濾所取得之上清液，並使其通過 HiTrap Q HP 及 HiTrap SP HP 管柱(GE Healthcare Japan Corporation)，以分離出每管各 5 mL 之流過物分液。將 10 μ L 之各分離分液進行電泳分析，其使用 5 至 20%聚丙稀醯胺凝膠(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)，且所有蛋白質皆以考馬斯亮藍 (Coomassie brilliant blue)試劑(Bio-Rad Laboratories, Inc.)染色。基於所得之結果，選擇含有大量 MIF 及含有最少量之其他蛋白質之分液作為純化之 MIF。以 BCA 蛋白質分析試劑(Thermo Fisher Scientific K. K.)測定 MIF 蛋白之濃度。

各測試物質對於 MIF 互變異構酶活性之抑制效應係測定如下。

將最終濃度為 10 至 50 nmol/L 之 MIF 及最終濃度為 30 μ mol/L 之各測試物質或作為對照組之 0.5%二甲亞砷 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)加入含有 50 mmol/L 雙 (2- 羥 乙 基) 胺 基 - 參 (羥 甲 基) 甲 烷 (Bis(2-hydroxyethyl)amino-tris(hydroxymethyl)methane, Bis-Tris)(Dojindo Laboratories) 及 1 mmol/L EDTA(Dojindo Laboratories)之緩衝液 (pH 6.2), 且反應係於室溫下進行 15 分鐘, 以得到反應溶液 1。

另一方面, 將 1/20 體積之 12 mmol/L L-3,4-二羥基苯丙胺酸甲酯 (Sigma Aldrich)及 1/20 體積之 24 mmol/L 過碘酸鈉 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)加入具有與用於取得反應溶液 1 之相同組成物之緩衝液, 以得到反應溶液 2。

接著, 將反應溶液 1 及反應溶液 2 混合, 並立即測定所得混合物於 475 nm 下之吸光度之時間變化。

取得開始測定之後約 1 分鐘時與之後約 5 分鐘時間之吸光度差異。將對照組之吸光度變化假定為 100%, 計算於各測試物質存在下之互變異構酶反應之抑制率。

【0036】表 2 顯示其結果。在表 2 中, 互變異構酶反應抑制率係顯示如下。「-」; 小於 50%、「+」; 50% 以上且小於 75%、「++」; 75%以上。

【0037】 表 2

測試物質	互變異構酶反應之抑制率
化合物 A	+
化合物 B	+
化合物 C	+
化合物 D	+
化合物 E	++
化合物 F	++
化合物 G	+
化合物 H	++
化合物 I	++

【0038】所有的測試物質皆抑制 MIF 之互變異構酶活性。

前述之結果顯示，通式[1]之化合物或其鹽類顯示 MIF 抑制效應並可作為 MIF 抑制劑。

測試例 3(化合物 A 於慢性壓迫性神經損傷模式大鼠之效用)

【0039】本測試係藉由參考 Bennett 等人之方法 (Pain, 1988, vol. 33, pp. 87-107)而進行。

使用化合物 A 作為測試物質，並使用塞來昔布 (celecoxib)(一種 NSAIDs)作為參考物質。化合物 A 之投予劑量為 30 mg/kg(化合物 A 組)。塞來昔布之投予劑量為 30 mg/kg(塞來昔布組)。對於對照組，將 0.5%甲基纖維素水溶液作為賦形藥(vehicle)投予。

在以戊巴比妥 (Somnopentyl)(由 Kyoritsu Seiyaku Corporation 製造，約 52 mg/kg，腹膜內投予)之麻醉下，於斯普拉-道來 (Sprague-Dawley)雄性大鼠 (7 週大)之左坐骨神經進行神經壓迫手術。簡言之，解剖各大鼠之左

股區域(left femoral region)，將坐骨神經由組織周圍分離，且將神經以 4-0 絲質縫線(由 Eticon Inc.製造，手術絲線)進行鬆散式壓迫，以具有於四個位置、間隔約 1 mm 之狹窄部位。分別縫合肌肉層及皮膚，並消毒手術區域。於手術後第 16 天，每日口服投予一次賦形藥(verhicle)、測試物質或參考物質，並持續 14 天。

自開始投予後，以馮弗雷測試法(von Frey test)評估左後腳掌之足墊之疼痛感(機械性觸摸痛)。簡言之，以分別具有各種撓度(flexibilities)之馮弗雷絲(von Frey filaments)(Semmes-Weinstein Von Frey Anesthesiometer(由 Danmic Global，LCC 製造))先後從最輕之彈性者開始垂直加壓於左後腳掌之足墊，而大鼠對於絲線之彈力顯示之抽出反應(withdrawal response)則定其為疼痛閾值(pain threshold value)。

【0040】疼痛感之評估係以疼痛閾值之平均表示。表 3 顯示其結果。

【0041】表 3

測試組	動物數目	疼痛閾值之平均(g)	
		手術後第 15 天	手術後第 30 天
對照組	8	2.7	4.2
化合物 A 組	8	2.4	13.5
塞來昔布組	7	2.5	3.1

【0042】在開始投予後第 14 天(於手術後第 30 天)，化合物 A 組之疼痛閾值增至 13.5 g，因此，相較於對照組，化合物 A 抑制機械性觸摸痛之症狀。

另一方面，投予塞來昔布(30 mg/kg)(一種 NSAID)無法抑制機械性觸摸痛症狀。

前述之結果顯示，化合物 A 藉由不同於 NSAIDs 之機制而抑制機械性觸摸痛之症狀。

測試例 4(於慢性復發型 EAE 小鼠模式之效用)

【0043】以化合物 A 作為測試物質，並選擇柳氮磺胺吡啶(salazosulfapyridine; 以下稱作 SASP)作為比較對照試劑。化合物 A 之投予劑量為 30 mg/kg(化合物 A 組)。SASP 之投予劑量為 300 mg/kg(SASP 組)。在對照組及正常組(無誘發治療組)中，將 0.5%甲基纖維素水溶液作為投予液體之賦形藥(vehicle)而投予。

藉由以部分 PLP 胜肽進行免疫，於 SJL/J 雌性小鼠誘發慢性復發型 EAE。簡言之，藉由混合等體積之含有 1 mg/mL 之胜肽(其對應於 PLP 之殘基 139-151)之磷酸鹽緩衝鹽液及含有 4 mg/mL 之死菌結核分枝桿菌(M. Tuberculosis)H37Ra 之弗式不完全佐劑(Freund's incomplete adjuvant)以製備乳劑。將乳劑皮內注射(每隻小鼠 50 µg 之 PLP)至背部上之四位置以進行免疫，此外，於免疫當日及二天後，於每隻小鼠各自以腹膜內注射 150 ng 之量之百日咳毒素(pertussis toxin)，總共二次。自免疫日起，每日口服投予一次賦形藥(vehicle)、測試物質、或參考物質並持續 44 天。

在本實驗中，免疫注射後第 14 至 16 天麻痺進展而達到高峰，且症狀緩解一次，但是於第 38 天復發並達到高峰。

依據 Weaver 等人之報告(FASEB Journal, 2005, vol. 19, p. 1668)評估症狀。簡言之，將四肢全部及尾巴之麻

痺分別以 0 至 3 之 4 等級之分數及 0 至 2 之 3 等級之分數來評分，並將分數總和定為 EAE 分數(最大分數為 14)。

【0044】於最初發病期(免疫後第 15 天)及復發期(免疫後第 38 天)測定各組之發病率(發展成疾病之小鼠數目/使用之小鼠數目)及 EAE 分數之平均。表 4 顯示其結果。

【0045】表 4

測試組	動物數目	最初發病期		復發期	
		發病率	EAE 分數	發病率	EAE 分數
正常組	2	0/2	0.0	0/2	0.0
對照組	8	6/8	6.8	6/8	1.9
化合物 A 組	8	1/8	1.4	2/8	0.3
SASP 組	8	7/7 (1 隻動物死亡)	5.5	6/6 (2 隻動物死亡)	2.0

【0046】在化合物 A 組中，於最初發病期及復發期兩者之發病率皆低，且 EAE 分數亦明顯低。

另一方面，於 SASP 組中，發病率及 EAE 分數皆未降低。

【0047】前述之結果顯示，化合物 A 抑制復發型 EAE 之麻痺發生。化合物 A 之效用明顯不同於 SASP，即使這兩種藥物皆歸類為免疫調節劑(immunomodulator)。

【0048】前述之結果顯示，通式[1]之化合物或其鹽類適用於作為 MIF 抑制劑，且亦適用於 MIF 之抑制具效用之疾病(如 NP、及復發緩解型與繼發進行型 MS 之復發期))之治療性或預防性治療。

產業應用性

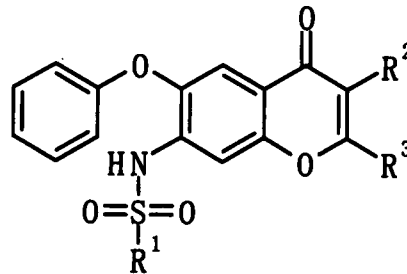
【0049】由通式[1]表示之苯并哌喃衍生物或其鹽類係結合至 MIF，呈現 MIF 抑制效應，且適用於 MIF 之抑制具效用之疾病之治療性或預防性治療。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種巨噬細胞遷移抑制因子抑制劑，其包含由下列通式表示之苯并呋喃(benzopyran)衍生物或其鹽類，

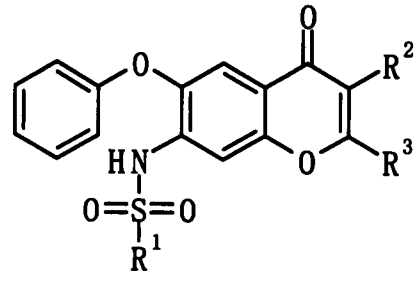


其中 R^1 代表任意地經取代之 C_{1-6} 烷基； R^2 及 R^3 之一者代表氫原子；且 R^2 及 R^3 之另一者代表氫原子、任意地經取代之胺基、任意地經取代之醯基胺基、任意地經取代之胺甲醯基、或任意地經取代之芳基。

2. 如請求項 1 之巨噬細胞遷移抑制因子抑制劑，其中 R^2 及 R^3 之一者代表氫原子；且 R^2 及 R^3 之另一者代表任意地經取代之醯基胺基。
3. 如請求項 1 之巨噬細胞遷移抑制因子抑制劑，其中苯并呋喃衍生物為 N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]甲醯胺、N-(3-胺基-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-7-基)甲烷磺醯胺、N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]乙醯胺、N-(4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-7-基)甲烷磺醯胺、7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-2-羧醯胺(carboxamide)、N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-2-基]乙醯胺、7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯

氧基-4H-1-苯并呋喃-3-羧醯胺、N-[7-[(乙基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]甲醯胺、或 N-(4-側氧-6-苯氧基-2-苯基-4H-1-苯并呋喃-7-基)甲烷磺醯胺。

- 4.如請求項 1 之巨噬細胞遷移抑制因子抑制劑，其中苯并呋喃衍生物為 N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]甲醯胺。
- 5.一種神經性病變疼痛之治療劑，其包含由下列通式表示之苯并呋喃衍生物或其鹽類，



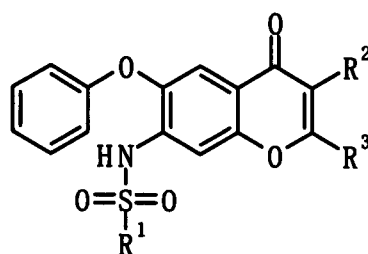
其中 R¹ 代表任意地經取代之 C₁₋₆ 烷基；R² 及 R³ 之一者代表氫原子；且 R² 及 R³ 之另一者代表氫原子、任意地經取代之胺基、任意地經取代之醯基胺基、任意地經取代之胺甲醯基、或任意地經取代之芳基。

- 6.如請求項 5 之神經性病變疼痛之治療劑，其中 R² 及 R³ 之一者代表氫原子；且 R² 及 R³ 之另一者代表任意地經取代之醯基胺基。
- 7.如請求項 5 之神經性病變疼痛之治療劑，其中苯并呋喃衍生物為 N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]甲醯胺、N-(3-胺基-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-7-基)甲烷磺醯胺、N-[7-[(甲基

磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]乙醯胺、N-(4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-7-基)甲烷磺醯胺、7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-2-羧醯胺、N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-2-基]乙醯胺、7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-羧醯胺、N-[7-[(乙基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]甲醯胺、或 N-(4-側氧-6-苯氧基-2-苯基-4H-1-苯并呋喃-7-基)甲烷磺醯胺。

8.如請求項 5 之神經性病變疼痛之治療劑，其中苯并呋喃衍生物為 N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并呋喃-3-基]甲醯胺。

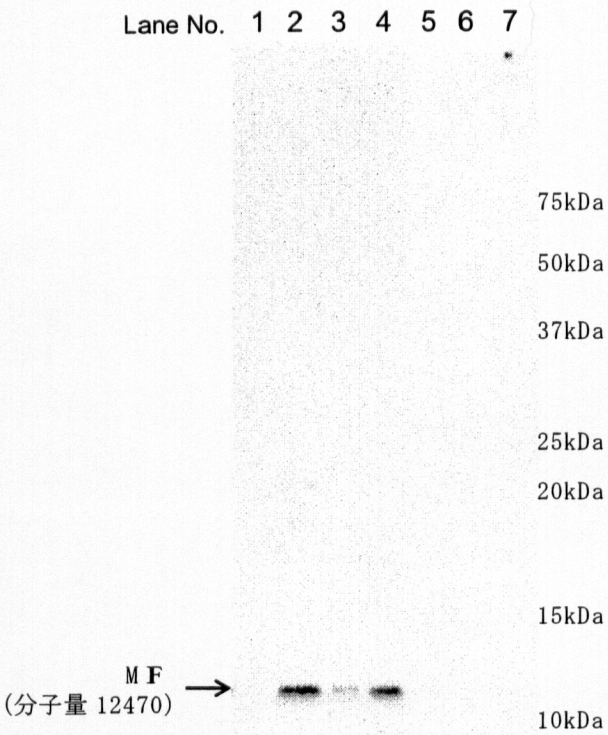
9.一種復發緩解 (relapsing-remitting) 型或繼發進行 (secondary progressive) 型多發性硬化症復發時之治療劑，其包含由下列通式表示之苯并呋喃衍生物或其鹽類，



其中 R^1 代表任意地經取代之 C_{1-6} 烷基； R^2 及 R^3 之一者代表氫原子；且 R^2 及 R^3 之另一者代表氫原子、任意地經取代之胺基、任意地經取代之醯基胺基、任意地經取代之胺甲醯基、或任意地經取代之芳基。

10. 如請求項 9 之復發緩解型或繼發進行型多發性硬化症復發時之治療劑，其中 R^2 及 R^3 之一者代表氫原子；且 R^2 及 R^3 之另一者代表任意地經取代之醯基胺基。
11. 如請求項 9 之復發緩解型或繼發進行型多發性硬化症復發時之治療劑，其中苯并哌喃衍生物為 N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]甲醯胺、N-(3-胺基-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-7-基)甲烷磺醯胺、N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]乙醯胺、N-(4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-7-基)甲烷磺醯胺、7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-2-羧醯胺、N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-2-基]乙醯胺、7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-羧醯胺、N-[7-[(乙基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]甲醯胺、或 N-(4-側氧-6-苯氧基-2-苯基-4H-1-苯并哌喃-7-基)甲烷磺醯胺。
12. 如請求項 9 之復發緩解型或繼發進行型多發性硬化症復發時之治療劑，其中苯并哌喃衍生物為 N-[7-[(甲基磺醯基)胺基]-4-側氧-6-苯氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基]甲醯胺。

圖式



第 1 圖