

發明專利說明書

200407158

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P2126679

※申請日期：P2-9-26

※IPC 分類：A61K38/16
A61P27/06

壹、發明名稱：(中文/英文)

增加眼部細胞中明膠酶 A 之活性的小有機分子

SMALL ORGANIC MOLECULES THAT INCREASE THE ACTIVITY
OF GELATINASE A IN OCULAR CELLS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商博士倫公司

BAUSCH & LOMB INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

羅柏特 B. 史帝爾斯

ROBERT B. STILES

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州羅徹斯特市博士倫廣場 1 號

ONE BAUSCH & LOMB PLACE ROCHESTER, N. Y. 14604-2701,
U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 布魯斯 艾倫 費佛

PFEFFER, BRUCE ALAN

2. 羅斯瑪麗 貝斯 富里克

FLICK, ROSEMARIE BETH

3. 納維德 彬 凱莫爾 山

SHAMS, NAVEED BIN KAMAL

✓ 4. 史蒂芬 保羅 巴特爾斯

BARTELS, STEPHEN PAUL

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國紐約州費爾波特市克里克班德路 8 號

8 CREEK BEND DRIVE, FAIRPORT, NEW YORK 14450, U.S.A.

2. 美國紐約州寇彼艾克市北艾莫森路 3 號

3 NORTH EMERSON AVENUE, COPIAQUE, NEW YORK 11726,
U.S.A.

3. 美國喬治亞州杜露斯市克羅夫頓歐維爾路克路 11215 號

11215 CROFTON OVERLOOK COURT, DULUTH, GEORGIA
30097, U.S.A.

4. 美國紐約州匹茲福特市希爾可希爾路 16 號

16 SILCO HILL, PITTSFORD, NEW YORK 14534, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 美國 U.S.A.

3. 美國 U.S.A.

4. 美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002 年 09 月 27 日；10/260,448

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002 年 09 月 27 日；10/260,448

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明普遍有關一種可藉降低近小管網眼作用作為水分流出之障壁而於眼中進行“藥理小索管切除術”之小有機分子。更詳言之，該小有機分子可藉增加膜型之基質金屬蛋白酶(MT-MMPs)之細胞膜表現而於眼細胞內增加明膠酶A活性，以增加水分流出，作為主要開放角度青光眼之治療。本發明包含製造及使用此小有機分子治療主要開放角度青光眼之方法。

【先前技術】

眼部之細胞外基質為特異化蛋白質、糖蛋白及蛋白多糖之聯合體，其次作用並對結構賦予結締組織之生理功能。在細胞等級中，該ECM不僅提供結構、撓性及支撐，且亦作用為滲濾障壁、調節細胞黏結並影響組織型態發生及分化。ECM之部分正常功能包含ECM's之緊密調節轉換，其可藉各種新合成之ECM元素之分泌及整合而平衡衰變分子之降解及處置。

特異化之細胞外蛋白分解之酵素(稱為基質金屬蛋白酶(MMPs))係由許多細胞類型所產生。MMPs在此ECM分子如膠原、纖維黏連蛋白及各種蛋白多糖之最初降解中扮演重要角色。MMP活性部分經由分泌所調節，因為蛋白分解過程之不活化酵素原及活化作用變成較小分子量型態。此MMPs之經調節活性一般需要蛋白酶活性以及自我分解機制。MMPs受基質金屬蛋白酶(TIMPS)之內源性組織抑制劑

所抑制。對MMP、明膠酶A(GelA)(MMP-2；72 kD明膠酶；IV型膠原酶；E.C.3.4.24.24)而言，該特異之蛋白分解活化劑已知為MMP家族之另一成員，亦即MT-MMP。與其他MMPs相反，MT-MMP主要以完整膜蛋白質表現。有6種已知之MT-MMP亞型，因此對MMP-14稱為MT1-MMP、對MMP-15稱為MT2-MMP、對MMP-16稱為MT3-MMP、對MMP-17稱為MT4-MMP、對MMP-24稱為MT5-MMP及對MMP-25稱為MT6-MMP。除了MT4-MMP以外，所有MT-MMP亞型於72 kD proGelA中進行斷裂以起始蛋白分解“級聯”成GelA之66 kD(中間物)、59 kD(活性物)及43 kD(“微小物”)型態。MT-MMP可活化GelA，其與特異抑制蛋白質TIMP-2錯合。此在ECM轉換之調節中以主要控制點發生MT-MMP表現及/或活性。

小索網眼(trabecular meshwork)(TM)為位在眼部前段之虹膜-角膜角度上之組織。由睫狀體上皮分泌之水分自該TM處流出眼部。TM之細胞存在於膠原束、或小索中、或包埋於與鞏膜靜脈竇有關之ECM中。該鞏膜靜脈竇為具有內皮之通道，於其中排出水分。經由水分分泌及流出之平衡而維持該眼內液壓(IOP)。正常IOP略高於靜脈壓，部分源自TM之流出抗性。TM流出抗性相信為TM及與小索有關之ECM之ECM巨分子之流體力學性質之結果。

對稱為主要開放角度青光眼(POAG)(顯現隱伏之IOP漸進增加)之潛在性盲眼疾病複雜度而言，該疾病之病原盛行理論為在TM程度之ECM轉換調節失調。此為對TM之局部化生

化損壞，其顯示出ECM普遍過量，或ECM之特異成分失衡、或眼部以正常生理速率使流體流在眼部之能力受損。已報導藥理仲介以降低累積之ECM可降低該等疾病之升高IOP特徵。

可增加MT-MMP表現之治療性小有機分子已由Ito等人加以描述(Ito等人, Eur. J. Biochem. 251, 353-358 (1998))。如Ito等人所述，三氟哌吡治療人類子宮頸纖維細胞產生明膠酶A之MT1-MMP-誘發之活化作用。三氟哌吡先前已被歸類為治療性“抗精神病藥”。然而，Ito等人歸類該三氟哌吡為攜鈣素拮抗劑並對另一攜鈣素抑制劑W-7做成類似主張，但後者化合物之效果並未特別顯著。Ito等人斷定攜鈣素對MT-MMP表現為負面調節。

使用西方墨點免疫化學法，文獻已證明MT-MMP係存在於人類眼組織中而非TM細胞中，以及存在於新鮮且培養之豬的TM細胞中(Alexander, J 及 Acott, T.S., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40 (ARVO摘要): S506, #2670 (1999))。 (Smine, A.及Plantner, J.J., Curr. Eye Res. 16:925 (1997))。上述任一文獻均未提及GelA活化作用，雖然Alexander及Acott描述以大戟二萜醇酯(大戟二萜醇12-荳蔻酸酯13-乙酸酯)增加MT1-MMP之表現。然而大戟二萜醇酯由於其為已知之致癌物質而不具有治療利用性。

除了三氟哌吡及大戟二萜醇酯以外，下列試劑已顯示可在細胞內增進MT-MMP表現及/或GelA活化，而非在TM內。

傑克豆球蛋白(Concanavalin)A、

介白素-1 α 、
 原鈣酸酯、
 衍生自彈性酶素之六肽、
 細胞鬆弛素D、
 Monensin、
 腫瘤壞死因子- α 、
 細菌脂多糖、
 過氧化氫、
 氧化之低密度脂蛋白、
 肝細胞生長因子/擴散因子、
 β -澱粉樣蛋白肽、
 活化之蛋白質C、
 生長激素、
 介白素VIII、
 甘胺鹽基-L-組胺鹽基-L-離胺酸- Cu^{2+} 、
 溶血磷脂酸。

檢索美國專利僅發現美國專利號5,260,059一個專利涵蓋可增加基質金屬蛋白酶(MMPs)活性之藥劑。該'059號專利揭示藉由提供具有巨細胞陣列之TM細胞治療青光眼之方法，該巨分子包含基質金屬蛋白酶-1(MMP-1)、基質金屬蛋白酶-2(MMP-2)及基質金屬蛋白酶-3(MMP-3)。稱為MT-MMPs之MMP類在該'059號專利申請時尚未特徵化。該'059號專利申請時，GelA之生理活化作用似乎僅由自我催化機制作用。該'059號專利中特別述及之其他分子為結合

肝素之主要生長因子、神經生長因子、介白素-1、介白素-6、大戟二萜醇酯、鈣離子、鋅離子、纖維蛋白溶酶級胺基苯基乙酸汞(APMA)。

據此，本技藝中仍需要提供治療稱為主要開放角度青光眼之疾病之組合物。

【發明內容】

依據本發明之小有機分子具有用於治療稱為主要開放角度青光眼之疾病之治療利用性，該有機小分子對細胞及組織具有生理效果。本發明之小有機分子可增加在TM中表現之MT-MMP或類似酵素之表現或酵素活性，其可活化GelA。GelA之活化導致ECM增加降解且隨後因所產生之IOP降低而增加水分外流。

本發明之小有機分子亦可用以建立供發現可治療主要開放角度青光眼之疾病之新穎藥物療法之模型系統。為了完成此目的，本發明之小有機分子係用以於體外調節TM細胞及組織以進行MT-MMP之增加表現及/或活性。此證據可自proGelA產生GelA活性物種。GelA之活化作用可證明係利用由TM內源性分泌或以純化酵素外源性添加於實驗性組織或細胞中之proGelA。就此而言，重要地是需注意含水腫瘤富含proGelA。在眼部外流系統之細胞中MT-MMP量或活性增進作用將可自局部提供用於ECM脂蛋白分解再造之proGelA製造GelA。

假定人體整個組織及器官中ECM調節具重要性，則不意外地是許多疾病其病理部分與ECM過度降解有關，因MMP

活性增加之結果。抑制MMP活性之藥物可作為與MMP正常功能及調節明顯喪失有關之疾病之療法。因此本發明包含使用本發明之小有機分子經由MT-MMP活性及/或表現之細胞調節而治療特定疾病之方法。

據此，本發明一目的係提供可有效治療主要開放角度青光眼之小有機分子。

本發明又一目的係提供對MT-MMP活性之細胞調節及/或表現具有效用之小有機分子。

本發明另一目的係提供有效治療主要開放角度青光眼之方法。

本發明另一目的係提供經由MT-MMP活性及/或表現之細胞調節而治療特定疾病之方法。

本發明另一目的係提供製造可經由MT-MMP活性及/或表現之細胞調節而治療特定疾病之小有機分子之方法。

本發明又一目的係提供製造可有效治療主要開放角度青光眼之小有機分子之方法。

本發明該等及其他目的及優點(其有些將特別描述而其他則無)將由詳細說明及後述之申請專利範圍變得更顯而易見。

【實施方式】

提供下列詳述說明用以使熟知本技藝者可製造並使用本發明且描述本發明所完成之進行本發明之最佳模式。

本發明為小有機分子之用途，該小分子對細胞及組織具有藥理效果以增加一或多種膜型基質金屬蛋白酶

(MT-MMPs)或類似酵素之酵素活性及/或表現，該等酶或酵素係於眼部之小索網眼(TM)中表現以活化明膠酶A(GelA)供治療主要開放角度之青光眼。

用以增加 MT-MMPs之細胞膜表現且結果可活化 GelA之本發明之小有機分子之用途可增加胞外基質之轉換並減少其累積。TM中活化 GelA可增加水分外流並降低眼內壓，因此在治療主要開放角度青光眼中具有治療潛力。

本發明之小有機分子之額外用途為在發展體外模型中增加一或多種 MT-MMPs之細胞膜表現，其可用以發現新藥物療法。通常，本發明之小有機分子可用以發現用於對與一或多種 MT-MMPs之表現及 GelA活化改變有關之病理學之任何眼疾病之新穎療法。

本發明之小有機化合物一般由下圖 1 表示：

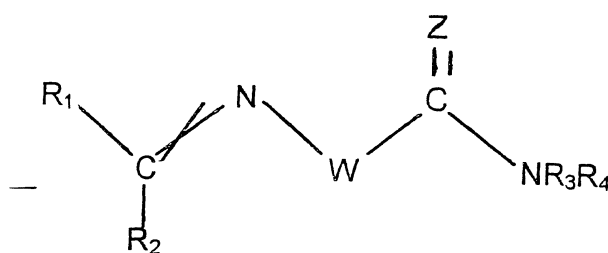


圖 1

其中 W 係選自由氧、硫及 C₁₋₂₀ 羥基化碳基所組成之組群；

Z 係選自由氧及硫所組成之組群；

R₁ 為選自分支或未分支且為經取代或未經取代之下列基所組成之組群：C₆₋₂₅ 芳基，例如(但不限於)苯基或萘基；C₃₋₂₀ 環烷基例如(但不限於)飽和雙環碳環或三環碳環；C₃₋₂₀ 環烯

(但不限於)苯硫基； C_{6-30} 芳基烷基硫基例如(但不限於)苯基甲硫基； C_{6-30} 芳基鹽氧基； C_{6-30} 芳基烷基磺鹽基例如(但不限於)苯基甲基磺鹽基； C_{6-30} 芳基烷基亞磺鹽基例如(但不限於)萘基丙基亞磺鹽基； C_{6-30} 芳基烷基硫基羰基例如(但不限於)萘基丙基硫基羰基； C_{6-30} N-烷基-N-芳基胺基磺鹽基例如(但不限於)N-辛基-N-苯胺基磺鹽基、 C_{6-30} N-烷基-N-芳基胺基亞磺鹽基例如(但不限於)N-丁基-N-苯基胺基亞磺鹽基； C_{6-30} 芳氧基羰基烷基羰基例如(但不限於)苯氧基羰基甲基羰基； C_{6-30} 芳鹽基硫基例如(但不限於)萘甲鹽基硫基；及 C_{6-30} 芳基鹽硫基例如(但不限於)苯甲鹽基硫基；

且上述之 R_1 當經取代時係經一或多個選自下列所組成組群之取代基取代： C_{1-25} 烷基例如(但不限於)甲基、乙基或丙基； C_{1-25} 烯基例如(但不限於)甲烯基、丙烯基或辛烯基； C_{1-25} 炔基例如(但不限於)乙炔基、丁炔基或己炔基； C_{1-25} 烷氧基例如(但不限於)甲氧基、丙氧基或丁氧基； C_{1-25} 烯氧基例如(但不限於)甲烯氧基、丙烯氧基或辛烯氧基；羥基、羧基、胺基； C_{1-25} (N-烷基羰基)胺基例如(但不限於)(N-甲基羰基)胺基； C_{1-25} (N-烷基羰基)-N-烷基胺基例如(但不限於)(N-甲基羰基)-N-丙基胺基； C_{1-25} (N-烷基羰基烷基)胺基例如(但不限於)(N-甲基羰基丙基)胺基、氰基、硝基； C_{6-30} 芳基偶氮基例如(但不限於)偶氮苯、磺基、亞磺基、氫硫基、鹵基例如(但不限於)氟、氯、溴或碘； C_{1-25} 鹵烷基例如(但不限於)氟甲基或氯丙基、三氟甲基； C_{1-25} 三氟甲基烷基例如(但不限於)三氟甲基丙基； C_{6-30} 芳基烷基例如(但不限於)苯基甲

基；C₆₋₃₀芳基例如(但不限於)苯基或萘基；C₁₋₂₅ N-烷基胺基例如(但不限於)N-甲胺基；C₁₋₂₅ N-二烷基胺基例如(但不限於)N-二甲基胺基；C₁₋₂₅(N-烷基-N-烯基)胺基例如(但不限於)(N-甲基-N-丙烯基)胺基；C₁₋₂₅ N-二烯基胺基例如(但不限於)N-二丙烯基胺基；C₁₋₂₅烷基磺醯基例如(但不限於)丙基磺醯基；C₁₋₂₅烷基亞磺醯基例如(但不限於)甲基亞磺醯基；C₁₋₂₅烷硫基例如(但不限於)甲硫基、氫；C₁₋₂₅氰基烷基例如(但不限於)氰基丁基；C₁₋₂₅醯基例如(但不限於)乙醯基；C₁₋₂₅烷基羰基氧基例如(但不限於)甲基羰基氧基、亞硝基；C₁₋₂₅烷氧基烷基例如(但不限於)甲氧基丙基；C₁₋₂₅烷氧基羰基例如(但不限於)甲氧基羰基；C₁₋₂₅羥基烷基例如(但不限於)羥基丁基、硫羧基；C₁₋₂₅硫羧基烷基例如(但不限於)硫羧基丙基；C₁₋₂₅烷硫基羰基例如(但不限於)丁基硫羰基；C₁₋₂₅烷基硫羰基烷基例如(但不限於)甲基硫羰基乙基；C₁₋₂₅烷氧基硫羰基例如(但不限於)甲氧基硫羰基；C₁₋₂₅烷氧基硫羰基烷基例如(但不限於)甲氧基硫羰基丙基、胺磺醯基、胺亞磺醯基；C₁₋₂₅ N-烷基胺磺醯基例如(但不限於)N-甲基胺磺醯基；C₁₋₂₅ N-二烷基胺磺醯基例如(但不限於)N-二丙基胺磺醯基；C₁₋₂₅ N-烷基胺亞磺醯基例如(但不限於)N-丙基胺亞磺醯基；C₁₋₂₅ N-二烷基胺亞磺醯基例如(但不限於)N-二甲基胺亞磺醯基；C₁₋₂₅胺磺醯基烷基例如(但不限於)胺磺醯基甲基；C₁₋₂₅胺亞磺醯基例如(但不限於)胺亞磺醯基丙基、胺基羰基；C₁₋₂₅胺基羰基烷基例如(但不限於)胺基羰基甲基；C₁₋₂₅ N-烷基胺基羰基例如(但不限於)N-丙基胺基羰基

； C_{1-25} N-二烷基胺基羰基例如(但不限於)N-二甲基胺基羰基； C_{1-25} 烷氧基羰基胺基例如(但不限於)丙氧基羰基胺基、硫代胺甲醯基； C_{1-25} 硫代胺甲醯基烷基例如(但不限於)硫代胺甲醯基丙基； C_{1-25} (N-烷基)硫代胺甲醯基例如(但不限於)(N-甲基)硫代胺甲醯基； C_{1-25} (N-二烷基)硫代胺甲醯基例如(但不限於)(N-二甲基)硫代胺甲醯基、胺基硫基； C_{1-25} 烷基胺基硫基例如(但不限於)丙胺基硫基； C_{1-25} N-二烷基胺基硫基例如(但不限於)N-二甲基胺基硫基； C_{1-25} 環烷基例如(但不限於)飽和單-、二-或三環碳環基環； C_{1-25} 環烯基例如(但不限於)不飽和單-、二-或三環碳環基環； C_{1-25} 芳氧基例如(但不限於)苯氧基； C_{1-25} 環烷氧基例如(但不限於)環戊氧基； C_{1-25} 環烯氧基例如(但不限於)環戊烯氧基；雜環氧基； C_{1-25} 雜芳氧基； C_{1-25} 雜芳基例如(但不限於)吡啶基、1-吡啶基、嗎啉基或1-嗎啉基；雜環狀胺；雜環狀醯胺例如(但不限於)1-哌啶基或1-哌啶基胺磺醯基；N-或S-氧代基及N-或S-硫代基；

R_2 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所組成組群之基：氫； C_{1-10} 烷基例如(但不限於)甲基、丙基或丁基； C_{1-10} 烯基例如(但不限於)甲烯基、丙烯基或辛烯基； C_{1-10} 炔基例如(但不限於)乙炔基、丁炔基或庚炔基；氰基； C_{1-10} 鹵烷基例如(但不限於)氟甲基、氟丙基或氟辛基、三氟甲基； C_{6-15} 環烷基例如(但不限於)環庚基或環辛基； C_{6-15} 環烯基例如(但不限於)環辛烯基或環壬烯基； C_{6-15} 雜環基例如(但不限於)2-四氫呋喃基、3-四氫噻吩基、4-哌啶基、2-吡咯啉

基或3-嗎啉基； C_{6-30} 芳基例如(但不限於)苯基或萘基； C_{6-30} 雜芳基例如(但不限於)呋喃基、咪唑基、噻啉基、噻唑基、吡啶基、2-噻吩基、3-苯并呋喃基或4-吡啶基、鹵基、硝基； C_{6-30} 烷基芳基例如(但不限於)甲基苯基或丙基苯基； C_{6-30} 烷氧基芳基例如(但不限於)乙氧基苯基或丁氧基萘基； C_{1-15} 烷基羰基例如(但不限於)甲基羰基或丙基羰基、羥基羰基、胺基羰基； C_{1-15} N-烷基胺基羰基例如(但不限於)N-丁基胺基羰基或N-丙基胺基羰基；及 C_{1-15} 烷氧基羰基例如(但不限於)甲氧基羰基或丙氧基羰基；

及上述定義之 R_2 可經一或多個上述對 R_1 定義之取代基取代；

R_3 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所成組群之基：氫； C_{1-12} 烷基例如(但不限於)甲基或丙基； C_{1-12} 烯基例如(但不限於)乙烯基或丁烯基； C_{1-12} 炔基例如(但不限於)辛炔基或庚炔基； C_{1-20} 烷氧基烷基例如(但不限於)甲氧基丙基或乙氧基丁基； C_{1-20} 烷氧基烯基例如(但不限於)甲氧基丙烯基或乙氧基丁烯基； C_{1-20} 烯氧基烷基例如(但不限於)甲烯氧基丙基或乙烯氧基丁基；及 C_{1-20} 烯氧基烯基例如(但不限於)甲烯氧基甲烯基或乙烯氧基丙烯基；

及上述定義之 R_3 可經一或多個上述對 R_1 定義之取代基取代；及

R_4 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所成組群之基：氫； C_{1-12} 烷基例如(但不限於)甲基或丁基； C_{1-12} 烯基例如(但不限於)甲烯基或丙烯基； C_{1-12} 炔基例如(但不

限於)甲炔基或丁炔基； C_{1-20} 烷氧基烷基例如(但不限於)甲氧基丙基； C_{1-20} 烷氧基烯基例如(但不限於)甲氧基丙烯基； C_{1-20} 烯氧基烷基例如(但不限於)甲烯氧基丙基； C_{1-20} 烯氧基烯基例如(但不限於)甲烯氧基丙烯基； C_{6-30} 芳基例如(但不限於)苯基或萘基； C_{6-30} 環烷基例如(但不限於)飽和單-、二-或三環碳環基環； C_{6-30} 環烯基例如(但不限於)不飽和單-、二-或三環狀碳環； C_{6-30} 雜環基例如(但不限於)3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-哌啶基、2-吡咯啶基或3-嗎啉基；及 C_{6-30} 雜芳基例如(但不限於)呋喃基、咪唑基、噻啉基、噻唑基、吡啶基、3-噻吩基、2-苯并呋喃基或4-吡啶基；

及上述定義之 R_4 可經一或多個上述對 R_1 定義之取代基取代。

最好，上述定義之 R_1 係選自苯基、苯甲醯基、2,6-二氟苯基、4-三氟甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-第三丁基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-苯氧基苯基及2-噻吩基所組成之組群。

最好，上述定義之 R_2 係選自氰基、環戊烷基、苯基及三氟甲基所組成之組群。

最好，上述定義之 R_3 係選自氫及烷基所組成之組群。

最好，上述定義之 R_4 係選自苯基、環己基及烷基所組成之組群。

又較好為 R_3 及 R_4 稠合成併入醯胺基氮之雜環其係選自1-吡咯啶基、1-哌啶基、4-甲基哌啶基及1-嗎啉基所組成之組群。

當 R_3 及 R_4 稠合成雜環時，其亦可包含取代基例如(但不限於)上述定義之氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、烷氧基烯基、烯氧基烷基或烯氧基烯基。不用以限制之實例可為下列之乙醛鹽基腈、下圖2之芳基-、O-胺基甲鹽基腈：

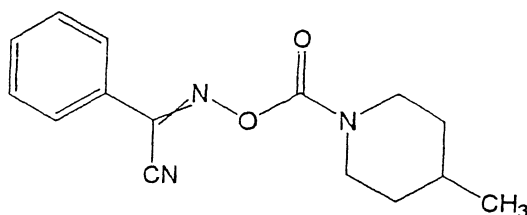


圖 2

本發明之其他小有機化合物一般由下圖3所示：

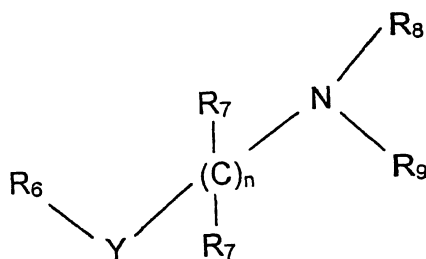


圖 3

其中 R_6 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所組成之組群： C_{6-25} 芳基例如(但不限於)苯基或萘基； C_{3-20} 環烷基例如(但不限於)飽和雙環碳環或三環碳環； C_{3-20} 環烯基例如(但不限於)不飽和雙環碳環或三環碳環； C_{3-30} 雜環基例如(但不限於)3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、4-哌啶基、2-吡咯啶基或3-嗎啉基； C_{6-30} 雜芳基例如(但不限於)呋喃基、咪唑基、噻吩基、吡啶基、3-噻吩基、2-苯并呋喃基或4-吡啶基； C_{6-30} 芳基烷基例如(但不限於)苯基甲基； C_{6-30} 芳基硫基烷基例如(但不限於)苯硫基丙基； C_{6-30} 芳基烯基

例如(但不限於)苯基丙烯基； C_{6-30} 芳基炔基例如(但不限於)苯基甲炔基； C_{6-30} 芳氧基烷基例如(但不限於)苯氧基甲基； C_{6-30} 芳基烷硫基烷基例如(但不限於)苯基甲硫基甲基； C_{6-30} 芳基烷氧基烷基例如(但不限於)苯基丙氧基乙基；

且上述之 R_6 當經取代時係經一或多個選自下列所組成組群之取代基取代：羥基、羧基、胺基、氰基、硝基、硝酸根、 C_{1-25} 烷基例如(但不限於)甲基、乙基或丙基； C_{1-25} 烯基例如(但不限於)甲烯基、丙烯基或辛烯基； C_{1-25} 炔基例如(但不限於)乙炔基、丁炔基或己炔基； C_{1-25} 烷氧基例如(但不限於)甲氧基、丙氧基或丁氧基； C_{2-25} 烯氧基例如(但不限於)甲烯氧基、丙烯氧基或辛烯氧基；羥基、羧基、胺基； C_{1-25} (N-烷基羰基)胺基例如(但不限於)(N-甲基羰基)胺基； C_{1-25} (N-烷基羰基)-N-烷基胺基例如(但不限於)(N-甲基羰基)-N-丙基胺基； C_{1-25} (N-烷基羰基烷基)胺基例如(但不限於)(N-甲基羰基丙基)胺基； C_{6-30} 芳基偶氮基例如(但不限於)偶氮苯、磺基、亞磺基、氫硫基、鹵基例如(但不限於)氟、氯、溴或碘； C_{1-25} 鹵烷基例如(但不限於)氟甲基或氟丙基、三氟甲基； C_{1-25} 三氟甲基烷基例如(但不限於)三氟甲基丙基； C_{6-30} 芳基烷基例如(但不限於)苯基甲基； C_{6-30} 芳基例如(但不限於)苯基或萘基； C_{1-25} N-烷基胺基例如(但不限於)N-甲胺基； C_{1-25} N-二烷基胺基例如(但不限於)N-二甲基胺基； C_{1-25} (N-烷基-N-烯基)胺基例如(但不限於)(N-甲基-N-丙烯基)胺基； C_{1-25} N-二烯基胺基例如(但不限於)N-二丙烯基胺基； C_{1-25} 烷基磺鹽基例如(但不限於)丙基磺鹽基； C_{1-25}

烷基亞磺鹽基例如(但不限於)甲基亞磺鹽基； C_{1-25} 烷硫基例如(但不限於)甲硫基、氫； C_{1-25} 氰基烷基例如(但不限於)氰基丁基； C_{1-25} 鹽基例如(但不限於)乙鹽基； C_{1-25} 烷基羰基氧基例如(但不限於)甲基羰基氧基、亞硝基； C_{1-25} 烷氧基烷基例如(但不限於)甲氧基丙基； C_{1-25} 烷氧基羰基例如(但不限於)甲氧基羰基； C_{1-25} 羥基烷基例如(但不限於)羥基丁基、硫羧基； C_{1-25} 硫羧基烷基例如(但不限於)硫羧基丙基； C_{1-25} 烷硫基羰基例如(但不限於)丁基硫羰基； C_{1-25} 烷基硫羰基烷基例如(但不限於)甲基硫羰基乙基； C_{1-25} 烷氧基硫羰基例如(但不限於)甲氧基硫羰基； C_{1-25} 烷氧基硫羰基烷基例如(但不限於)甲氧基硫羰基丙基、胺磺鹽基、胺亞磺鹽基； C_{1-25} N-烷基胺磺鹽基例如(但不限於)N-甲基胺磺鹽基； C_{1-25} N-二烷基胺磺鹽基例如(但不限於)N-二丙基胺磺鹽基； C_{1-25} N-烷基胺亞磺鹽基例如(但不限於)N-丙基胺亞磺鹽基； C_{1-25} N-二烷基胺亞磺鹽基例如(但不限於)N-二甲基胺亞磺鹽基； C_{1-25} 胺磺鹽基烷基例如(但不限於)胺磺鹽基甲基； C_{1-25} 胺亞磺鹽基例如(但不限於)胺亞磺鹽基丙基、胺基羰基； C_{1-25} 胺基羰基烷基例如(但不限於)胺基羰基甲基； C_{1-25} N-烷基胺基羰基例如(但不限於)N-丙基胺基羰基； C_{1-25} N-二烷基胺基羰基例如(但不限於)N-二甲基胺基羰基； C_{1-25} 烷氧基羰基胺基例如(但不限於)丙氧基羰基胺基、硫代胺甲鹽基； C_{1-25} 硫代胺甲鹽基烷基例如(但不限於)硫代胺甲鹽基丙基； C_{1-25} (N-烷基)硫代胺甲鹽基例如(但不限於)(N-甲基)硫代胺甲鹽基； C_{1-25} (N-二烷基)硫代胺甲鹽基例如(但不限於)(N-

二甲基)硫代胺甲鹽基、胺基硫基； C_{1-25} 烷基胺基硫基例如(但不限於)丙胺基硫基； C_{1-25} N-二烷基胺基硫基例如(但不限於)N-二甲基胺基硫基； C_{1-25} 環烷基例如(但不限於)飽和單-、二-或三環碳環基環； C_{1-25} 環烯基例如(但不限於)不飽和單-、二-或三環碳環基環； C_{1-25} 芳氧基例如(但不限於)苯氧基； C_{1-25} 環烷氧基例如(但不限於)環戊氧基； C_{1-25} 環烯氧基例如(但不限於)環戊烯氧基；雜環氧基； C_{1-25} 雜芳氧基； C_{1-25} 雜芳基例如(但不限於)吡啶基、1-吡啶基、嗎啉基或1-嗎啉基；雜環狀胺；雜環狀鹽胺例如(但不限於)1-哌啶基或1-哌啶基胺磺鹽基；N-或S-氧代基及N-或S-硫代基；

Y係選自由O及S所組成之組群；

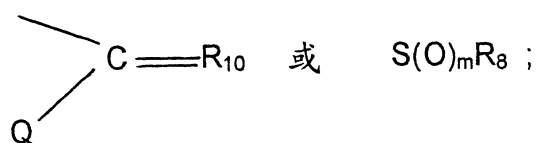
該 R_7 基可相同或不同且選自H或 C_{1-15} 烷基所組成之組群；

R_8 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所成組群之基：氫；三氟甲基；氰基； C_{1-12} 烷基例如(但不限於)甲基或丁基； C_{1-12} 烯基例如(但不限於)甲烯基或丙烯基； C_{1-12} 炔基例如(但不限於)甲炔基或丁炔基； C_{1-25} 烷氧基例如(但不限於)甲氧基、丙氧基或丁氧基； C_{1-25} 烯氧基例如(但不限於)甲烯氧基、丙烯氧基或辛烯氧基； C_{1-25} 炔氧基例如(但不限於)甲炔氧基、丙炔氧基或辛炔氧基； C_{1-25} 烷硫基例如(但不限於)甲硫基、丙硫基或辛硫基； C_{1-25} 烷基羧基例如(但不限於)甲基羧基、丙基羧基或辛基羧基； C_{1-25} 烯基羧基例如(但不限於)甲烯基羧基、丙烯基羧基或辛烯基羧基； C_{1-25} 炔基羧基例如(但不限於)甲炔基羧基、丙炔基羧基或辛炔基羧基； C_{1-25} 胺基烷基例如(但不限於)胺基甲基、胺基丙

基或胺基辛基； C_{1-25} 烷基胺基烷基例如(但不限於)丙胺基甲基、乙胺基丙基或丁胺基辛基； C_{1-25} 二烷基胺基烷基例如(但不限於)二丙基胺基甲基、二乙基胺基丙基或二丁基胺基辛基； C_{6-30} 芳基例如(但不限於)苯基或萘基； C_{6-30} 環烷基例如(但不限於)飽和單-、二-或三環碳環基環； C_{6-30} 環烯基例如(但不限於)不飽和單-、二-或三環狀碳環； C_{6-30} 雜環基例如(但不限於)3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-哌啶基、2-吡咯啶基或3-嗎啉基； C_{6-30} 雜芳基例如(但不限於)呋喃基、咪唑基、噻啉基、噻唑基、吡啶基、3-噻吩基、2-苯并呋喃基或4-吡啶基； C_{6-30} 芳基烷基例如(但不限於)苯基甲基或萘基丙基； C_{6-30} 環烷基烷基例如(但不限於)飽和單-、二-或三環烷基化碳環； C_{6-30} 環烯基烷基例如(但不限於)不飽和單-、二-或三環烷基化碳環； C_{6-30} 環烷基羧基例如(但不限於)環戊基羧基； C_{6-30} 環烯基羧基例如(但不限於)環戊烯基羧基； C_{6-30} 雜環基烷基例如(但不限於)雜環基辛基； C_{6-30} 雜芳基烷基例如(但不限於)雜苯基甲基； C_{6-30} 芳基羧基例如(但不限於)萘基羧基； C_{6-30} 雜環基羧基；及 C_{6-30} 雜芳基羧基例如(但不限於)雜萘基羧基；

及上述定義之 R_8 可經一或多個上述對 R_6 定義之取代基取代；

R_9 為：



R_{10} 係選自 O、S、CH-NO₂、N-NO₂、N-S(O)₂-CH₃及 N-CN

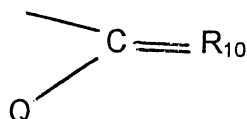
所組成之組群；

Q為NR₈R₈因而R₈基可稠合成雜環，其亦可包含取代基例如(但不限於)前述詳述之氫、C₁₋₁₂烷基、C₁₋₁₂烯基、C₁₋₁₂炔基、C₁₋₂₅烷氧基烷基、C₁₋₂₅烷氧基烯基、C₁₋₂₅烯氧基烷基或C₁₋₂₅烯氧基烯基；

m為小於3之整數；及

n為小於7之整數。

具有上述圖3之一般結構之較佳分子包含例如(但不限於)其中R₆為萘基(α -或 β -)或2,3-二氯苯基，Y為氧，R₇基均為氫，n為2或3，R₈為異丙基及R₉為：



其中R₁₀為氧及Q為NR₈R₈而一個R₈基為氫及另一個為氫或甲基之分子。此外，本發明某些分子可存在不同異構態。本發明涵蓋所有異構物包含個別純態及混合物態，包含消旋混合物。—

本發明其他小有機化合物一般由下圖4所示：

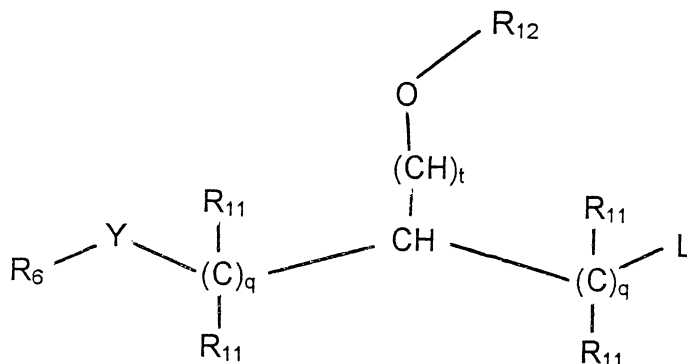


圖 4

其中 R_6 如圖 3 之 R_6 定義且可經一或多個上述對 R_6 定義之取代基取代；

Y 為如上述圖 3 對 Y 之相同定義；

R_{11} 係選自氫、 C_{1-15} 分支或直鏈烷基及 C_{1-15} 分支或直鏈烯基所組成之組群；

R_{12} 係選自氫及 C_{1-15} 烷基所組成之組群；

L 係選自硝酸根、 YR_{13} 及 NR_8R_9 所組成之組群；

R_{13} 係選自 C_{1-15} 烷基、 C_{1-15} 烯基、 C_{1-15} 炔基、 C_{1-15} 鹵烷基、三氟甲基及氰基甲基所組成之組群；

R_8 係如圖 3 中 R_8 之相同定義且可經一或多個上述對 R_8 定義之取代基取代；

R_9 、 R_{10} 、 Q 及 m 分別如上圖 3 之 R_9 、 R_{10} 、 Q 及 m 之相同定義；

q 為小於 5 之整數；及

t 為小於 9 之整數。

基於非典型生物電子等排理論之本發明其他化合物係由下圖 5 至 8 之一般結構加以說明：

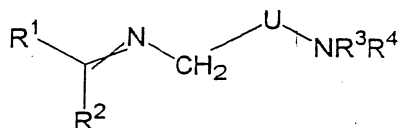


圖 5

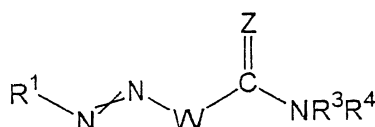


圖 6

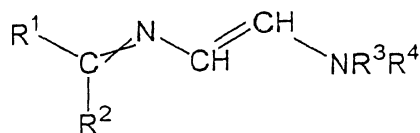


圖 7

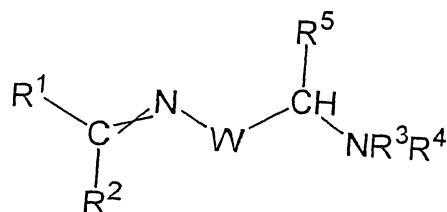


圖 8

其中 W、Z、R₁、R₂、R₃及 R₄如圖 1 之定義；

U 為亞磺醯基或磺醯基；及

R₅係選自氫、氰基、鹵基、三氟甲基、鹵烷基、烷基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、烷氧基、烯氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、雜環基、雜環氧基、雜芳基及雜芳基氧基所組成之組群，如上圖 1 對 R₁取代基之進一步定義。

本發明某些小有機化合物可存在不同異構態，尤其與氮-碳鍵有關之異構物，其在圖 1 至圖 8 中以符號表示者。本發明包含有此異構物，包含純態及混合物態兩者，包含消旋混合物。

本發明小有機分子之實例包含(但不限於)腺苷環酶(AC)抑制劑例如(但不限於)9-(四氫-2'-呋喃基)腺嘌呤、2',5'-二去氧腺苷及米糠唑(miconazole)、磷脂酶 D(PLD)活化劑例如(但不限於)羅希托黴素(roxithromycin)、氟離子、緩激肽、黃體酮、內皮素、後葉加壓素、4-羥基壬烯醛、介白素-11、血管緊張素 II、N-(6-胺基己基)-5-氯-1-萘磺醯胺及氧化之

低密度脂蛋白、環狀腺苷單磷酸鹽(cAMP)磷醯二酯酶(CAP)活化劑例如(但不限於)磷脂酸如二油醯基、二辛醯基及1-硬脂醯基-2-花生四烯醯基-sn-甘油-3-磷酸酯、磷脂酸類似物如硫代磷脂酸及含烷基醚之磷脂酸(PA)、或乙烯基醚鍵結而非酯鍵結及吡咩醯基胍、蛋白質激酶A抑制劑例如(但不限於) N-[2-((對-溴桂皮醯基)胺基)乙基]-5-異喹啉磺醯胺、蛋白質磷酸酶抑制劑例如(但不限於)鈣鹽例如雙過氧(1,10-繞菲琳)氧代鈣酸鉀及雙過氧(甲基吡啶基)氧代鈣酸二鉀、鉬酸酯氧代陰離子、鎢酸酯氧代陰離子及脫磷斯達汀(dephostatin)如3,4-二羥基-N-甲基-N-亞硝基苯胺及3,6-二羥基-N-甲基-N-亞硝基苯胺、磷脂酸酯磷酸氫酶抑制劑/陽離子性兩性物例如(但不限於)心得安(propranolol)、四卡因(tetracaine)、阿的平(mepacrine)、去甲基愛米普胺(desmethylinipramine)、氯普馬井(chlopromazine)及代烯普胺(desipramine)、Rho活化劑例如(但不限於)神經鞘胺醇-1-磷酸鹽、脂質降低劑或高脂蛋白血症降低劑(hyperlipoproteinemics)例如(但不限於)2-十四烷基甘胺酸、5-(十四烷氧基)-2-呋喃甲酸、3-硫代二羧酸、3-(4-甲基哌咩-1-基)-1-苯基丙酮、6,7-二氫-5H-二苯并[c,e]吡庚因、N-2-正丁基吡啶酮、4-苯基-5,5-二碳乙氧基-2-吡咯啶酮、4-(4-羥基-3-碘苯氧基)-3,5-二碘氫桂皮酸、1-甲基-4-哌啶基雙(對-氯苯氧基)乙酸酯、2-[[1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]乙醇苯甲酸酯及5-甲基吡咩羧酸4-氧化物及傑克豆球蛋白A(ConA)受體配位體例如(但不限於)乙醯基膽鹼

硬脂酶及補充蛋白質1q。

本發明之小有機分子更詳述於下列實例中。

實例1：增加具有明膠酶活性之細胞相關成分之表現或活性之小分子、使用可測量硫醯肽(thiopeptolide)受質之水解作用之細胞為主之篩選分析偵測。

A. 用以偵測所述之對 MT-MMP 之細胞相關明膠酶活性之硫肽分析：

Rhesus猴子TM細胞在96-洞微滴定盤中在生長培養基如杜貝氏改質之鷹氏培養基(DMEM)加上含1%胎牛血清之15%(v/v)胎牛血清(FBS)中或因為其低血清含量而更適於內皮細胞之培養基如補充有內皮細胞生長補充物之MCDB 131、1%或以下之FBS或胎牛血清及由Knedler及Ham, *In Vitro Cellular and Dev. Biol.* 23:481 (1987)所述之補充物中培養並維持至少2週。分子試驗前2天，培養基藉所界定之不含血清之培養基置換，如含Schachtschabel及Binniger, *Z. f. Gerontol.* 26:243 (1993)所界定之補充物之最小基本培養基(MEM)，但較好使用基礎培養基如含所界定之補充物之MCDB 131，因為不存在有可與試驗化合物結合或競爭之干擾物質且因為其維持似內皮細胞如TM細胞為穩定、非增殖單層之能力同時使天然結構及功能因素最適化。除非另有說明，所試驗之所有化合物製備成在二甲基亞砷(DMSO)中終濃度為10毫克/毫升之原料溶液。該原料在-20℃乾燥器中儲存。試驗分子中，該分子於簡化培養物培養基(以Ames'為主，稱為傑克豆球蛋白A(ConA))調節之培養基(CACM)稀

釋至終濃度0.3微克/毫升及15微克/毫升。該猴子TM細胞與試驗分子培育48小時。CACM加上DMSO之對照組培養基及含5微克/毫升ConA加上DMSO之正對照組平行進行試驗。培育終了時，該實驗培養基以100微升緩衝液置換，該緩衝液為硫醯肽分析混合物之一部分(50毫莫耳/升HEPES、5毫莫耳/升CaCl₂、3.5毫莫耳/升KCl、106毫莫耳/升NaCl、0.02%(v/v) Brij 35, pH 7.5)。接著100微升雙倍(2x)濃縮之硫醯肽受質之混合物(得自40倍(40x)濃縮之DMSO原料獲得1毫莫耳/升終濃度)新鮮混合與硫醇試劑(5,5'-二硫代雙(2-硝基苯甲酸(DTNB)，得自20倍(20x)濃縮之DMSO原料獲得1毫莫耳/升))並添加至各洞中且在37°C溫和攪動下培育2小時。

培育結束後，藉分光光度板讀取計之方式，自動減去含反應混合物但不含細胞之洞之空白值後，對各洞測定410 nm之光學密度(OD)。對所有濃度三次重複測試之各試驗分子計算2小時終點之平均OD。此計算內插為細胞相關之MT-MMP量之指標，均等地定義為其活性(酵素之催化性質)或表現(功能分子之數量)。對各樣品之OD與CACM對照組之差異百分比反映了各試驗分子或分子組合在誘發MT-MMP量增加之效果。至於另一終點OD讀取，可使用出現反應之平均速率(平均V)，藉由將數據之最佳線性套入吸收度對時間之作圖予以計算。若如此做，在最初及可能之最後時間點每5分鐘測量一次，其非歸因於良好線性套入，而係例行地消去法。

B.小有機分子對相關MT-MMP活性之試驗：

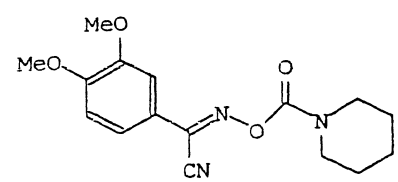
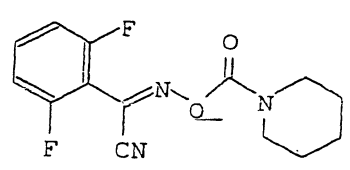
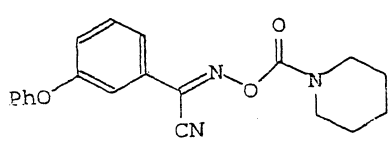
藉由使分子及分子組合物自個別原料液同時添加至培育培養基中而使TM細胞暴露該分子中。

1.哌啶基羰基腈分子：

哌啶基羰基腈分子如美國專利號4,453,974所述般合成，其併入本文供參考。所試驗分子之結果示於下表1。

表 1

分子 濃度 微莫耳/升 相對對照組值之活化百分比

1	0.9	48.1
	47.3.1	260.4
2	1.0	33.8
	51.1.1	420.5
3	0.9	14.8
	42.9.1	350.1

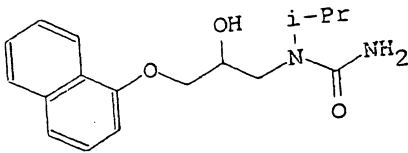
2.芳氧基二烷基尿素分子：

芳氧基二烷基尿素分子如美國專利號5,021,429所述般合成，其併入本文供參考。所試驗分子之結果示於下表2。

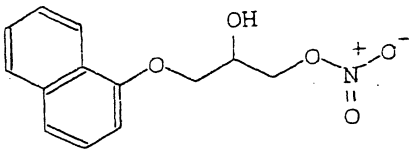
表2

分子 濃度 微莫耳/升 相對對照組值之活化百分比

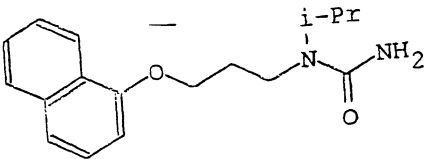
4	1.0	5.9
	49.6	73.4



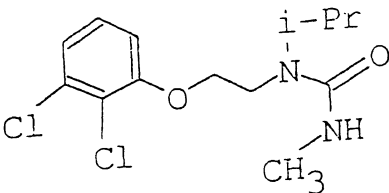
5	1.1	(-16.4)
	57.0	94.9



6	1.0	2.2
	52.4	207.9



7	1.0	(-7.9)
	49.2	274.0



3. 氯壓脈 (Guanabenz) 分子：

氯壓脈分子係購自密蘇蘇理州聖路易之 Sigma Aldrich 公司。所試驗分子之結果示於下表 3。

表 3

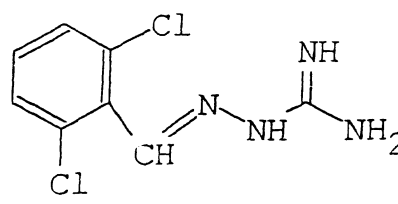
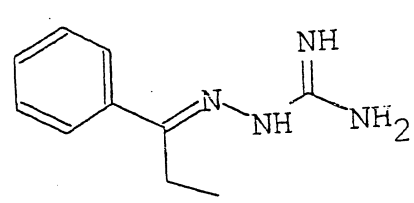
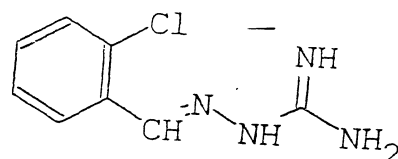
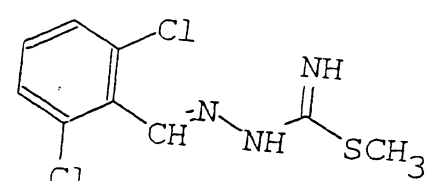
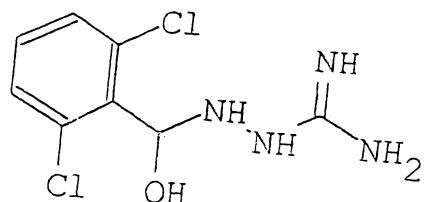
分子	濃度 微莫耳/升	相對對照組值之活化百分比
8	2.6	2.9
	12.98	12.7
	64.91	54.3
	129.81	106.8
9	1.18	21.4
	118.44	82.4
10	0.3	(-0.5)
	76.28	75.5
11	1.14	(-20.9)
	57.22	88.1

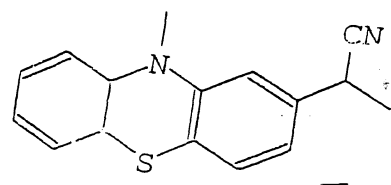
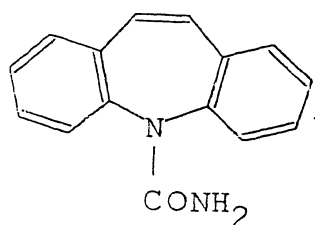
表 3-續

分子	濃度 微莫耳/升	相對對照組值之活化百分比
12	1.05	3.2
	52.53	101.6

4.三環素分子：

三環素分子係購自密蘇蘇理州聖路易之Sigma Aldrich公司。所試驗分子之結果示於下表4。

表 4

分子	濃度 微莫耳/升	相對對照組值之活化百分比
13	1.1	74.6
	55.9	68.5
14	1.27	7.7
	63.49	115.6

有關對MT-MMP之篩選分析中之負OD讀數，由於有些展色發生於對照組中，該對照組之OD讀數高於零，其反應MT-MMP表現之構成量。負值類似地源自在OD為410 nm讀取中之人工干擾，部分由於試驗化合物之吸收性質或源自洞中細胞損耗。同樣地可能因在特定濃度之試驗化合物培育48小時之結果，相較於對照組，MT-MMP蛋白質分子有淨損失或此MMP活性降低。

如上述結果所說明，某些結構特徵對活性具明顯決定性：1)哌啶環；2)羰基-肱主鏈；3)腈官能基；及4)附接至作為腈之相同肱碳上之芳族環。類似地，附接至該芳族環之某些官能基可增加該化合物活性。

實例2：當彼此或與植物凝集素傑克豆球蛋白A組合使用時對具有明膠酶活性之細胞相關成分之增加表現或活性有相乘效果之小分子，係使用可測量硫醯肽受質水解之細胞為主之篩選分析偵測。

傑克豆球蛋白A(ConA)結合至細胞膜糖蛋白上之甘露糖基。由於其四價性質，ConA結合導致該等“受體”寡聚化，可能呈異質凝集物態。ConA刺激作用誘出具有活化proGel A之伴隨能力之MT-MMP增加表現。藉放大酵素圖形帶及藉硫醯肽分析所測得之反應具劑量相關性。因此使用低於最大劑量之ConA加上本身可活化或不可活化之小分子之共同活化效果在標的活化分析中加以測量。

A.用以偵測基於MT-MMP之細胞相關明膠酶活性之共同活化分析：

就共同活化分析而言，依循實例1中試驗化合物知上述培育中所述之預先步驟，細胞隨後經歷下列方案之一。

方案1：細胞以特定試驗化合物培育24小時。此培育期後又進行第二次24小時培育期，其中含第一試驗化合物之培養物培養基完全由含5微克/毫升ConA之培養基置換。

方案2：細胞以特定第一試驗化合物培育24小時。接著進行第二次48小時培育期，其中含第一試驗化合物之培養物培養基完全由含上述ConA或第二試驗化合物之培養基置換。

方案3：細胞以試驗化合物及5微克/毫升ConA一起培育48小時。

含或不含5微克/毫升ConA之兩組對照組如實例1所述般平行進行。以該等試劑培育後，細胞如實例1所述般處理。以CACM對照組取代OD值之比較，結果與僅使用ConA之樣品或與上述方案2所述之單一試驗化合物之樣品相較，如下表5所示。

表5

分子	方案	濃度微莫耳/升(除非另有說明否則含ConA)	活性(對上述 ConA 之增加%，或如另述
6	1	104.8	183.9
6	2	34.9	49.0
6	2	100.0	70.9
7	2	49.1	59.8
6 及 3	2	34.9:14.3	18.1(僅高於 3)

6 及 3	2	100.0:42.9	39.6(僅高於 3)
13	1	1.1	18.1
13	1	55.9	109.5

投予一或多種本發明之小有機分子以增加眼部細胞之明膠酶A活性之便利方式係使用包括一或多種下列成分之醫藥可接受性組合物：

一或多種小有機分子或一或多種該分子之水合物；

一或多種小有機分子或一或多種該分子之酸加成鹽，因而適宜酸包含例如(但不限於)無機酸如氫鹵酸、有機酸如乙酸、或難溶且對該等鹽賦予緩慢釋出性質之酸，如雙羧萘酸；及

一或多種小有機分子或一或多種該分子之鹼加成鹽，因而適宜鹼包含(但不限於)無機鹼如鹼或鹼土金屬之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或烷氧化物、有機鹼如單-、二-及三烷基胺、烷醇胺、烯-二胺、苯基烷基胺、環狀飽和鹼、環狀不飽和鹼或形成四級鹽之烷基胺。

形成此鹽之有機鹼為適於醫藥可接受之分子大小之鹽。依據本發明之酸及鹼加成鹽係藉本技藝悉知之方式製備。

若此醫藥可接受性組合物係調配為水中或其他含水介質中之無菌溶液或懸浮液，上述調配物類似地包含生理鹽溶液因而可適當調節及/或緩衝pH且該等張性適當調節為在眼球上或眼內之作用位置有最適吸收、分布、釋出及/或效率。

若此醫藥可接受性組合物調配為非水性溶液或懸浮液，

上述調配物類似地可為油、有機溶劑或甲基亞砷。又，本發明調配物類似地包含環糊精、清潔劑或與生物可降解或非可食用包囊物質如聚合物共價或非共價組合之其他非毒性醫藥賦型劑，如熟知本技藝者所悉知。

本發明之小有機化合物經由傳遞至眼部小索網眼組織之方法投藥以治療青光眼。此傳遞一或多種本發明小有機分子之方法包含例如(但不限於)應用眼滴劑、軟膏或植入物、注射劑或插入溶液、懸浮液、或持續釋出之植入物外部施加至眼部前室或鞏膜，對眼部鞏膜表面外部施加及/或作為輔佐醫藥療法在青光眼之手術治療(如濾光手術)同時投藥。各種類型之傳遞包含單一或多次劑量因而在特定時間一次或間歇進行之急性、短期療法可用作為持續療法之另一方法。此方式中，該化合物可用以有效改變水分經由小索網眼及相鄰結構流出之放大程度。

雖然已藉本發明之某些特定具體例加以說明，但熟知本技藝者將了解在不脫離本發明理論之精神及範圍內可做改質且不限於本文所述之特定型態，只要其在申請專利範圍所述範圍內即可。

伍、中文發明摘要：

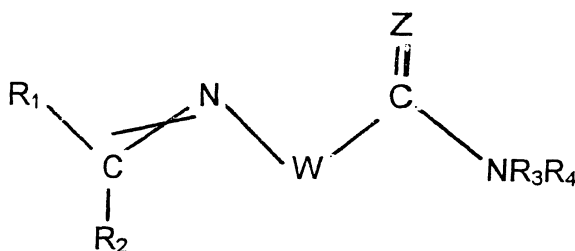
一種可藉降低近小管網眼作用作為水分流出之障壁而於眼中進行“藥理小索管切除術”之小有機分子。該小有機分子可藉增加膜型之基質金屬蛋白酶(MT-MMPs)之細胞膜表現而於眼細胞內增加明膠酶A活性，以增加水分流出，作為主要開放角度青光眼之治療。

陸、英文發明摘要：

Small organic molecules capable of effecting a “pharmacological trabeculocanalotomy” in an eye by means of reducing juxtacanalicular meshwork as a barrier to outflow of aqueous. The small organic molecules increase Gelatinase A activity in ocular cells by increasing cell membrane expression of membrane-type matrix metalloproteinases (MT-MMPs) to increase aqueous outflow as a treatment for primary open angle glaucoma.

拾、申請專利範圍：

1. 一種用於增加眼細胞內明膠酶A之活性之小有機分子，包括：



其中W係選自由氧、硫及C₁₋₂₀羥基化碳基所組成之組群；

Z係選自由氧及硫所組成之組群；

R₁為選自分支或未分支且為經取代或未經取代之下列基所組成之組群：C₆₋₂₅芳基；C₃₋₂₀環烷基；C₃₋₂₀環烯基；C₃₋₃₀雜環基；C₆₋₃₀雜芳基；C₆₋₃₀芳氧基；C₆₋₃₀芳基烷氧基；C₆₋₃₀芳氧基羰基；C₆₋₃₀芳基胺基羰基；C₆₋₃₀芳基烷基；C₆₋₃₀芳基硫基烷基；C₆₋₃₀芳基烯基；C₆₋₃₀芳基炔基；C₆₋₃₀芳氧基烷基；C₆₋₃₀芳基烷基硫基烷基；C₆₋₃₀芳基烷基氧基烷基；C₆₋₃₀芳基硫基羰基；C₆₋₃₀芳基烷基胺基羰基；C₆₋₃₀ N-烷基-N-芳基胺基羰基；C₆₋₃₀ N-芳基胺基磺醯基；C₆₋₃₀ N-芳基胺基亞磺醯基；C₆₋₃₀芳基磺醯基；C₆₋₃₀芳基亞磺醯基；C₆₋₃₀芳基磺基氧基；C₆₋₃₀芳基硫基；C₆₋₃₀芳基烷基硫基；C₆₋₃₀芳基磺基氧基；C₆₋₃₀芳基烷基磺醯基；C₆₋₃₀芳基烷基亞磺醯基；C₆₋₃₀芳基烷基硫基羰基；C₆₋₃₀ N-烷基-N-芳基胺基磺醯基；C₆₋₃₀ N-烷基-N-芳基胺基亞磺醯基

；C₆₋₃₀芳氧基羰基烷基羰基；C₆₋₃₀芳鹽基硫基；及C₆₋₃₀芳基鹽基硫基；

且上述之R₁當經取代時係經一或多個選自下列所組成組群之取代基取代：C₁₋₂₅烷基；C₁₋₂₅烯基；C₁₋₂₅炔基；C₁₋₂₅烷氧基；C₂₋₂₅烯氧基；羰基；羧基；胺基；C₁₋₂₅(N-烷基羰基)胺基；C₁₋₂₅(N-烷基羰基)-N-烷基胺基；C₁₋₂₅(N-烷基羰基烷基)胺基；氰基；硝基；C₆₋₃₀芳基偶氮基；磺基；亞磺基；氫硫基；鹵基；C₁₋₂₅鹵烷基；三氟甲基；C₁₋₂₅三氟甲基烷基；C₆₋₃₀芳基烷基；C₆₋₃₀芳基；C₁₋₂₅N-烷基胺基；C₁₋₂₅N-二烷基胺基；C₁₋₂₅(N-烷基-N-烯基)胺基；C₁₋₂₅N-二烯基胺基；C₁₋₂₅烷基磺鹽基；C₁₋₂₅烷基亞磺鹽基；C₁₋₂₅烷硫基；氫；C₁₋₂₅氰基烷基；C₁₋₂₅鹽基；C₁₋₂₅烷基羰基氧基；亞硝基；C₁₋₂₅烷氧基烷基；C₁₋₂₅烷氧基羰基；C₁₋₂₅羰基烷基；硫羧基；C₁₋₂₅硫羧基烷基；C₁₋₂₅烷硫基羰基；C₁₋₂₅烷基硫羰基烷基；C₁₋₂₅烷氧基硫羰基；C₁₋₂₅烷氧基硫羰基烷基；胺磺鹽基；胺亞磺鹽基；C₁₋₂₅N-烷基胺磺鹽基；C₁₋₂₅N-二烷基胺磺鹽基；C₁₋₂₅N-烷基胺亞磺鹽基；C₁₋₂₅N-二烷基胺亞磺鹽基；C₁₋₂₅胺磺鹽基烷基；C₁₋₂₅胺亞磺鹽基；胺基羰基；C₁₋₂₅胺基羰基烷基；胺基羰基甲基；C₁₋₂₅N-烷基胺基羰基；C₁₋₂₅N-二烷基胺基羰基；C₁₋₂₅烷氧基羰基胺基；硫代胺甲鹽基；C₁₋₂₅硫代胺甲鹽基烷基；C₁₋₂₅(N-烷基)硫代胺甲鹽基；C₁₋₂₅(N-二烷基)硫代胺甲鹽基；胺基硫基；C₁₋₂₅烷基胺基硫基；C₁₋₂₅N-二烷基胺基硫基；C₁₋₂₅環烷基；

C_{1-25} 環烯基； C_{1-25} 芳氧基； C_{1-25} 環烷氧基； C_{1-25} 環烯氧基；雜環氧基； C_{1-25} 雜芳氧基； C_{1-25} 雜芳基；雜環狀胺；雜環狀醯胺；N-或S-氧代基及N-或S-硫代基；

R_2 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所組成組群之基：氫； C_{1-10} 烷基； C_{1-10} 烯基； C_{1-10} 炔基；氰基； C_{1-10} 鹵烷基；三氟甲基； C_{6-15} 環烷基； C_{6-15} 環烯基； C_{6-15} 雜環基； C_{6-30} 芳基； C_{6-30} 雜芳基；鹵基；硝基； C_{6-30} 烷基芳基； C_{6-30} 烷氧基芳基； C_{1-15} 烷基羰基；羧基羰基；胺基羰基； C_{1-15} N-烷基胺基羰基及 C_{1-15} 烷氧基羰基；

及上述定義之 R_2 可經一或多個上述對 R_1 定義之取代基取代；

R_3 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所組成組群之基：氫； C_{1-12} 烷基； C_{1-12} 烯基； C_{1-12} 炔基； C_{1-20} 烷氧基烷基； C_{1-20} 烷氧基烯基； C_{1-20} 烯氧基烷基及 C_{1-20} 烯氧基烯基；

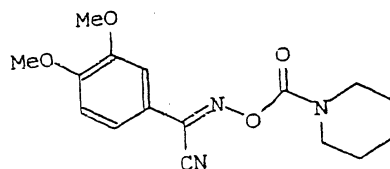
及上述定義之 R_3 可經一或多個上述對 R_1 定義之取代基取代；及

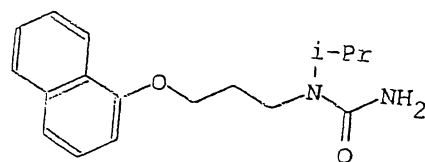
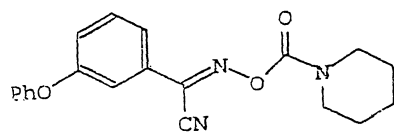
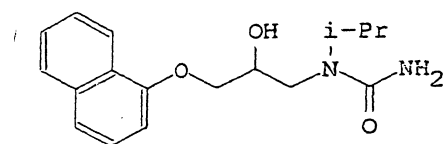
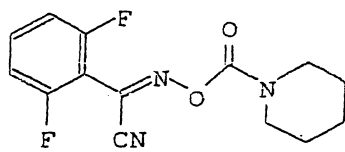
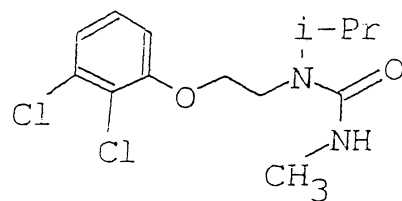
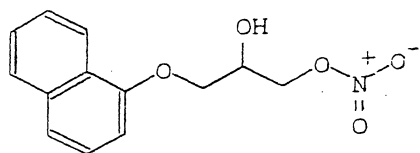
R_4 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所組成組群之基：氫； C_{1-12} 烷基； C_{1-12} 烯基； C_{1-12} 炔基； C_{1-20} 烷氧基烷基； C_{1-20} 烷氧基烯基； C_{1-20} 烯氧基烷基； C_{1-20} 烯氧基烯基； C_{6-30} 芳基； C_{6-30} 環烷基； C_{6-30} 環烯基； C_{6-30} 雜環基及 C_{6-30} 雜芳基；

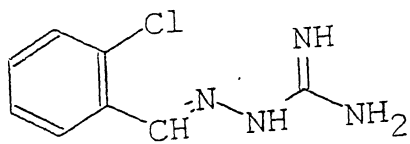
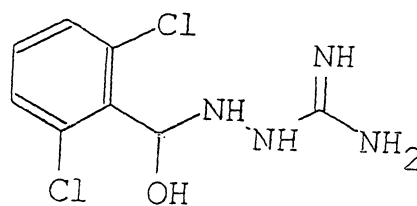
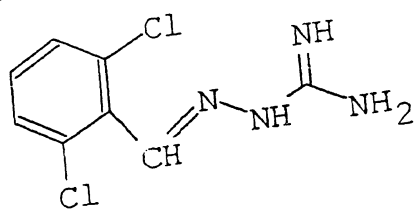
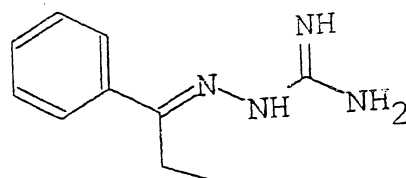
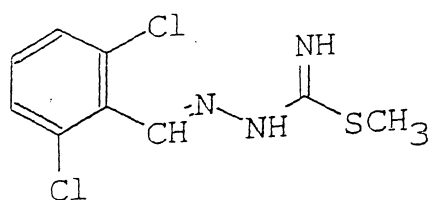
及上述定義之 R_4 可經一或多個上述對 R_1 定義之取代基

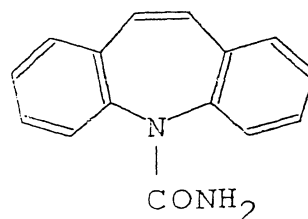
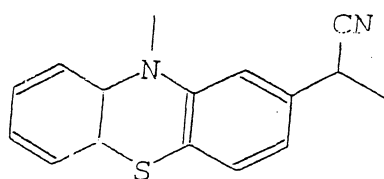
取代。

2. 如申請專利範圍第1項之小有機分子，其中 R_1 係選自苯基、苯甲醯基、2,6-二氟苯基、4-三氟甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、4-第三丁基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-苯氧基苯基及2-噻吩基所組成之組群。
3. 如申請專利範圍第1項之小有機分子，其中 R_2 係選自氰基、環戊烷基、苯基及三氟甲基所組成之組群。
4. 如申請專利範圍第1項之小有機分子，其中 R_3 係選自氫及烷基所組成之組群。
5. 如申請專利範圍第1項之小有機分子，其中 R_4 係選自苯基、環己基及烷基所組成之組群。
6. 如申請專利範圍第1項之小有機分子，其中 R_3 及 R_4 稠合成雜環。
7. 如申請專利範圍第1項之小有機分子，其中 R_3 及 R_4 稠合成選自1-吡咯啉基、1-哌啉基、4-甲基哌啉基及1-嗎啉基所組成之組群之雜環。
8. 一種用於增加眼細胞內之明膠酶A活性之小有機分子，包括：







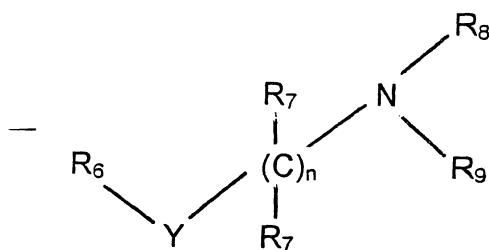


及

9. 一種用於增加眼細胞內之明膠酶A活性之小有機分子，係選自腺苷環酶抑制劑、磷脂酶D活化劑、環狀腺苷單磷酸鹽磷醯二酯酶活化劑、蛋白質激酶A抑制劑、蛋白質磷酸酶抑制劑、鉬酸酯氧代陰離子、鎢酸酯氧代陰離子及脫磷斯達汀(dephostatin)、磷脂酸酯磷酸氫酶抑制劑/陽離子性兩性物、Rho活化劑、脂質降低劑或高脂蛋白血症降低劑(hyperlipoproteinemics)及傑克豆球蛋白A受體配位體所組成之組群。
10. 一種用於增加眼細胞內之明膠酶A活性之小有機分子，係選自9-(四氫-2'-呋喃基)腺嘌呤、2',5'-二去氧腺苷、米糠唑(miconazole)、羅希托黴素(roxithromycin)、氟離子、緩激肽、黃體酮、內皮素、後葉加壓素、4-羥基壬烯醛、介白素-11、血管緊張素II、N-(6-胺基己基)-5-氯-1-萘磺醯胺、氧化之低密度脂蛋白、磷脂酸、二油醯基、二辛醯基、1-硬脂醯基-2-花生四烯醯基-sn-甘油-3-磷酸酯、磷脂酸類似物、硫代磷脂酸、苯基丙胺酸、吡啶醯基胍、N-[2-((對-溴桂皮醯基)胺基)乙基]-5-異喹啉磺醯胺、鈣鹽、雙過氧(1,10-繞菲琳)氧代鈣酸鉀、雙過氧(甲基吡啶基)氧代鈣酸二鉀、鉬酸酯氧代陰離子、鎢酸酯氧代陰離子、脫磷斯達汀(dephostatin)、3,4-二羥基-N-甲基

-N-亞硝基苯胺、3,6-二羥基-N-甲基-N-亞硝基苯胺、心得安(propranolol)、四卡因(tetracaine)、阿的平(mepacrine)、去甲基愛米普胺(desmethyylimipramine)、氯普馬井(chlorpromazine)、代烯普胺(desipramine)、神經鞘胺醇-1-磷酸鹽、2-十四烷基甘胺酸、5-(十四烷氧基)-2-呋喃甲酸、3-硫代二羧酸、3-(4-甲基哌啶-1-基)-1-苯基丙酮、6,7-二氫-5H-二苯并[c,e]吡庚因、N-2-正丁基吡啶酮、4-苯基-5,5-二碳乙氧基-2-吡咯啉酮、4-(4-羥基-3-碘苯氧基)-3,5-二碘氫桂皮酸、1-甲基-4-哌啶基雙(對-氯苯氧基)乙酸酯、2-[[1-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]胺基]乙醇苯甲酸酯、5-甲基吡啶羧酸4-氧化物、乙鹽基膽鹼硬脂酶及補充蛋白質1q所組成之組群。

11. 一種用於增加眼細胞內之明膠酶A活性之小有機分子，包括：



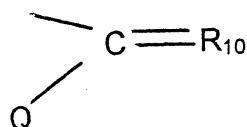
其中R₆為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所組成之組群：C₆₋₂₅芳基；C₃₋₂₀環烷基；C₃₋₂₀環烯基；C₃₋₃₀雜環基；C₆₋₃₀雜芳基；C₆₋₃₀芳基烷基；C₆₋₃₀芳硫基烷基；C₆₋₃₀芳基烯基；C₆₋₃₀芳基炔基；C₆₋₃₀芳氧基烷基；C₆₋₃₀芳基烷硫基烷基及C₆₋₃₀芳基烷氧基烷基；

且上述之R₆當經取代時係經一或多個選自下列所組

成組群之取代基取代：羥基、羧基、胺基、氰基、硝基、硝酸根、C₁₋₂₅烷基、C₁₋₂₅烯基、C₁₋₂₅炔基、C₁₋₂₅烷氧基、C₁₋₂₅烯氧基、羥基、羧基、胺基、C₁₋₂₅(N-烷基羰基)胺基、C₁₋₂₅(N-烷基羰基)-N-烷基胺基、C₁₋₂₅(N-烷基羰基烷基)胺基、C₆₋₃₀芳基偶氮基、磺基、亞磺基、氫硫基、鹵基、C₁₋₂₅鹵烷基、C₁₋₂₅三氟甲基烷基、C₆₋₃₀芳基烷基、C₆₋₃₀芳基、C₁₋₂₅ N-烷基胺基、C₁₋₂₅ N-二烷基胺基、C₁₋₂₅(N-烷基-N-烯基)胺基、C₁₋₂₅ N-二烯基胺基、C₁₋₂₅烷基磺醯基、C₁₋₂₅烷基亞磺醯基、C₁₋₂₅烷硫基、氫、C₁₋₂₅氰基烷基、C₁₋₂₅醯基、C₁₋₂₅烷基羰基氧基、亞硝基、C₁₋₂₅烷氧基烷基、C₁₋₂₅烷氧基羰基、C₁₋₂₅羥基烷基、硫羧基、C₁₋₂₅硫羧基烷基、C₁₋₂₅烷硫基羰基、C₁₋₂₅烷基硫羰基烷基、C₁₋₂₅烷氧基硫羰基、C₁₋₂₅烷氧基硫羰基烷基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、C₁₋₂₅ N-烷基胺磺醯基、C₁₋₂₅ N-二烷基胺磺醯基、C₁₋₂₅ N-烷基胺亞磺醯基、C₁₋₂₅ N-二烷基胺亞磺醯基、C₁₋₂₅胺磺醯基烷基、C₁₋₂₅胺亞磺醯基、胺基羰基、C₁₋₂₅胺基羰基烷基、C₁₋₂₅ N-烷基胺基羰基、C₁₋₂₅ N-二烷基胺基羰基、C₁₋₂₅烷氧基羰基胺基、硫代胺甲醯基、C₁₋₂₅硫代胺甲醯基烷基硫代胺甲醯基丙基、C₁₋₂₅(N-烷基)硫代胺甲醯基、C₁₋₂₅(N-二烷基)硫代胺甲醯基、胺基硫基、C₁₋₂₅烷基胺基硫基、C₁₋₂₅ N-二烷基胺基硫基、C₁₋₂₅環烷基、C₁₋₂₅環烯基、C₁₋₂₅芳氧基、C₁₋₂₅環烷氧基、C₁₋₂₅環烯氧基、雜環氧基、C₁₋₂₅雜芳氧基、C₁₋₂₅雜芳基、雜環狀胺、雜環狀醯胺、N-或S-氧代基及N-或

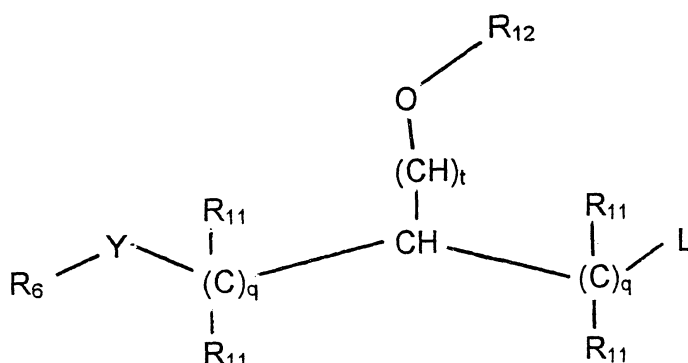
n 為小於7之整數。

12. 如申請專利範圍第11項之小有機分子，其中 R_6 為萘基或2,3-二氯苯基， Y 為氧， R_7 基均為氫， n 為2或3， R_8 為異丙基及 R_9 為：



其中 R_{10} 為氧及 Q 為 NR_8R_8 而一個 R_8 基為氫及另一個為氫或甲基。

13. 一種用於增加眼細胞內之明膠酶A活性之小有機分子，包括：



其中 R_6 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所組成之組群： C_{6-25} 芳基； C_{3-20} 環烷基； C_{3-20} 環烯基； C_{3-30} 雜環基； C_{6-30} 雜芳基； C_{6-30} 芳基烷基； C_{6-30} 芳硫基烷基； C_{6-30} 芳基烯基； C_{6-30} 芳基炔基； C_{6-30} 芳氧基烷基； C_{6-30} 芳基烷硫基烷基及 C_{6-30} 芳基烷氧基烷基；

且上述之 R_6 當經取代時係經一或多個選自下列所組成組群之取代基取代：羥基、羧基、胺基、氰基、硝基、硝酸根、 C_{1-25} 烷基、 C_{1-25} 烯基、 C_{1-25} 炔基、 C_{1-25} 烷氧

基、 C_{1-25} 烯氧基、羧基、羰基、胺基、 C_{1-25} (N-烷基羰基)胺基、 C_{1-25} (N-烷基羰基)-N-烷基胺基、 C_{1-25} (N-烷基羰基烷基)胺基、 C_{6-30} 芳基偶氮基、磺基、亞磺基、氫硫基、鹵基、 C_{1-25} 鹵烷基、三氟甲基、 C_{1-25} 三氟甲基烷基、 C_{6-30} 芳基烷基、 C_{6-30} 芳基、 C_{1-25} N-烷基胺基、 C_{1-25} N-二烷基胺基、 C_{1-25} (N-烷基-N-烯基)胺基、 C_{1-25} N-二烯基胺基、 C_{1-25} 烷基磺醯基、 C_{1-25} 烷基亞磺醯基、 C_{1-25} 烷硫基、氫、 C_{1-25} 氰基烷基、 C_{1-25} 醯基、 C_{1-25} 烷基羰基氧基、亞硝基、 C_{1-25} 烷氧基烷基、 C_{1-25} 烷氧基羰基、 C_{1-25} 羧基烷基、硫羰基、 C_{1-25} 硫羰基烷基、 C_{1-25} 烷硫基羰基、 C_{1-25} 烷基硫羰基烷基、 C_{1-25} 烷氧基硫羰基、 C_{1-25} 烷氧基硫羰基烷基、胺磺醯基、胺亞磺醯基、 C_{1-25} N-烷基胺磺醯基、 C_{1-25} N-二烷基胺磺醯基、 C_{1-25} N-烷基胺亞磺醯基、 C_{1-25} N-二烷基胺亞磺醯基、 C_{1-25} 胺磺醯基烷基、 C_{1-25} 胺亞磺醯基、胺基羰基、 C_{1-25} 胺基羰基烷基、 C_{1-25} N-烷基胺基羰基、 C_{1-25} N-二烷基胺基羰基、 C_{1-25} 烷氧基羰基胺基、硫代胺甲醯基、 C_{1-25} 硫代胺甲醯基烷基硫代胺甲醯基丙基、 C_{1-25} (N-烷基)硫代胺甲醯基、 C_{1-25} (N-二烷基)硫代胺甲醯基、胺基硫基、 C_{1-25} 烷基胺基硫基、 C_{1-25} N-二烷基胺基硫基、 C_{1-25} 環烷基、 C_{1-25} 環烯基、 C_{1-25} 芳氧基、 C_{1-25} 環烷氧基、 C_{1-25} 環烯氧基、雜環氧基、 C_{1-25} 雜芳氧基、 C_{1-25} 雜芳基、雜環狀胺、雜環狀醯胺、N-或S-氧代基及N-或S-硫代基；

Y係選自O及S所組成之組群；

R_{11} 係選自氫、 C_{1-15} 分支或直鏈烷基及 C_{1-15} 分支或直鏈烯基所組成之組群；

R_{12} 係選自氫及 C_{1-15} 烷基所組成之組群；

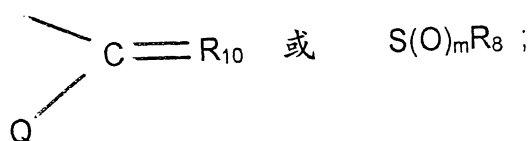
L 係選自硝酸根、 YR_{13} 及 NR_8R_9 所組成之組群；

R_{13} 係選自 C_{1-15} 烷基、 C_{1-15} 烯基、 C_{1-15} 炔基、 C_{1-15} 鹵烷基、三氟甲基及氰基甲基所組成之組群；

R_8 為分支或未分支且經取代或未經取代之選自下列所成組群之基：氫；三氟甲基；氰基； C_{1-12} 烷基； C_{1-12} 烯基； C_{1-12} 炔基； C_{1-25} 烷氧基； C_{1-25} 烯氧基； C_{1-25} 炔氧基； C_{1-25} 烷硫基； C_{1-25} 烷基羧基； C_{1-25} 烯基羧基； C_{1-25} 炔基羧基； C_{1-25} 胺基烷基； C_{1-25} 烷基胺基烷基； C_{1-25} 二烷基胺基烷基； C_{6-30} 芳基； C_{6-30} 環烷基； C_{6-30} 環烯基； C_{6-30} 雜環基； C_{6-30} 雜芳基； C_{6-30} 芳基烷基； C_{6-30} 環烷基烷基； C_{6-30} 環烯基烷基； C_{6-30} 環烷基羧基； C_{6-30} 環烯基羧基； C_{6-30} 雜環基烷基； C_{6-30} 雜芳基烷基； C_{6-30} 芳基羧基； C_{6-30} 雜環基羧基；及 C_{6-30} 雜芳基羧基；

及上述定義之 R_8 可經一或多個上述對 R_6 定義之取代基取代；

R_9 為：



R_{10} 係選自 O 、 S 、 $CH-NO_2$ 、 $N-NO_2$ 、 $N-S(O)_2-CH_3$ 及 $N-CN$ 所組成之組群；

Q為 NR_8R_8 ；

m為小於3之整數；

q為小於5之整數；及

t為小於9之整數。

14. 一種用於增加眼細胞內之明膠酶A活性之小有機分子，
係選自哌啶基羰基腈分子、芳氧基二烷基尿素分子、
氯壓脈(guanabenz)分子及三環狀分子所組成之組群。
15. 一種醫藥可接受性之組合物，包括：
一或多種可增加眼細胞內明膠酶A活性之治療有效量
之小有機分子或一或多種該分子之水合物。
16. 一種醫藥可接受性之組合物，包括：一或多種可增加眼
細胞內明膠酶A活性之治療量之小有機分子或一或多種
該分子之酸加成鹽。
17. 一種醫藥可接受性之組合物，包括：一或多種可增加眼
細胞內明膠酶A活性之治療量之小有機分子或一或多種
該分子之鹼加成鹽。
18. 一種投予如申請專利範圍第15、16或17項之醫藥可接受
性組合物之方法，包括：
調配該組合物為無菌水溶液或非水溶液；及
施用該溶液於眼睛上或眼睛內。
19. 一種投予如申請專利範圍第15、16或17項之醫藥可接受
性組合物之方法，包括：
提供呈眼內植入物型式之該組合物；及
將該眼內植入物植入眼睛內。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

