

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03821880.1

A61P 27/02

A61P 3/12

A61P 7/10

A61P 21/00

A61P 43/00

A61K 45/06

A61K 31/635

[43] 公开日 2005 年 10 月 12 日

[11] 公开号 CN 1681557A

[22] 申请日 2003.2.14 [21] 申请号 03821880.1

[30] 优先权

[32] 2002. 8. 7 [33] US [31] 10/213,793

[86] 国际申请 PCT/US2003/004494 2003.2.14

[87] 国际公布 WO2004/014352 英 2004.2.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.15

[71] 申请人 法玛西雅公司

地址 美国密苏里

[72] 发明人 J·L·马斯费雷尔

J·M·奥尼尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 23 页 说明书 57 页

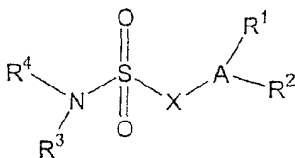
[54] 发明名称 治疗碳酸酐酶介导的疾病的方法

[57] 摘要

本发明提供治疗或预防碳酸酐酶介导的疾病或病症的方法。该方法一般包括向受治疗者施用具有氨磺酰基的三环化合物，其中该化合物可抑制碳酸酐酶。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、治疗碳酸酐酶介导的疾病的方法，其中该疾病选自眼内压升高、水肿、高空病、周期性麻痹、胱氨酸结石和尿酸结石，该方法包括向受治疗者施用具有下列结构的化合物或者其药学上可接受的盐或前体药物，



其中：

X 包括 5-或 6-元杂环或碳环，环原子就 5-元环而言是 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 ，就 6-元环而言是 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 和 X_6 ，其中 X_2 位于每一 X_1 和 X_3 的 α 位， X_3 位于每一 X_2 和 X_4 的 α 位， X_4 位于每一 X_3 和 X_5 的 α 位， X_5 位于 X_4 的 α 位，以及 X_1 的 α 位，如果 X 是 5-元环的话，或者 X_6 的 α 位，如果 X 是 6-元环的话，且当 X_6 存在时，其位于每一 X_1 和 X_5 的 α 位，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 和 X_6 是碳、氮、氧或硫；

A 选自杂环或碳环；

R^1 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^1 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代，或者其中 R^1 与环 A 一起构成一个或多个杂环或碳环，其中该杂环或碳环可选地被取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；

R^2 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^2 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；

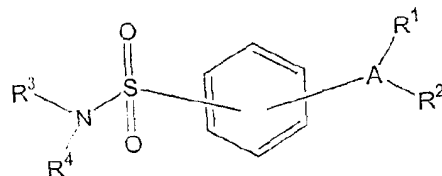
R^3 选自氢、烃基和取代的烃基；且

R^4 选自氢、烃基和取代的烃基。

2、权利要求1的方法，其中X是5-元环，选自环戊烷、环戊烯、咪喃、噻吩、吡咯、2H-吡咯、3H-吡咯、吡唑、2H-咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烯、3H-1,2-氧硫杂环戊烯、噁唑、噻唑、异噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,4-噁三唑、1,2,3,5-噁三唑、3H-1,2,3-噁二唑、1,2,4-二噁唑、1,3,2-二噁唑、1,3,4-二噁唑、5H-1,2,5-噁噻唑和1,3-氧硫杂环戊烯。

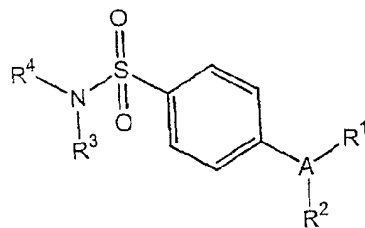
3、权利要求1的方法，其中X是6-元环，选自环己烷、环己烯、苯、2H-吡喃、4H-吡喃、2-吡喃酮、4-吡喃酮、1,2-二氧芑、1,3-二氧芑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、1,3,5-三嗪、1,2,4-三嗪、1,2,3-三嗪、4H-1,2-噁嗪、2H-1,3-噁嗪、6H-1,3-噁嗪、6H-1,2-噁嗪、1,4-噁嗪、2H-1,2-噁嗪、4H-1,4-噁嗪、1,2,5-噁噻嗪、1,4-噁噻嗪、邻-异噁嗪、对-异噁嗪、1,2,5-噁噻嗪、1,2,6-噁噻嗪、1,4,2-噁二嗪、1,3,5,2-噁二嗪和四氢-对-异噁嗪。

4、权利要求1的方法，其中该化合物具有下列结构



其中A、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求1所定义。

5、权利要求1的方法，其中该化合物具有下列结构，



其中A、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求1所定义。

6、权利要求1-5任一项的方法，其中：

A选自噻吩基、噁唑基、咪喃基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、环戊烯基、苯基和吡啶基；

R^1 选自杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^1 可选地被一个或多

个取代基取代，所述取代基选自烷基、卤代烷基、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟基烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、卤代、烷氧基和烷硫基；

R^2 选自氢、卤代、烷基、链烯基、炔基、氧代、氰基、羧基、氰基烷基、杂环氧基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基、环烯基、芳烷基、杂环基烷基、酰基、烷硫基烷基、羟基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、芳烯基、烷氧基烷基、芳硫基烷基、芳氧基烷基、芳烷硫基烷基、芳烷氧基烷基、烷氧基芳烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基羰基、N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基、羧基烷基、烷基氨基、N-芳基氨基、N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、N-芳基氨基烷基、N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳基氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳硫基、芳烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、N-芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基和N-烷基-N-芳基氨基磺酰基；

R^3 是氢；且

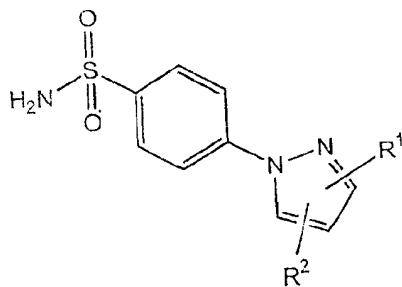
R^4 是氢。

7、权利要求6的方法，其中A是吡唑基或异噁唑基环， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求6所定义。

8、权利要求7的方法，其中A是吡唑基。

9、权利要求7的方法，其中A是异噁唑基。

10、权利要求1的方法，其中该化合物具有下列结构，

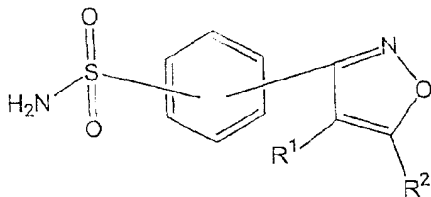


其中：

R^1 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^1 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代，或者其中 R^1 与吡唑基一起构成一个或多个杂环或碳环，其中该杂环或碳环可选地被取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；且

R^2 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^2 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代。

11、权利要求1的方法，其中该化合物具有下列结构，



其中：

R^1 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^1 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代，或者其中 R^1 与吡唑基一起构成一个或多个杂环或碳环，其中该杂环或碳环可选地被取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；且

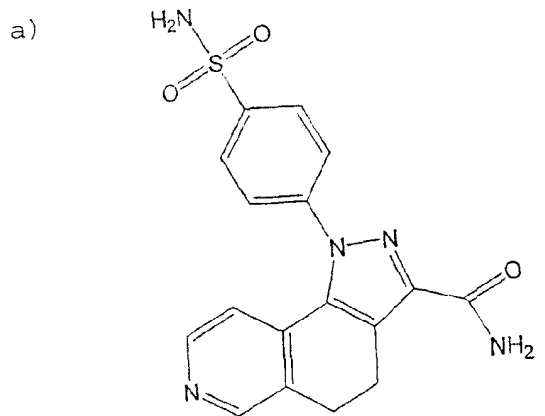
R^2 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^2 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代。

12、权利要求10或11的方法，其中：

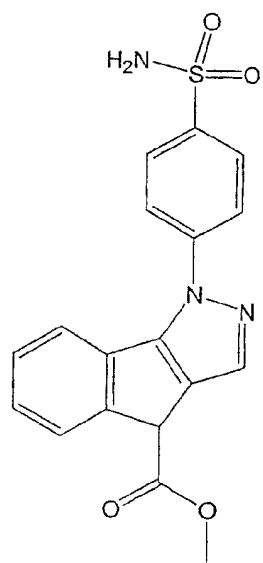
R^1 选自杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^1 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自烷基、卤代烷基、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟基烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、卤代、烷氧基和烷硫基；且

R^2 选自氢、卤代、烷基、链烯基、炔基、氧代、氰基、羧基、氰基烷基、杂环氧基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基、环烯基、芳烷基、杂环基烷基、酰基、烷硫基烷基、羟基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、芳烯基、烷氧基烷基、芳硫基烷基、芳氧基烷基、芳烷硫基烷基、芳烷氧基烷基、烷氧基芳烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基羰基、N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基、羧基烷基、烷基氨基、N-芳基氨基、N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、N-芳基氨基烷基、N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳基氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳硫基、芳烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、N-芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基和 N-烷基-N-芳基氨基磺酰基。

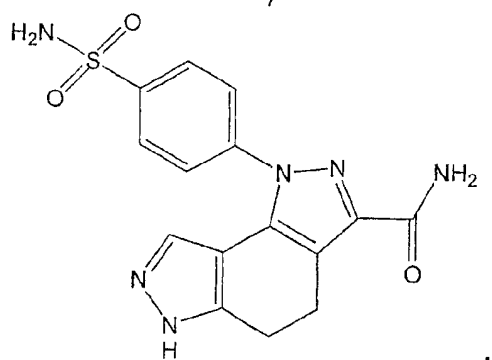
13、权利要求 1 的方法，其中该化合物选自下列化合物：



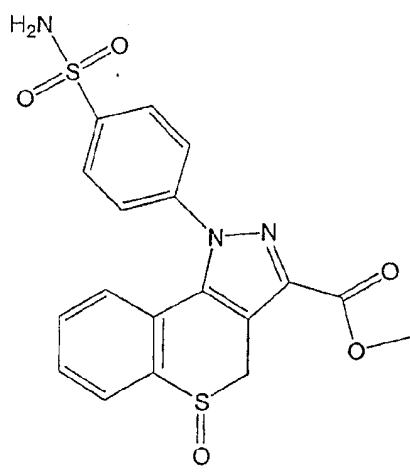
b)

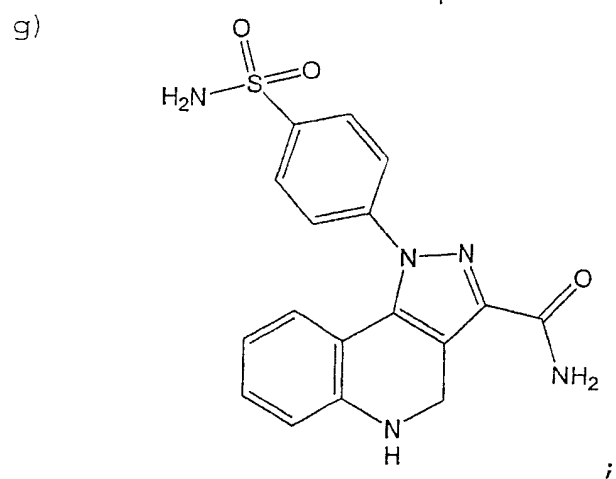
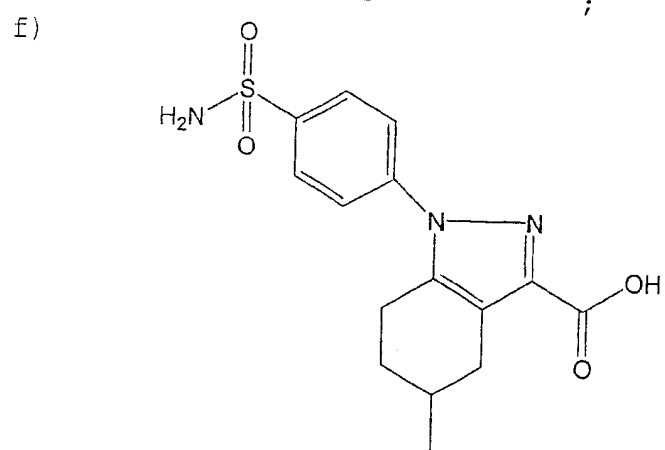
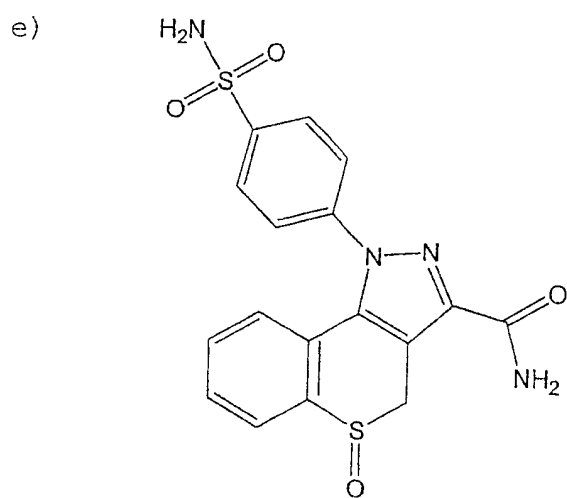


c)

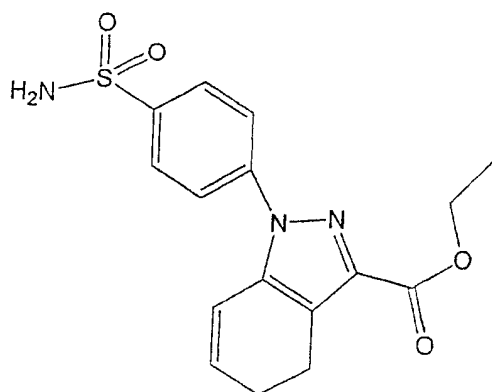


d)

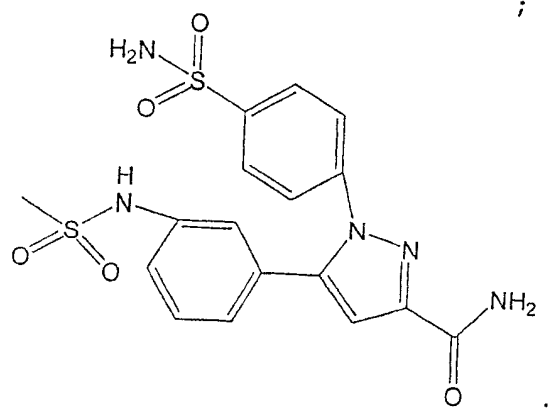




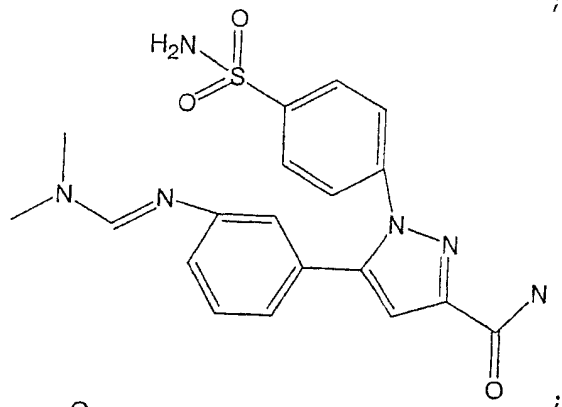
h)



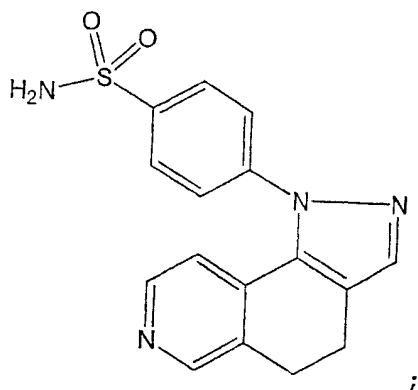
i)



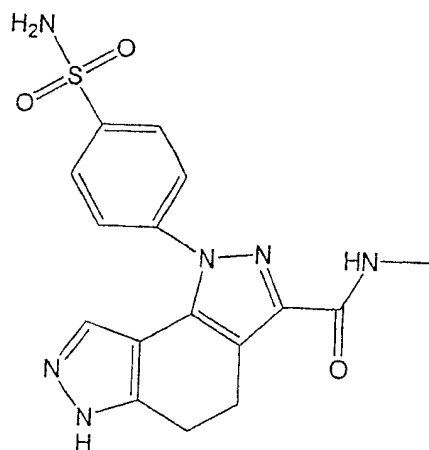
j)



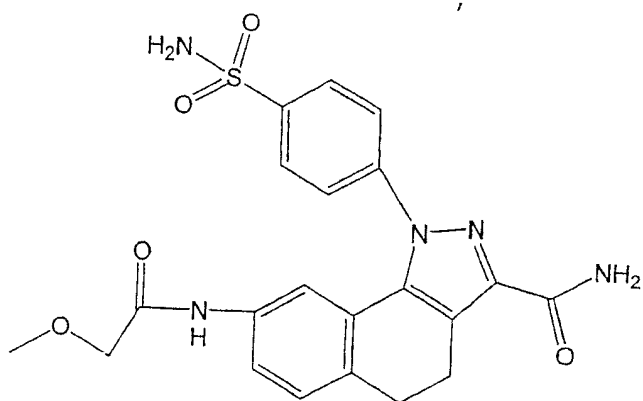
k)



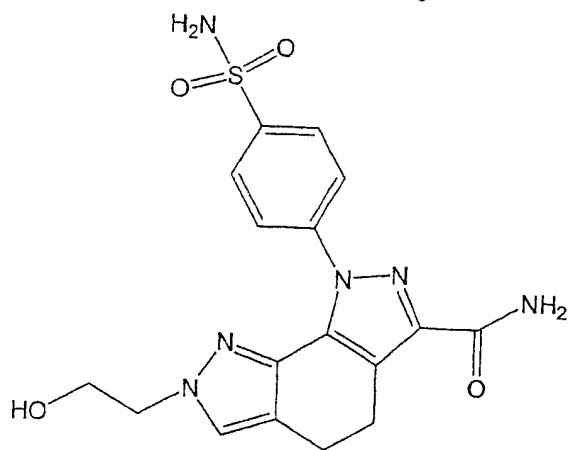
l)



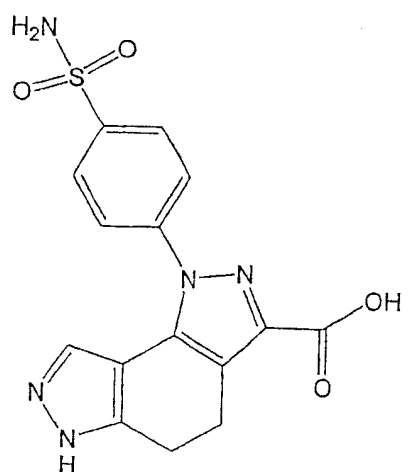
m)



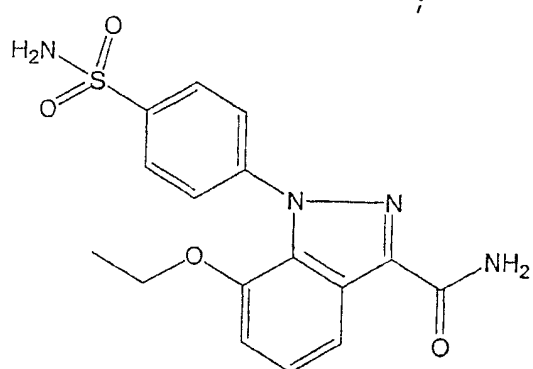
n)



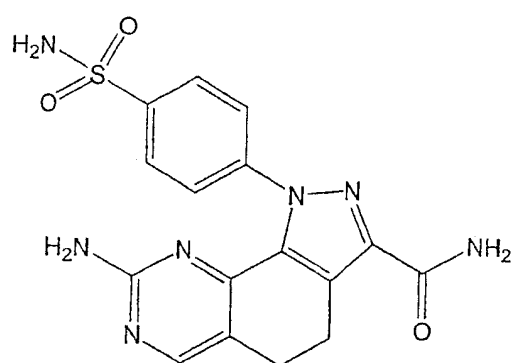
o)



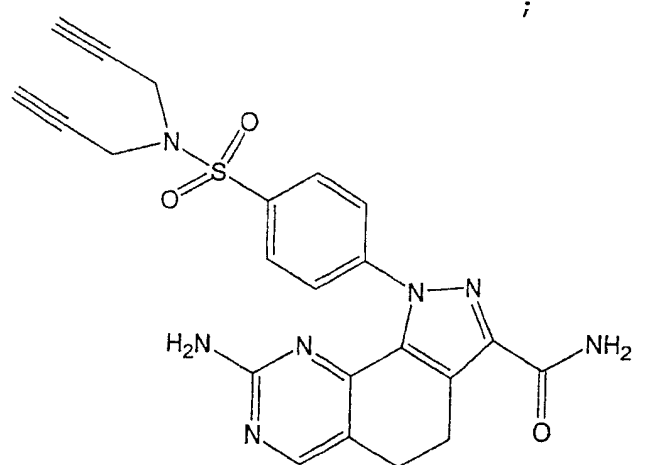
p)



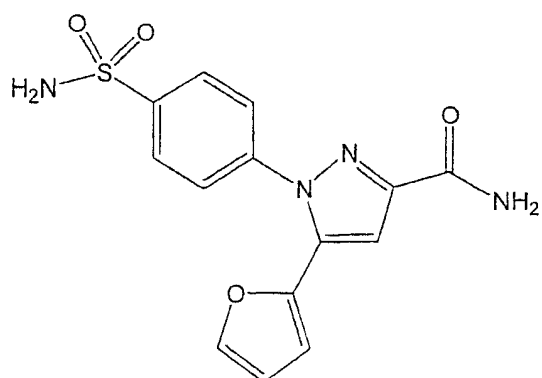
q)



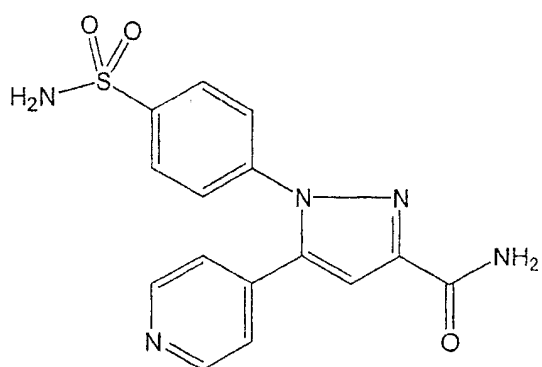
r)



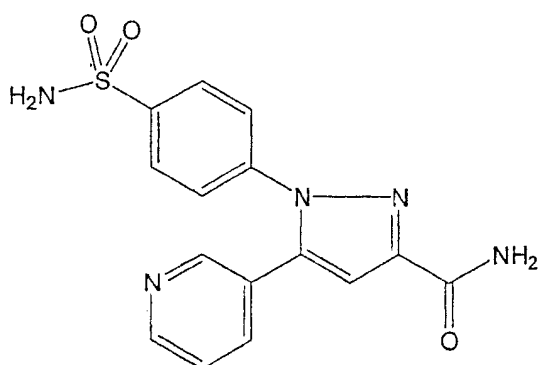
s)



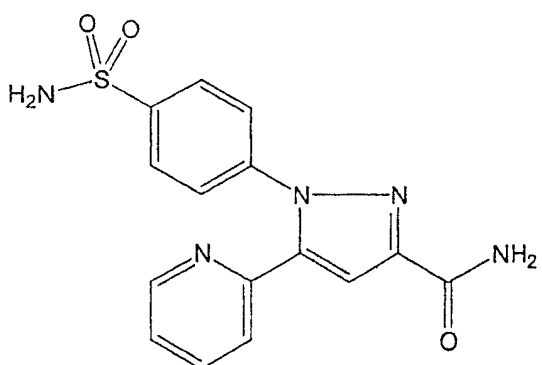
t)

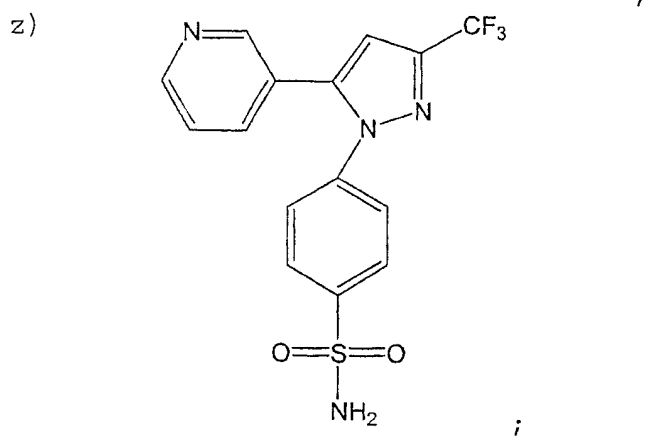
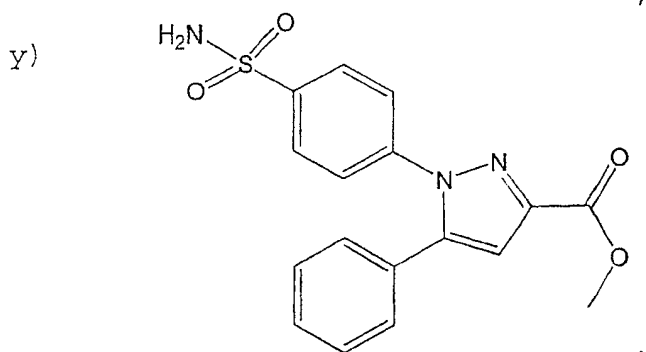
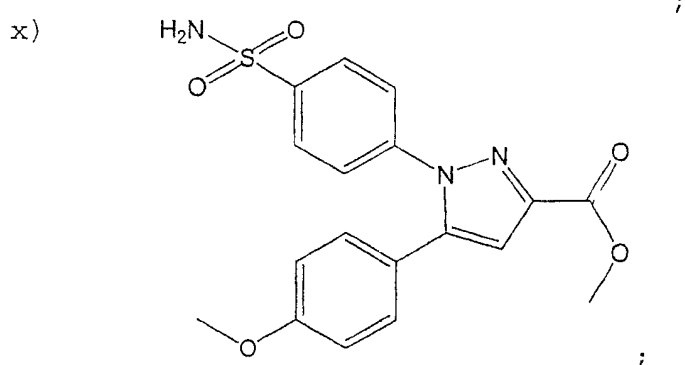
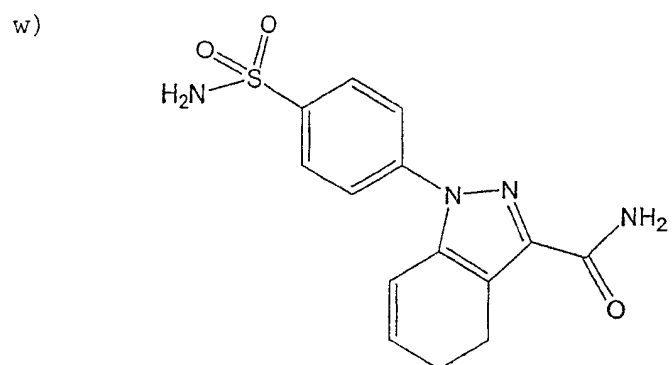


u)

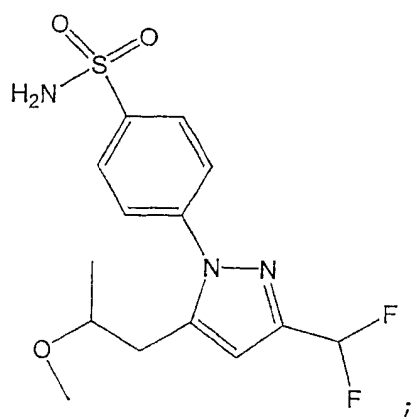


v)

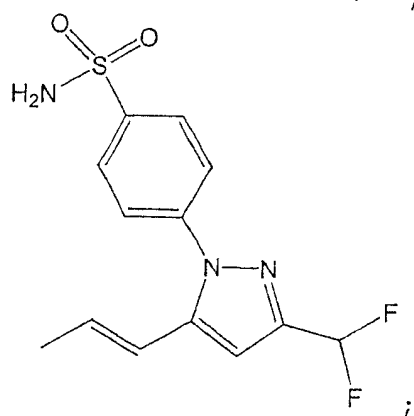




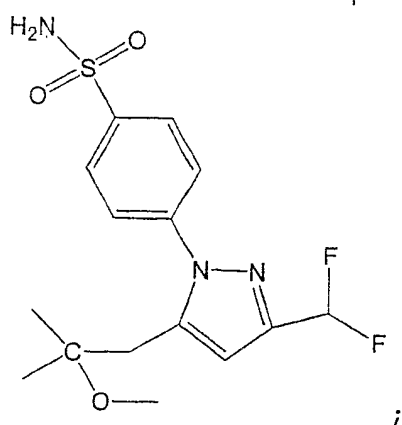
aa)



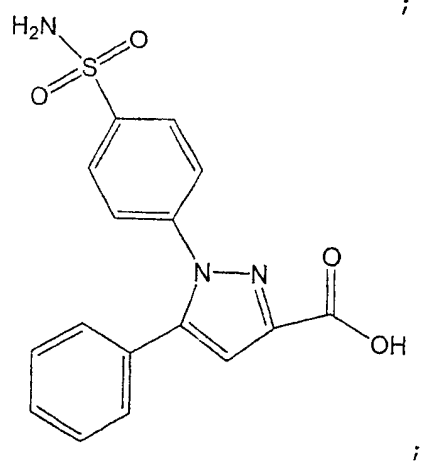
bb)

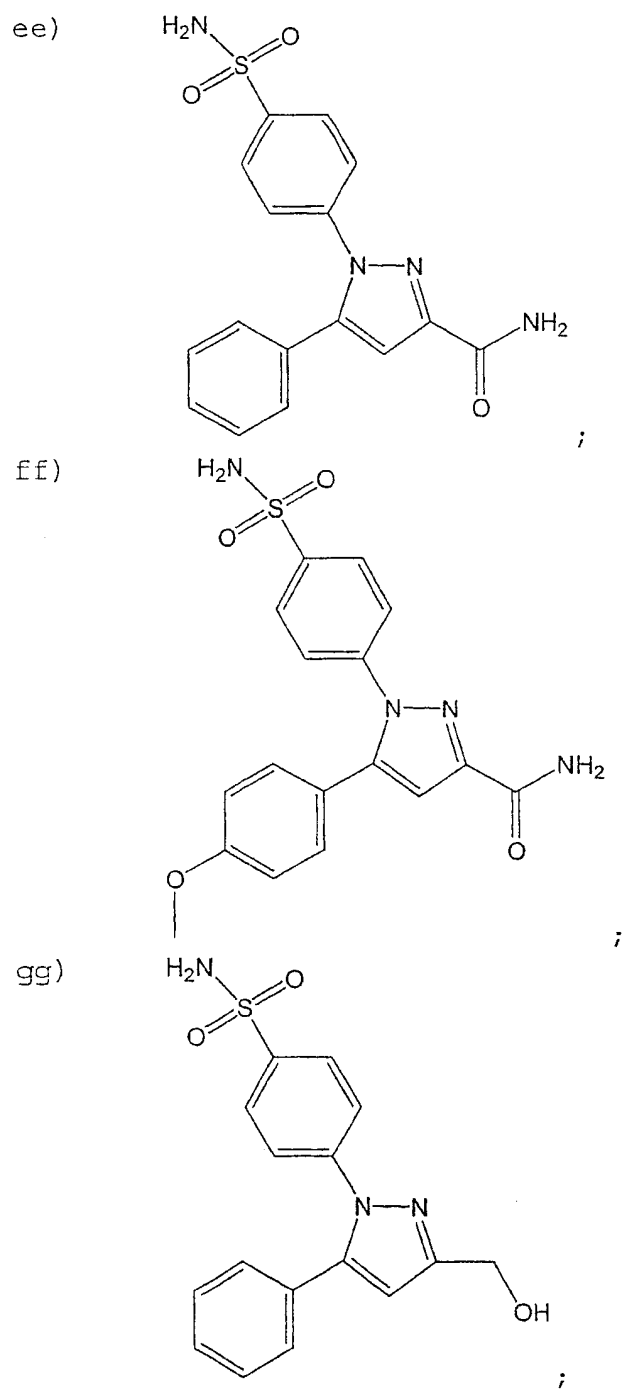


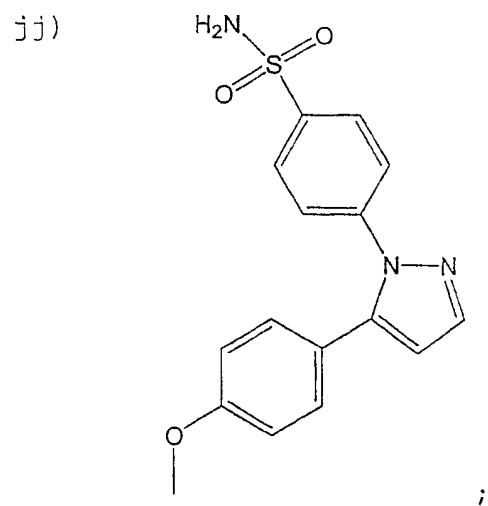
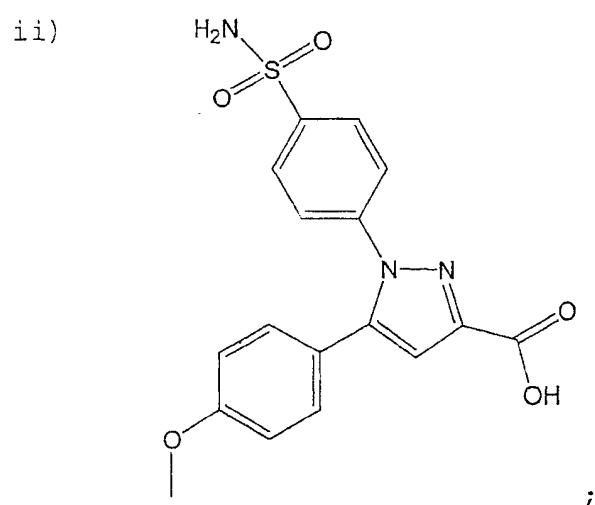
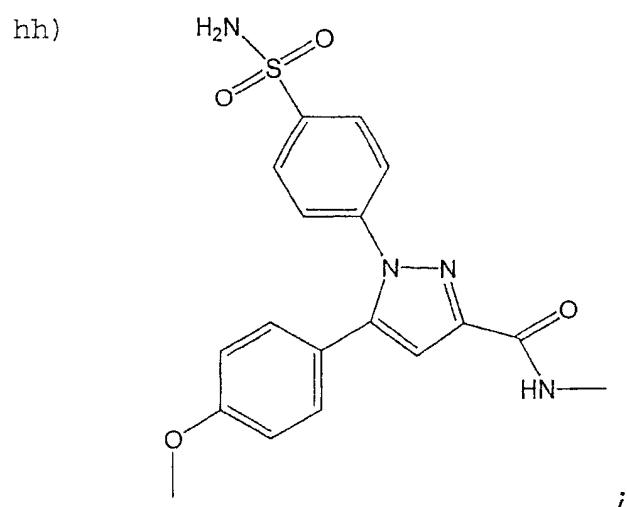
cc)



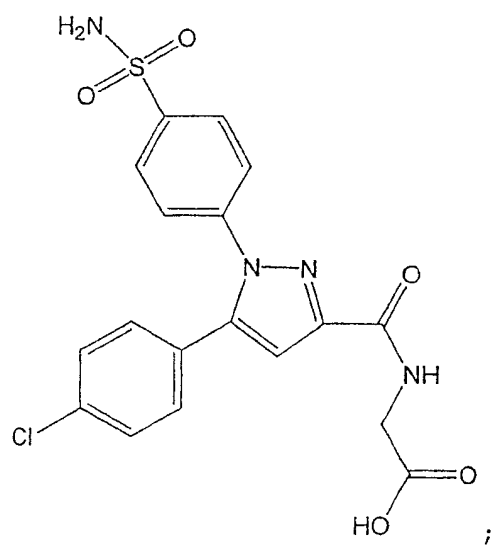
dd)



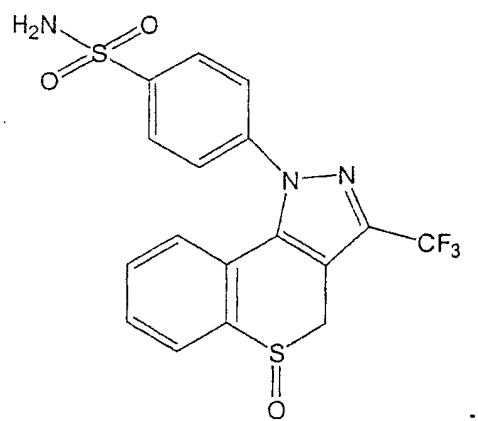




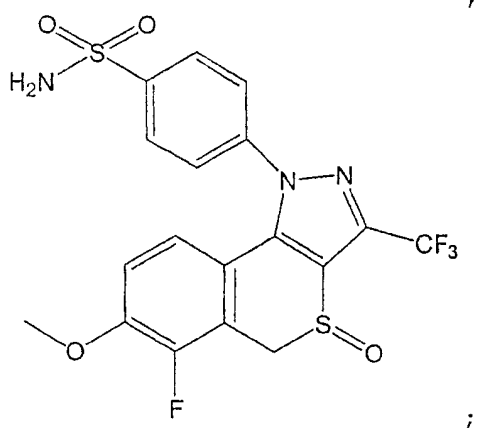
kk)



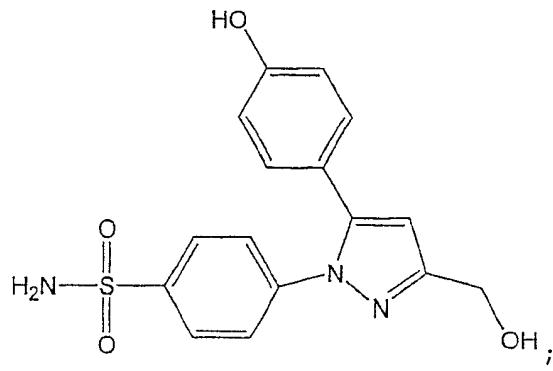
ll)



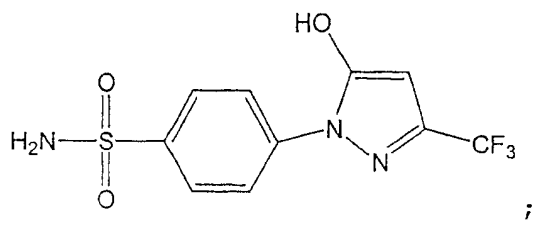
mm)



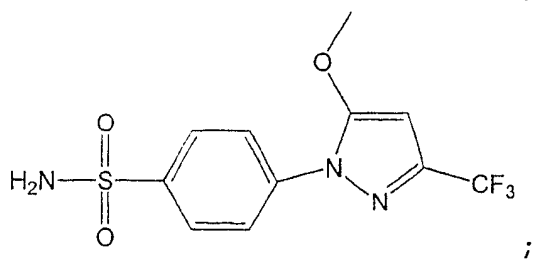
nn)



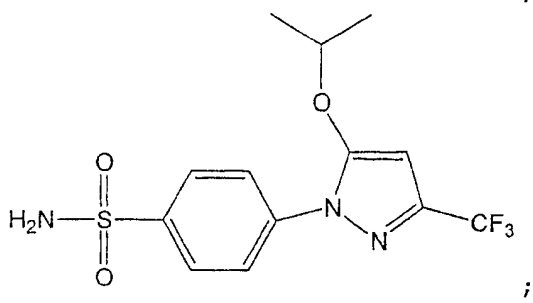
oo)



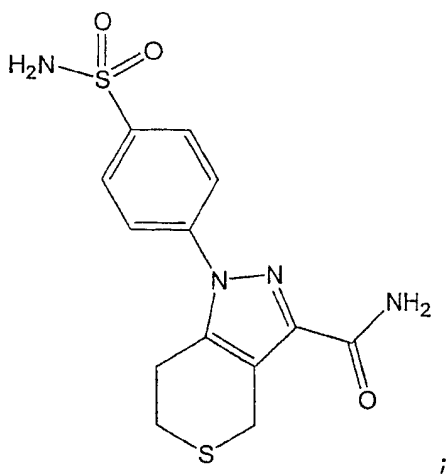
pp)



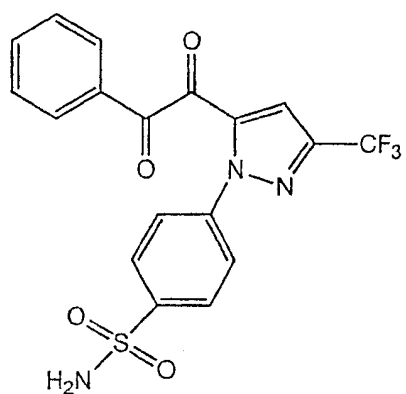
qq)



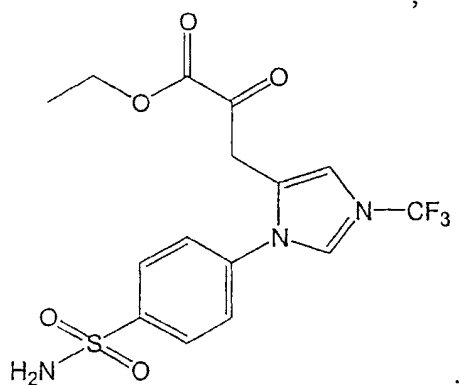
rr)



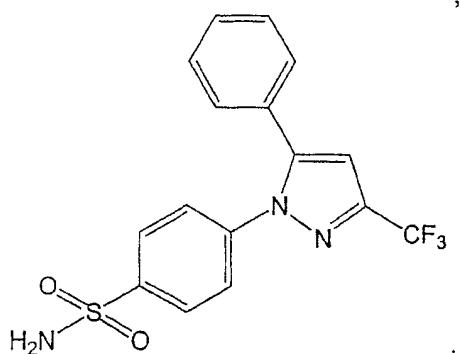
ss)



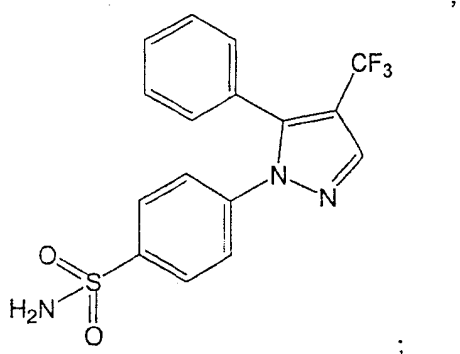
tt)



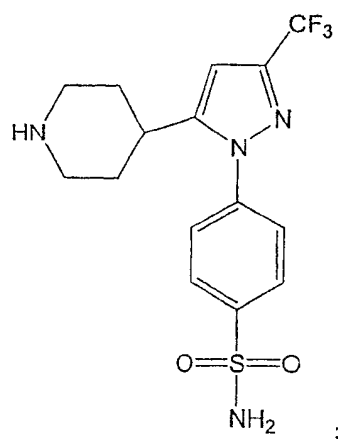
uu)



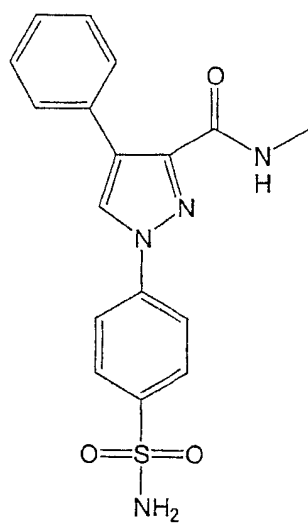
vv)



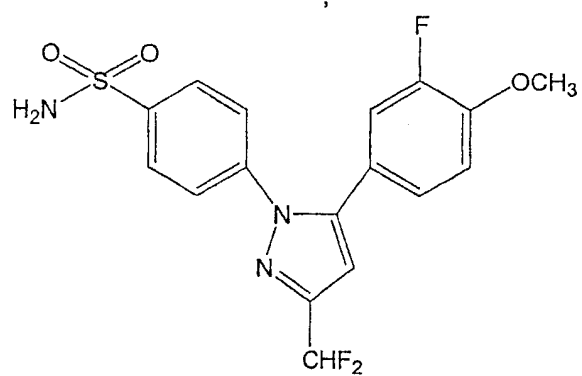
ww)



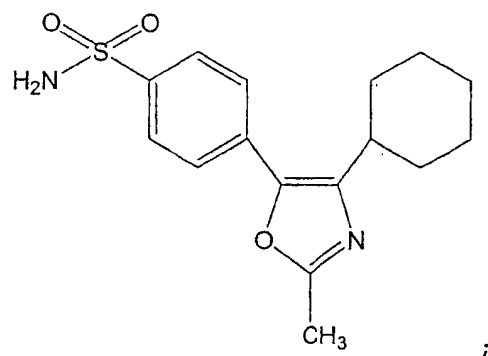
xx)

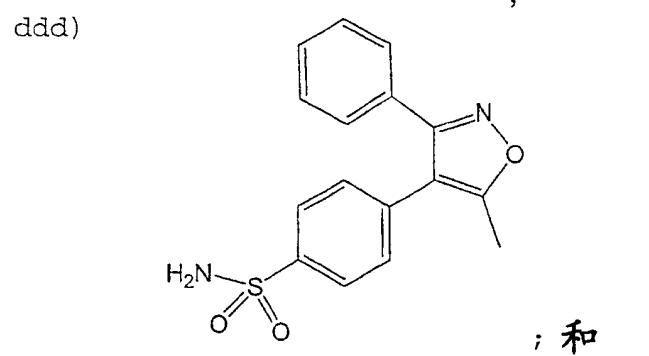
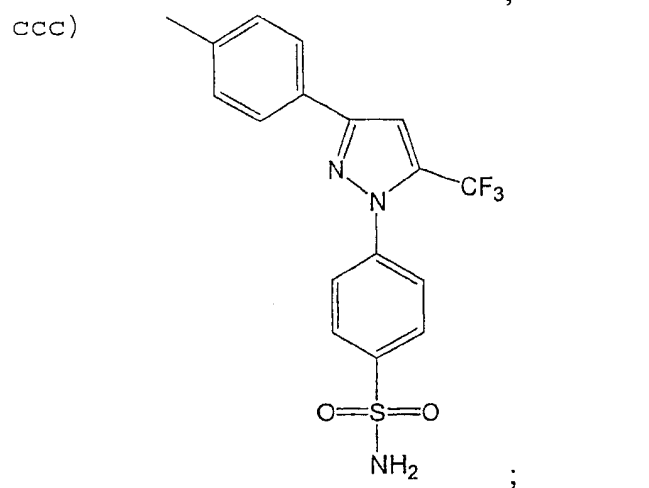
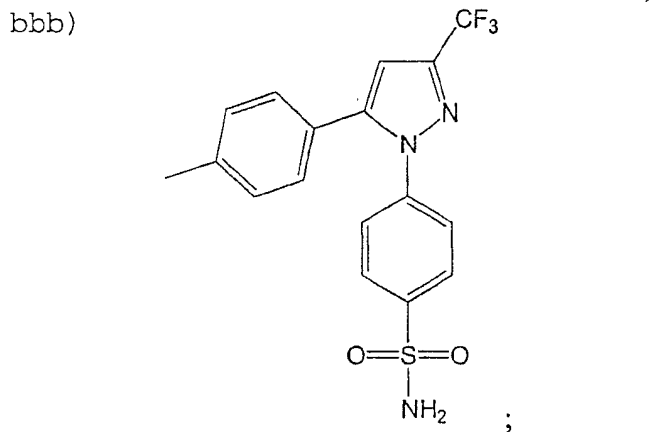
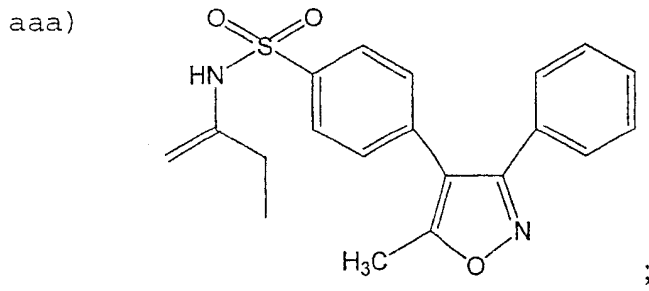


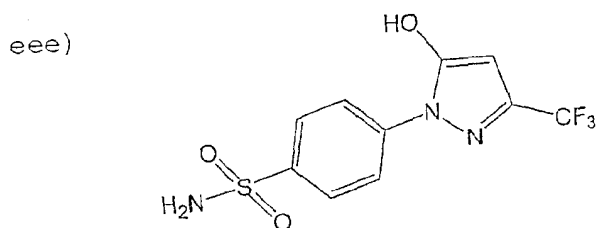
yy)



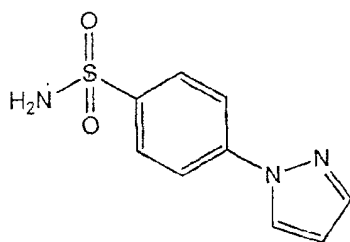
zz)







14、治疗或预防碳酸酐酶介导的疾病的方法，其中该疾病选自眼内压升高、水肿、高空病、周期性麻痹、胱氨酸结石和尿酸结石，该方法包括向受治疗者施用具有下列结构的化合物或者其药学上可接受的盐或前体药物，



15、权利要求 1 的方法，其中该碳酸酐酶介导的疾病是眼内压升高。

16、权利要求 15 的方法，还包括向受治疗者施用第二活性剂，其为一种房水调节剂。

17、权利要求 16 的方法，其中该房水调节剂减少房水的形成。

18、权利要求 16 的方法，其中该房水调节剂增加房水从眼前房中流出。

19、权利要求 16 的方法，其中该房水调节剂减少房水向眼前房中流入。

20、权利要求 16 的方法，其中该房水调节剂是前列腺素或前列腺素类似物。

21、权利要求 20 的方法，其中该房水调节剂是前列腺素。

22、权利要求 21 的方法，其中该前列腺素选自前列腺素 A、前列腺素 B、前列腺素 D、前列腺素 E 和前列腺素 F。

23、权利要求 20 的方法，其中该房水调节剂是前列腺素类似物。

24、权利要求 23 的方法，其中该前列腺素类似物是前列腺素 FP 受体拮抗剂。

25、权利要求 23 的方法，其中该前列腺素类似物选自拉坦前列素、

bimatoprost、乌诺前列酮和 travoprost。

26、权利要求 16 的方法，其中该房水调节剂是 β 肾上腺素能拮抗剂。

27、权利要求 26 的方法，其中该 β 肾上腺素能拮抗剂选自倍他洛尔、卡替洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、噻马洛尔和左倍他洛尔。

28、权利要求 16 的方法，其中该房水调节剂是肾上腺素能激动剂。

29、权利要求 28 的方法，其中该肾上腺素能激动剂是肾上腺素或地匹福林。

30、权利要求 16 的方法，其中该房水调节剂是胆碱能激动剂。

31、权利要求 30 的方法，其中该胆碱能激动剂选自毛果芸香碱、盐酸毛果芸香碱、卡巴胆碱、demacarium、依可碘酯和毒扁豆碱。

32、权利要求 16 的方法，其中该房水调节剂是碳酸酐酶抑制剂。

33、权利要求 32 的方法，其中该碳酸酐酶抑制剂是碳酸酐酶 I、II 或 IV 同工酶抑制剂。

34、权利要求 32 的方法，其中该碳酸酐酶抑制剂选自乙酰唑胺、甲醋唑胺、盐酸多佐胺眼用溶液、盐酸多佐胺-马来酸噻马洛尔眼用溶液、盐酸 brinzolamide、多佐胺和 brinzolamide。

35、权利要求 1 的方法，其中该碳酸酐酶介导的疾病是水肿。

36、权利要求 9 的方法，其中该水肿与选自以下的疾病有关：充血性心力衰竭、药物诱发的水肿、开角型青光眼、继发性青光眼、急性闭角型青光眼、癫痫、高空病、家族性周期性麻痹、代谢性碱中毒、视神经病、pseudomotor cerebri 和囊样黄斑水肿。

37、权利要求 35 的方法，还包括向受治疗者施用第二活性剂，其为利尿剂。

38、权利要求 37 的方法，其中该利尿剂选自呋塞米、布美他尼、依他尼酸盐、托拉塞米、氯噻嗪、氢氯噻嗪、吲达帕胺、美托拉宗、螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利、依他尼酸、乙酰唑胺、甲醋唑胺、盐酸 brinzolamide、多佐胺和 brinzolamide。

39、权利要求 1 的方法，其中该碳酸酐酶介导的疾病是高空病。

40、权利要求 39 的方法，还包括向受治疗者施用第二活性剂，它是碳酸酐酶抑制剂，选自乙酰唑胺、甲醋唑胺、盐酸 brinzolamide、多佐胺和 brinzolamide。

41、权利要求 1 的方法，其中该碳酸酐酶介导的疾病是周期性麻痹。

42、权利要求 41 的方法，其中该周期性麻痹是周期性低血钾性麻痹。

43、权利要求 41 的方法，其中该周期性麻痹是周期性高血钾性麻痹。

44、权利要求 41 的方法，还包括向受治疗者施用钾。

45、权利要求 1 的方法，其中该碳酸酐酶介导的疾病是胱氨酸结石。

46、权利要求 1 的方法，其中该碳酸酐酶介导的疾病是尿酸结石。

47、权利要求 45 或 46 的方法，还包括向受治疗者施用第二活性剂，其为利尿剂。

48、权利要求 48 的方法，其中该利尿剂选自呋塞米、布美他尼、依他尼酸盐、托拉塞米、氯噻嗪、氢氯噻嗪、吲达帕胺、美托拉宗、螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利、依他尼酸、乙酰唑胺、甲醋唑胺、盐酸 brinzolamide、多佐胺和 brinzolamide。

49、权利要求 1 的方法，其中该受治疗者选自人、宠物、动物园动物和农畜。

50、权利要求 49 的方法，其中该受治疗者是人。

治疗碳酸酐酶介导的疾病的方法

发明领域

本发明总体而言提供治疗或预防受治疗者的碳酸酐酶介导的疾病的方法。更具体而言，该方法包括向该受治疗者施用具有氨基酰基、抑制碳酸酐酶的化合物。

发明背景

碳酸酐酶(CA)也称碳酸脱水酶，其催化下列反应中的二氧化碳水合作用： $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ 。CA在自然界无所不在(例如存在于动物、植物和某些细菌中)，在同一物种内可以存在大量不同的同工型。例如，目前已知在人类中存在八种与进化相关的CA酶形式：三种胞质同工酶(CAI、CAII和CAIII)、两种膜结合型(CAIV和CAVII)、一种线粒体型(CAV)、一种分泌唾液型(CAVI)和一种目前尚未被鉴别的同工酶。

CA是大量生理功能的关键。在一种这样的功能中，CA是维持pH内环境稳定所必需的。尽管酸从饮食和代谢来源恒定流入，但机体维持pH内环境稳定的一种手段是通过使用大量细胞内与细胞外缓冲剂如 HCO_3^- 。通过催化 CO_2 和 H_2O 的分解，CA通过再生 HCO_3^- 而有助于维持机体的缓冲能力。而且，在肾脏中，肾近侧小管对 HCO_3^- 的重吸收也受到CA的催化，这使 CO_2 与水分解所得 OH^- 离子结合。CA也是各种组织中负责电解质分泌的关键酶之一。举例而言，CA在肉膜细胞外边界层中经由 CO_2 的催化水合促进 CO_2 的转运，因而维持跨肉膜的 PCO_2 梯度，在该反应中所释放的 H^+ 使所分泌的 NH_3 质子化，这有助于维持 PNH_3 梯度(Henry, R. P. 等人(1997) *Am. J. Physiol.* 262 (6/2): R1754-R1761)。进一步举例而言，在胎盘中，CA可以在离子与流体的跨上皮运动中提供离子供 Na^+ 、 K^+ 和 Cl^- 交换，以及促进 CO_2 扩散。CA也能在中间代谢中有活性，例如葡糖生成、

脂肪生成、尿素生成和脂肪酸合成(Ridderstrale, Y. (1997) *Microsc. Res. Tech.* 38 (1-2): 115-124).

大量疾病状态以 CA 活性的改变为标志。CAII 在脑脊液(CSF)中的浓度似乎标志脑损伤患者的疾病活动。而且,在脑梗塞患者中也已观察到高浓度 CA。一过性缺血发作、多发性硬化或癫痫患者通常具有在正常范围内的 CAII 浓度,但是在中枢神经系统感染、痴呆或三叉神经痛患者的 CSF 中已经观察到较高的 CAII 水平(Parkkila, A. K. 等人, (1997) *Eur. J. Clin. Invest.* 27(5): 392-397)。已经观察到结肠腺瘤和腺癌不能进行 CA 染色,而无肿瘤对照在结肠腺管上半部内层柱状细胞的细胞质中显示有 CAI 和 CAII。肿瘤显示与正常腺管基底内层未成熟细胞相似的染色图案(Gramlich T. L. 等人, (1990) *Arch. Pathol. Lab. Med.* 114(4): 415-419)。CAII 缺乏也已被鉴别为骨石化病中的主要缺陷,这是一种罕见的代谢性骨疾病,以骨骼质量增加为特征,由破骨细胞发育或功能不足引起(Felix, R. 等人, (1996) *Eur. J. Endocrinol.* 134(2): 143-156)。

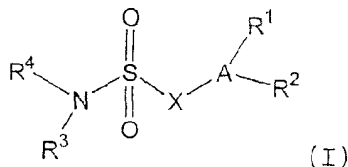
大量疾病中的治疗性干预都牵涉改变 CA 活性。眼科疾病普遍用碳酸酐酶抑制剂治疗,例如乙酰唑胺。碳酸酐酶抑制剂也用于治疗慢性肾衰(Suki, W. N. (1997) *Kidney Int. Suppl.* 59: S33-S35)、帕金森氏病和迟发性运动障碍(Cowen, M. A. 等人, (1997) *J. Clin. Pharmacol.* 17(3): 190-193),以及不受其他市售药物控制的癫痫发作(Reiss, W. G. (1996) *Ann. Pharmacother.* 30(5): 514-519)。而且,抑制 CA 也已显示是若干瘤形成类型的有效治疗。例如,已经显示磺酰胺类碳酸酐酶抑制剂在白血病、非小细胞肺癌、卵巢癌、黑素瘤、结肠、CNS、肾、前列腺与乳癌细胞系中抑制细胞生长(C. Supuran, 等人, *Eur. J. Med. Chem.*, 35: 867-874 (2000))。

发明概述

本发明的若干方面之一是提供治疗受治疗者碳酸酐酶介导的疾病的方法。简而言之,该方法包括向受治疗者施用具有氨磺酰基的碳酸酐酶抑制剂。该方法可以用于治疗大量不同的碳酸酐酶介导的疾病,包括眼内压升

高、水肿、高空病、周期性麻痹、胱氨酸结石和尿酸结石。

在一种实施方式中，该方法包括向受治疗者施用对应于式(I)的碳酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物，



其中：

X 包括 5-或 6-元杂环或碳环，环原子就 5-元环而言是 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 ，就 6-元环而言是 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 和 X_6 ，其中 X_2 位于每一 X_1 和 X_3 的 α 位， X_3 位于每一 X_2 和 X_4 的 α 位， X_4 位于每一 X_3 和 X_5 的 α 位， X_5 位于 X_4 的 α 位，以及 X_1 的 α 位，如果 X 是 5-元环的话，或者 X_6 的 α 位，如果 X 是 6-元环的话，且当 X_6 存在时，其位于每一 X_1 和 X_5 的 α 位，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 和 X_6 是碳、氮、氧或硫；

A 选自杂环或碳环；

R^1 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^1 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代，或者其中 R^1 与环 A 一起构成一个或多个杂环或碳环，其中该杂环或碳环可选地被取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；

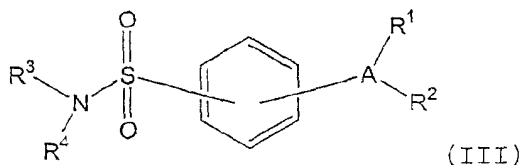
R^2 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^2 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；

R^3 选自氢、烃基和取代的烃基；且

R^4 选自氢、烃基和取代的烃基。

在另一种实施方式中，该方法包括向受治疗者施用对应于式(III)的碳

酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物，



其中：

A 选自杂环或碳环；

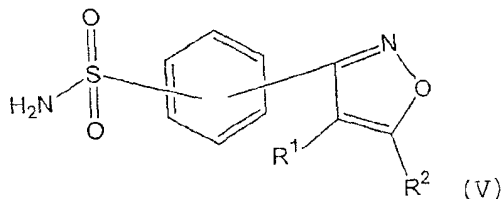
R¹ 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R¹ 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代，或者其中 R¹ 与环 A 一起构成一个或多个杂环或碳环，其中该杂环或碳环可选地被取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；

R² 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R² 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；

R³ 选自氢、烃基和取代的烃基；且

R⁴ 选自氢、烃基和取代的烃基。

在另一种实施方式中，该方法包括向受治疗者施用对应于式(V)的碳酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物，



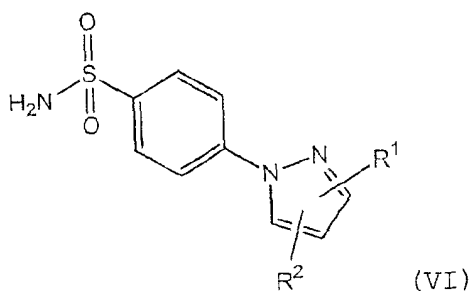
其中：

R¹ 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R¹ 可选地被一个或多个取代基

取代, 所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代, 或者其中 R^1 与吡唑基环一起构成一个或多个杂环或碳环, 其中该杂环或碳环可选地被取代基取代, 所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代; 且

R^2 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基, 其中 R^2 可选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代。

在另一种实施方式中, 该方法包括向受治疗者施用对应于式(VI)的碳酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物,



其中:

R^1 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基, 其中 R^1 可选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代, 或者其中 R^1 与吡唑基环一起构成一个或多个杂环或碳环, 其中该杂环或碳环可选地被取代基取代, 所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代; 且

R^2 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基, 其中 R^2 可选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代。

下面更详细地描述本发明的其他特征和方面。

缩写和定义

术语“酰基”是有机酸除去羟基后所得基团。这类酰基基团的实例包括烷酰基和芳酰基。这类低级烷酰基的实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基、三氟乙酰基。

术语“链烯基”是二至约二十个碳原子或者优选二至约十二个碳原子的、具有至少一条碳-碳双键的直链或支链基团。更优选的链烯基是具有二至约六个碳原子的“低级链烯基”。链烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基和4-甲基丁烯基。

术语“链烯基”和“低级链烯基”具有“顺式”和“反式”取向，或者“E”和“Z”取向。

术语“烷氧基羰基”表示含有如上所定义的烷氧基的基团，所述烷氧基经由氧原子与羰基连接。更优选的是烷基部分具有1至6个碳的“低级烷氧基羰基”。这类低级烷氧基羰基(酯)的实例包括取代或未取代的甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基和己氧基羰基。

术语“烷基氨基”是被一个或两个烷基取代的氨基。优选的是烷基部分具有1至6个碳原子的“低级N-烷基氨基”。适合的低级烷基氨基可以是单或二烷基氨基，例如N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基等。

术语“烷基氨基烷基”是一个或多个烷基与氨基烷基连接的基团。

术语“烷基氨基羰基”是在氨基氮原子上被一个或两个烷基取代的氨基羰基。优选的是“N-烷基氨基羰基”、“N,N-二烷基氨基羰基”。更优选的是低级烷基部分如上所定义的“低级N-烷基氨基羰基”、“低级N,N-二烷基氨基羰基”。

术语“烷基羰基”、“芳基羰基”和“芳烷基羰基”包括如上所定义的烷基、芳基和芳烷基与羰基连接的基团。这类基团的实例包括取代或未取代的甲基羰基、乙基羰基、苯基羰基和苄基羰基。

术语“烷基亚磺酰基”是含有一至十个碳原子的直链或支链烷基与二价-S(=O)-基团连接的基团。更优选的烷基亚磺酰基是烷基部分具有一至六个碳原子的“低级烷基亚磺酰基”。这类低级烷基亚磺酰基的实例包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基和己基亚磺酰基。

术语“烷硫基”是含有一至约十个碳原子的直链或支链烷基与二价硫原子连接的基团。更优选的烷硫基是烷基部分具有一至六个碳原子的“低级烷硫基”。这类低级烷硫基的实例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基和己硫基。

术语“烷硫基烷基”是烷硫基通过二价硫原子与含有一至约十个碳原子的烷基连接的基团。更优选的烷硫基烷基是烷基部分具有一至六个碳原子的“低级烷硫基烷基”。这类低级烷硫基烷基的实例包括甲硫基甲基。

术语“炔基”是具有二至约二十个碳原子或者优选二至约十二个碳原子的直链或支链基团。更优选的炔基是具有二至约十个碳原子的“低级炔基”。最优选的是具有二至约六个碳原子的低级炔基。这类基团的实例包括炔丙基、丁炔基等。

术语“氨基烷基”是被一个或多个氨基取代的烷基。更优选的是“低级氨基烷基”。这类基团的实例包括氨基甲基、氨基乙基等。

术语“氨基羰基”是式-C(=O)NH₂的酰胺基。

术语“芳烷氧基”是通过氧原子与其他基团连接的芳烷基。

术语“芳烷氧基烷基”是通过氧原子与烷基连接的芳烷氧基。

术语“芳烷基”是芳基-取代的烷基，例如苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基和二苯乙基。所述芳烷基中的芳基可以另外被卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基取代。术语苄基和苯甲基是可互换的。

术语“芳烷基氨基”是通过氨基氮原子与其他基团连接的芳烷基。

术语“芳烷硫基”是与硫原子连接的芳烷基。

术语“芳烷硫基烷基”是通过硫原子与烷基连接的芳烷硫基。

术语“芳酰基”是具有羰基的如上所定义的芳基。芳酰基的实例包括苯甲酰基、萘甲酰基等，所述芳酰基中的芳基可以另外被取代。

术语“芳基氨基”是被一个或两个芳基取代的氨基，例如 N-苯基氨基。“芳基氨基”可以进一步在该基团的芳基环部分上被取代。

术语“芳氧基烷基”是芳基通过二价氧原子与烷基连接的基团。

术语“芳硫基烷基”是芳基通过二价硫原子与烷基连接的基团。

本文所用的术语“碳酸酐酶”表示催化 CO_2 与 H_2CO_3 相互转化 ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$) 的金属蛋白酶的任意同工型。

术语“环烷基”是具有三至十二个碳原子的饱和碳环基团。更优选的环烷基是具有三至约八个碳原子的“低级环烷基”。这类基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语“环烯基”是具有三至十二个碳原子的部分不饱和的碳环基团。更优选的环烯基是具有四至约八个碳原子的“低级环烯基”。这类原子团的实例包括环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基和环己烯基。

本文可互换使用的术语“环加氧酶-1”和“COX-1”表示环加氧酶的组成型同工型。

本文可互换使用的术语“环加氧酶-2”和“COX-2”表示环加氧酶的诱导型同工型。本文可互换使用的术语“环加氧酶-2 选择性抑制剂”和“COX-2 选择性抑制剂”表示一种治疗性化合物，它比抑制环加氧酶-1 更多地抑制环加氧酶-2。术语“环加氧酶-2 抑制剂”或“COX-2 抑制剂”表示抑制 COX-2 酶的任意化合物，不考虑抑制 COX-1 的程度。适合用于本发明的环加氧酶-2 选择性抑制剂是这样的化合物，它们的环加氧酶-2 IC_{50} 小于约 $0.2\mu\text{M}$ ，环加氧酶-2 抑制作用相对环加氧酶-1 抑制作用的选择性比为至少 50，更优选为至少 100。进而更优选地，环加氧酶-2 选择性抑制剂化合物的环加氧酶-1 IC_{50} 大于约 $1\mu\text{M}$ ，更优选大于 $10\mu\text{M}$ 。

术语“卤代”表示卤素，例如氟、氯、溴或碘。

术语“卤代烷基”是这样一种基团，其中任意一个或多个烷基碳原子被如上所定义的卤代取代。具体涵盖一卤代烷基、二卤代烷基和多卤代烷基。一卤代烷基举例而言可以在基团内具有碘、溴、氯或氟原子。二卤代与多卤代烷基可以具有两个或多个相同的卤原子或者不同卤代基的组合。

“低级卤代烷基”是具有1-6个碳原子的基团。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、三氯甲基、五氯乙基、七氯丙基、二氯氯甲基、二氯氯甲基、二氯乙基、二氯丙基、二氯乙基和二氯丙基。

无论单独还是在其他术语如“卤代烷基”、“烷基磺酰基”、“烷氧基烷基”和“羟基烷基”内使用，术语“烷基”是具有一至约二十个碳原子或者优选一至约十二个碳原子的直链、环状或支链基团。更优选的烷基是具有一至约十个碳原子的“低级烷基”。最优选的是具有一至约六个碳原子的低级烷基。这类基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。

术语“杂芳基”是不饱和的杂环基。不饱和杂环基也称“杂芳基”，实例包括含有1至4个氮原子的不饱和3至6元杂单环基团，例如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基(例如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(例如1H-四唑基、2H-四唑基等)等；含有1至5个氮原子的不饱和稠合杂环基团，例如吲哚基、异吲哚基、中氮茚基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、苯并三唑基、四唑并哒嗪基(例如四唑并[1,5-b]哒嗪基等)等；含有氧原子的不饱和3-至6-元杂单环基团，例如吡喃基、呋喃基等；含有硫原子的不饱和3-至6-元杂单环基团，例如噻吩基等；含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和3-至6-元杂单环基团，例如噁唑基、异噁唑基、噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等)等；含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和稠合杂环基团，例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基等；含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和3-至6-元杂单环基团，例如噻唑基、噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等)等；含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和稠合杂环基团，例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基等。该术语也指这样一种基团，其中杂环基与芳基稠合。这类稠合二环基团的实例包括苯并呋喃、苯并噻吩等。所述“杂环基团”可以具有1至3个取代基，例如

烷基、羟基、卤代、烷氧基、氧代、氨基和烷基氨基。

术语“杂环基”是饱和、部分不饱和与不饱和的含杂原子环形基团，其中该杂原子可以选自氮、硫和氧。饱和杂环基的实例包括含有1至4个氮原子的饱和3-至6-元杂单环基团，例如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶子基、哌嗪基等；含有1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和3-至6-元杂单环基团，例如吗啉基等；含有1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和3-至6-元杂单环基团，例如噻唑烷基等。部分不饱和的杂环基的实例包括二氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃和二氢噻唑。

术语“杂环基烷基”是饱和与部分不饱和的杂环基-取代的烷基，例如吡咯烷基甲基，和杂芳基-取代的烷基，例如吡啶基甲基、喹啉基甲基、噻吩基甲基、呋喃基乙基和喹啉基乙基。所述杂芳烷基中的杂芳基可以另外被卤代、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基取代。

术语“氢”是单一的氢原子(H)。这种氢基例如可以与氧原子连接，构成羟基，或者两个氢基可以与碳原子连接，构成亚甲基(-CH₂-)。

本文所用的术语“烃”和“烃基”描述仅由碳和氢元素构成的有机化合物或基团。这些部分包括烷基、链烯基、炔基和芳基部分。这些部分也包括被其他脂族或环状烃基取代的烷基、链烯基、炔基和芳基部分，例如烷基芳基、链烯基芳基和炔基芳基。除非另有指示，这些部分优选地包含1至20个碳原子。

术语“羟基烷基”是具有一至约十个碳原子的直链或支链烷基，任意一个碳原子可以被一个或多个羟基取代。更优选的羟基烷基是具有一至六个碳原子和一个或多个羟基的“低级羟基烷基”。这类基团的实例包括羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基和羟己基。

本文所用的术语“抑制”表示与没有施用任意式(I)-(VII)化合物的情况相比，减少明显的碳酸酐酶介导的疾病的严重性。

用在本文中的术语“抑制剂”除非另有指示，表示一种酶抑制剂，例如碳酸酐酶或环加氧酶的抑制剂。酶抑制剂是经由任意机理终止、防止或者降低酶反应速率的活性剂和/或化合物，所述机理包括但不限于竞争性抑

制、非竞争性抑制和无竞争性抑制。

术语“N-芳基氨基烷基”和“N-芳基-N-烷基氨基烷基”分别是被一个芳基或者一个芳基与一个烷基取代的氨基，并且该氨基与烷基连接。这类基团的实例包括N-苯基氨基甲基和N-苯基-N-甲基氨基甲基。

术语“预防”包括预防受治疗者临床上明显的碳酸酐酶介导的疾病的发病，或包括预防临床前期明显的碳酸酐酶介导的疾病的发病。这种定义包括预防性处置。

出于治疗或预防目的的术语“受治疗者”包括易患碳酸酐酶介导的疾病的任意人类或动物受治疗者。受治疗者可以是家畜、农畜、实验室动物、动物园动物或者宠物。在一种实施方式中，受治疗者是哺乳动物。在这种实施方式的替代选择中，哺乳动物是人类。

本文所述“取代的烃基”部分是被至少一个除碳以外的原子取代的烃基部分，包括碳链原子被杂原子取代的部分，所述杂原子例如氮、氧、硅、磷、硼、硫或卤原子。取代的烃基部分的实例包括杂环、烷氧基烷基、烯氧基烷基、炔氧基烷基、芳氧基烷基、羟基烷基、被保护的羟基烷基、酮基、酰基、硝基烷基、氨基烷基、氰基、烷硫基烷基、芳硫基烷基、缩酮、缩醛、酰胺、酸、酯等。

术语“磺酰基”无论单独还是与其他术语联合使用，例如烷基磺酰基，是二价基团 $-SO_2-$ 。“烷基磺酰基”是与磺酰基连接的烷基，其中烷基如上所定义。更优选的烷基磺酰基是具有一至六个碳原子的“低级烷基磺酰基”。这类低级烷基磺酰基的实例包括甲磺酰基、乙磺酰基和丙磺酰基。“烷基磺酰基”可以进一步被一个或多个卤原子取代，例如氟、氯或溴，得到卤代烷基磺酰基。术语“氨磺酰”、“氨基磺酰基”和“氨磺酰基”是 NH_2O_2S- 。

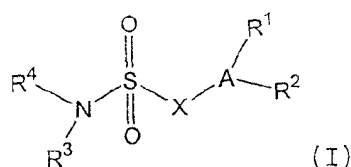
短语“治疗上有效的”意欲量化任意式(I)-(VII)化合物的量，该量可实现疾病严重性与发病频率较没有治疗有所改善的目标，同时避免通常与替代疗法有关的不良副作用。

优选实施方式描述

本发明提供治疗或预防碳酸酐酶介导的疾病的方法。一般而言，该方法包括向受治疗者施用碳酸酐酶抑制剂，以治疗或预防大量碳酸酐酶介导的疾病，包括眼内压升高、水肿、高空病、周期性麻痹、胱氨酸结石和尿酸结石。除了抑制碳酸酐酶以外，若干用在本发明中的化合物也选择性地抑制环加氧酶-2。因此，这些化合物也可以有利地用于受益于碳酸酐酶和环加氧酶-2 都被抑制的适应症，例如具有由环加氧酶-2 介导的炎性成分的眼科疾病、水肿或瘤形成疾病。

碳酸酐酶抑制剂

本发明在一方面提供治疗碳酸酐酶介导的疾病的方法，包括向受治疗者施用治疗有效量的对应于式(I)的碳酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物，



其中：

X 包括 5-或 6-元杂环或碳环，环原子就 5-元环而言是 X₁、X₂、X₃、X₄和 X₅，就 6-元环而言是 X₁、X₂、X₃、X₄、X₅和 X₆，其中 X₂位于每一 X₁和 X₃的α位，X₃位于每一 X₂和 X₄的α位，X₄位于每一 X₃和 X₅的α位，X₅位于 X₄的α位，以及 X₁的α位，如果 X 是 5-元环的话，或者 X₆的α位，如果 X 是 6-元环的话，且当 X₆存在时，其位于每一 X₁和 X₅的α位，其中 X₁、X₂、X₃、X₄、X₅和 X₆是碳、氮、氧或硫；

A 选自杂环或碳环；

R¹选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R¹可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代，或者其中 R¹与环 A 一

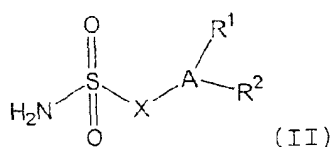
起构成一个或多个杂环或碳环，其中该杂环或碳环可选地被取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；

R^2 选自氢、卤代、酰基、羧基、羟基、氨基、氰基、烃基、取代的烃基、杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^2 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自氧代、酰基、烃基、取代的烃基、氰基、羧基、羟基、氨基、硝基、氨基羰基、氨基磺酰基和卤代；

R^3 选自氢、烃基和取代的烃基；且

R^4 选自氢、烃基和取代的烃基。

另一方面，碳酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物对应于式(II)，



其中 X、A、 R^1 和 R^2 如对于式(I)化合物所定义。

在式(I)或(II)化合物的一种实施方式中，选择 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 以提供 5-元杂环或碳环，其中每一 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 是碳、氮、氧或硫。在这种实施方式的一种替代选择中，选择 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 以提供可选被取代的环戊烷或环戊烯环。在这种方式的另一替代选择中，选择 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 以提供可选被取代的咪喃、噻吩、吡咯、2H-吡咯、3H-吡咯、吡唑、2H-咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烯、3H-1,2-氧硫杂环戊烯、噁唑、噻唑、异噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3,4-噁三唑、1,2,3,5-噁三唑、3H-1,2,3-噁二唑、1,2,4-二噁唑、1,3,2-二噁唑、1,3,4-二噁唑、5H-1,2,5-噁噻唑或 1,3-氧硫杂环戊烯环。

作为式(I)或(II)化合物的替代选择，选择 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 和 X_6 以提供 6-元杂环、杂芳族环、芳族环或碳环，其中每一 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 和 X_6 是碳、氮、氧或硫。在这种实施方式的一种替代选择中，选择 X_1 、

X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 和 X_6 以提供可选被取代的环己烷或环己烯环。在这种实施方式的另一替代选择中，选择 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 和 X_6 以提供可选被取代的苯、2H-吡喃、4H-吡喃、2-吡喃酮、4-吡喃酮、1,2-二氧芑、1,3-二氧芑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、1,3,5-三嗪、1,2,4-三嗪、1,2,3-三嗪、4H-1,2-噁嗪、2H-1,3-噁嗪、6H-1,3-噁嗪、6H-1,2-噁嗪、1,4-噁嗪、2H-1,2-噁嗪、4H-1,4-噁嗪、1,2,5-噁嗪、1,4-噁嗪、邻-异噁嗪、对-异噁嗪、1,2,5-噁嗪、1,2,6-噁嗪、1,4,2-噁二嗪、1,3,5,2-噁二嗪或四氢-对-异噁嗪环。

另一种实施方式提供式(II)化合物，其中：

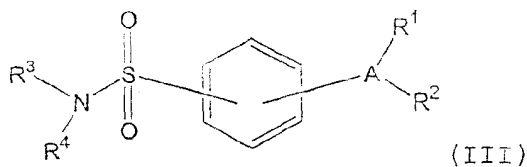
X 如式(I)或(II)化合物的任意实施方式所定义；

A 选自噻吩基、噁唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、环戊烯基、苯基和吡啶基；

R^1 选自杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R^1 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自烷基、卤代烷基、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟基烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、卤代、烷氧基和烷硫基；且

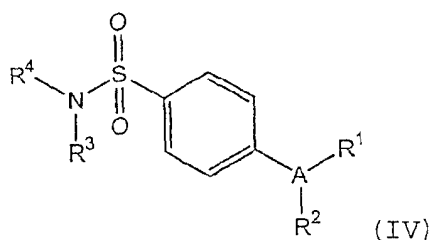
R^2 选自氢、卤代、烷基、链烯基、炔基、氧代、氰基、羧基、氰基烷基、杂环氧基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基、环烯基、芳烷基、杂环基烷基、酰基、烷硫基烷基、羟基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、芳烯基、烷氧基烷基、芳硫基烷基、芳氧基烷基、芳烷硫基烷基、芳烷氧基烷基、烷氧基芳烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基羰基、N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基、羧基烷基、烷基氨基、N-芳基氨基、N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、N-芳基氨基烷基、N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳基氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳硫基、芳烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、N-芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基和 N-烷基-N-芳基氨基磺酰基。

另一方面，碳酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物对应于式(III)，



其中 A、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如对于式(I)化合物所定义。

另一方面，碳酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物对应于式(IV)，



其中 A、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如对于式(I)化合物所定义。

一种实施方式提供对应于每一式(I)、(III)或(IV)的碳酸酐酶抑制剂，其中：

A 选自噻吩基、噁唑基、咪唑基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、环戊烯基、苯基和吡啶基；

R¹ 选自杂环基、环烷基、环烯基和芳基，其中 R¹ 可选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自烷基、卤代烷基、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟基烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、卤代、烷氧基和烷硫基；

R² 选自氢、卤代、烷基、链烯基、炔基、氧代、氰基、羧基、氰基烷基、杂环氧基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基、环烯基、芳烷基、杂环基烷基、酰基、烷硫基烷基、羟基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、芳烯基、烷氧基烷基、芳硫基烷基、芳氧基烷基、芳烷硫基烷基、芳烷氧基烷基、烷氧基芳烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基羰基、N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基、羧基烷基、烷基氨基、N-

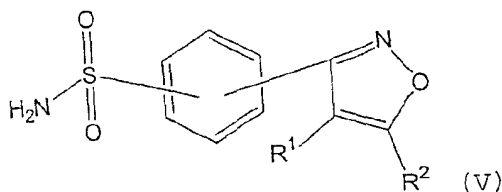
芳基氨基、N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、N-芳基氨基烷基、N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳基氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳硫基、芳烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、N-芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基和N-烷基-N-芳基氨基磺酰基；

R^3 是氢；且

R^4 是氢。

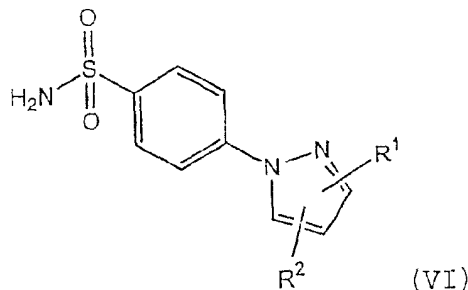
在对应于任意式(I)-(IV)的碳酸酐酶抑制剂的另一种实施方式中，A选自噻吩基、噁唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、环戊烯基、苯基和吡啶基； R^1 和 R^2 如式(I)化合物任意实施方式所述； R^3 和 R^4 当存在时各自是氢。在这种实施方式的另一替代选择中，A是吡唑基或异噁唑基。在这种实施方式的另一替代选择中，A是吡唑基。在这种实施方式的另一替代选择中，A是异噁唑基。

本发明在另一方面提供对应于式(V)的碳酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物，



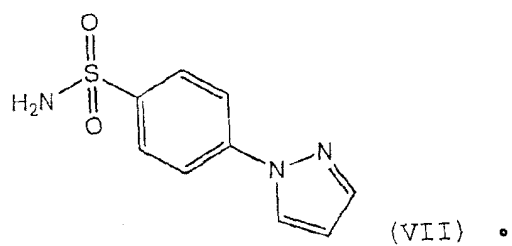
其中 R^1 和 R^2 如对应于式(I)化合物的任意实施方式所定义。

本发明在另一方面提供对应于式(VI)的碳酸酐酶抑制剂或者其药学上可接受的盐或前体药物，



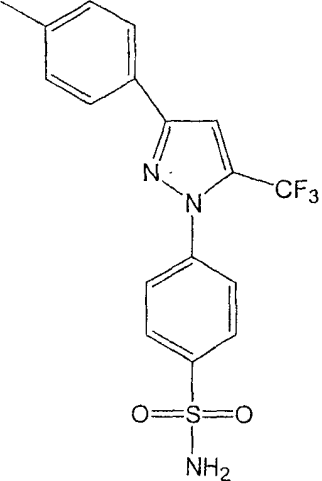
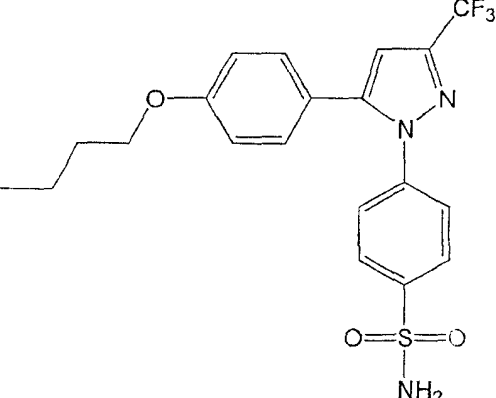
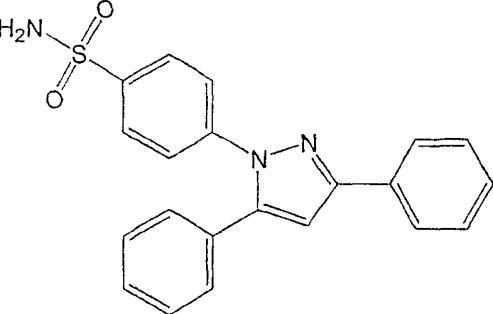
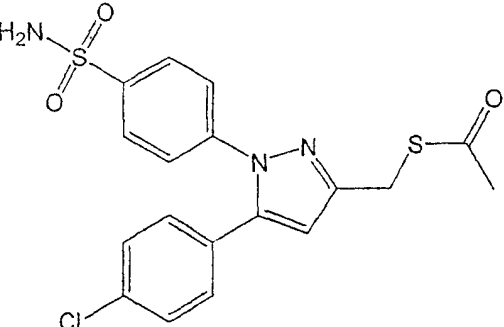
其中 R^1 和 R^2 如式(I)碳酸酐酶抑制剂的任意实施方式所述。

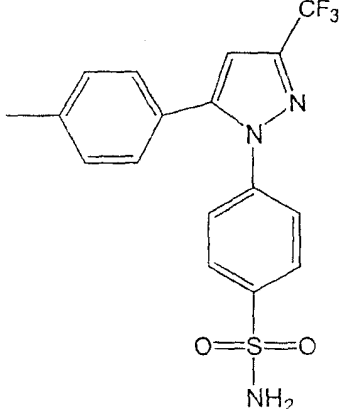
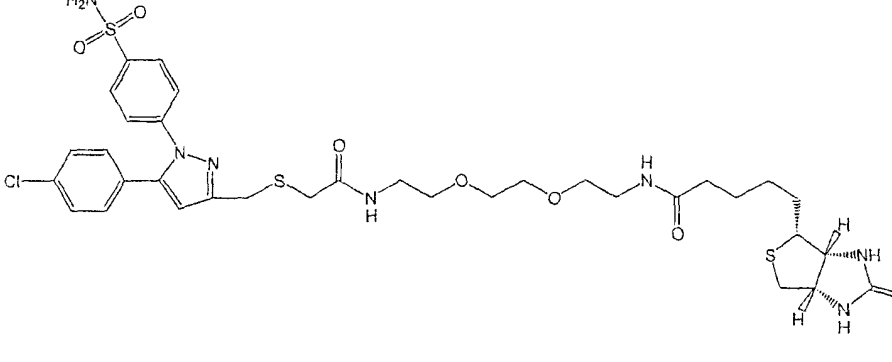
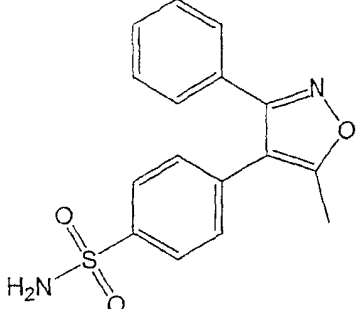
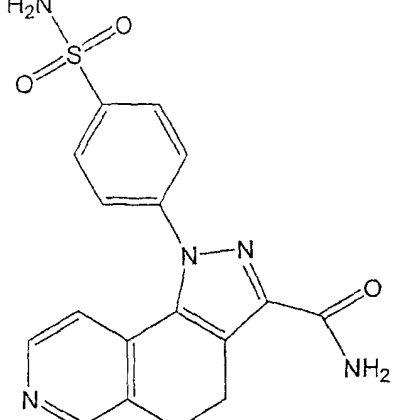
本发明在另一方面提供包含式(VII)的碳酸酐酶抑制剂，

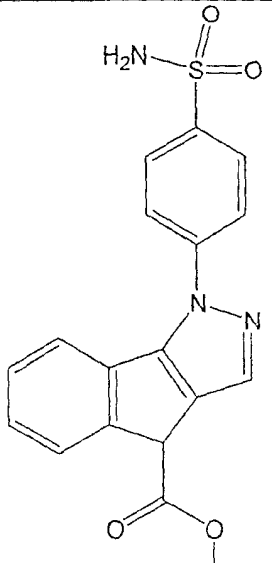
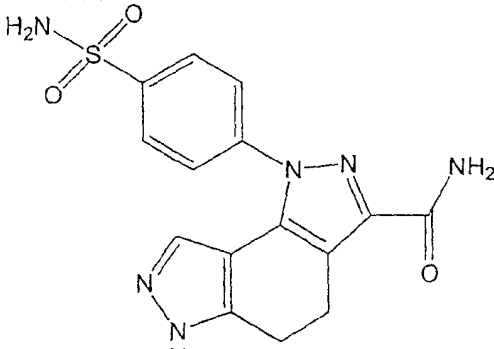
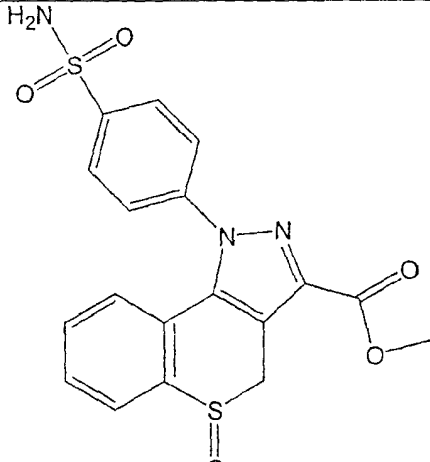


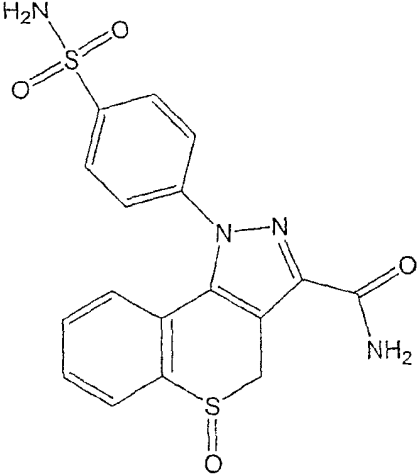
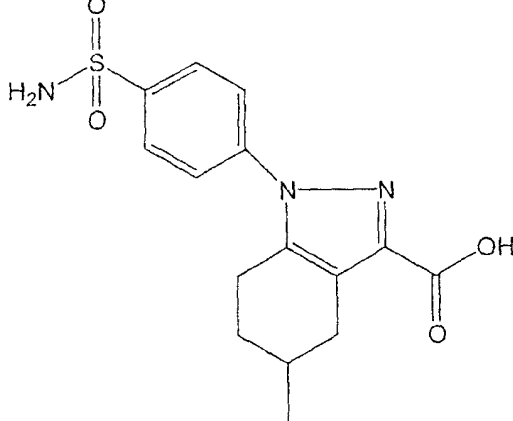
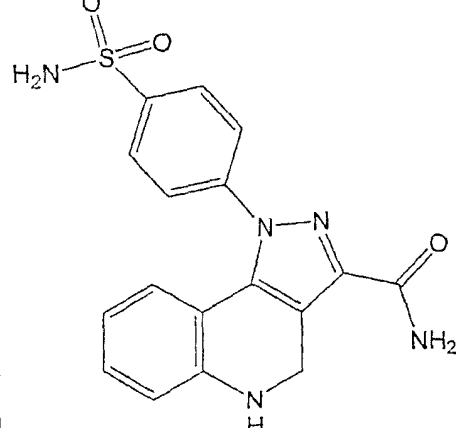
另一方面，由任意式(I) - (VII)代表的碳酸酐酶抑制剂选自表1所述化合物。

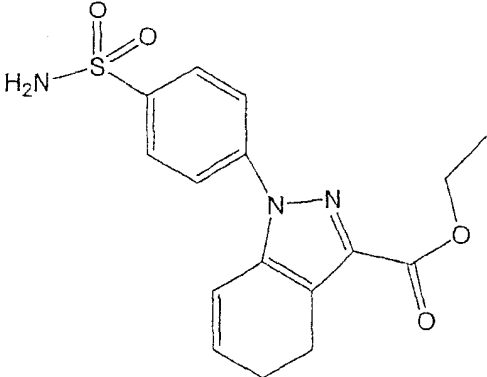
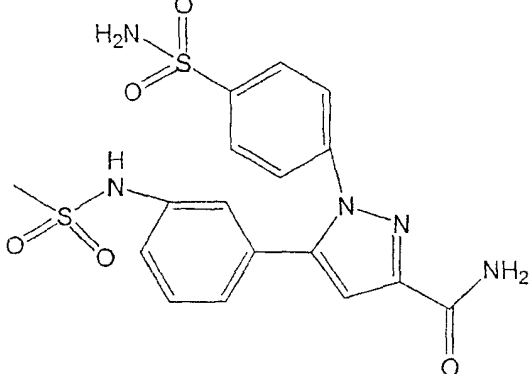
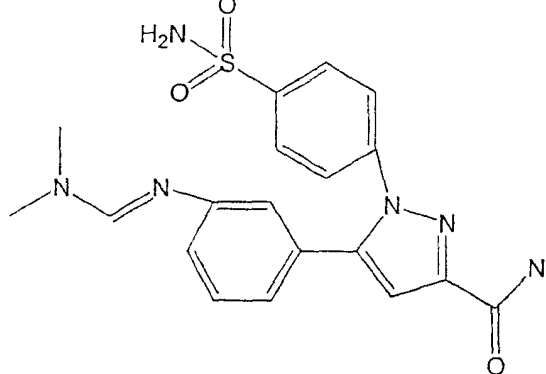
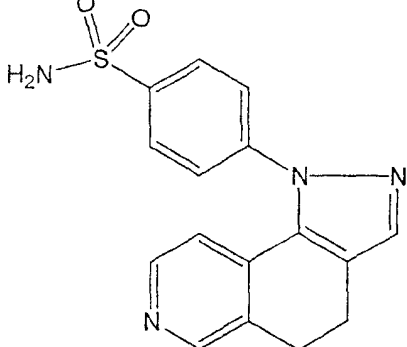
表 1

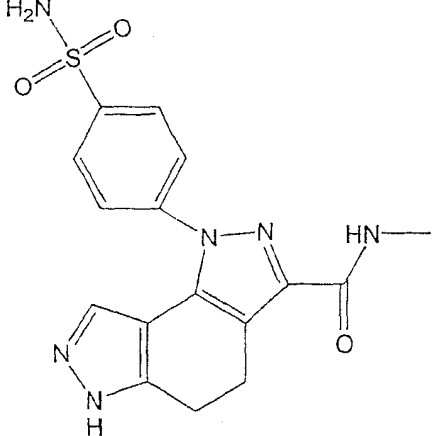
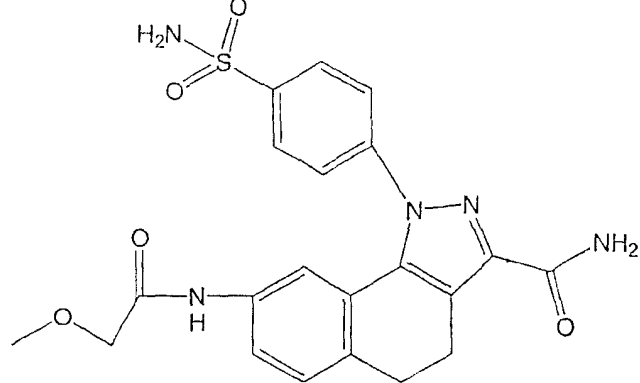
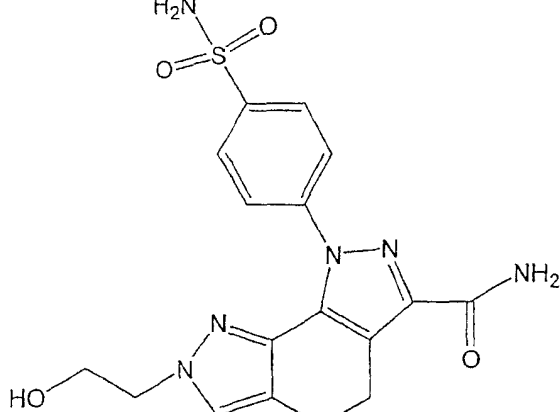
化合物编号	化合物
1.	 <chem>Cc1ccc(cc1)n2nc(C(F)(F)F)c2NS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3</chem>
2	 <chem>CCCCOC1=CC=C(C=C1)n2nc(C(F)(F)F)c2NS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3</chem>
3	 <chem>NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)n2nc(Cc3ccccc3)c2c4ccccc4</chem>
4	 <chem>CC(=O)SCC1=CN=C(C2=CC=C(C=C2)Cl)N1NS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3</chem>

化合物编号	化合物
5	 <chem>Cc1ccc(cc1)n2c(C(F)(F)F)cnc2-c3ccc(cc3)S(=O)(=O)N</chem>
6	 <chem>Clc1ccc(cc1)n2c(CSCC(=O)NCCOCCOCCOCC(=O)NCCCC3SCCN3)cnc2S(=O)(=O)N</chem>
7	 <chem>Cc1c(C2=CN=C2)c3ccccc13S(=O)(=O)N</chem>
8	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)N2=C(C(=O)N3C=CN=C4C=CC=CN34)N=CN2</chem>

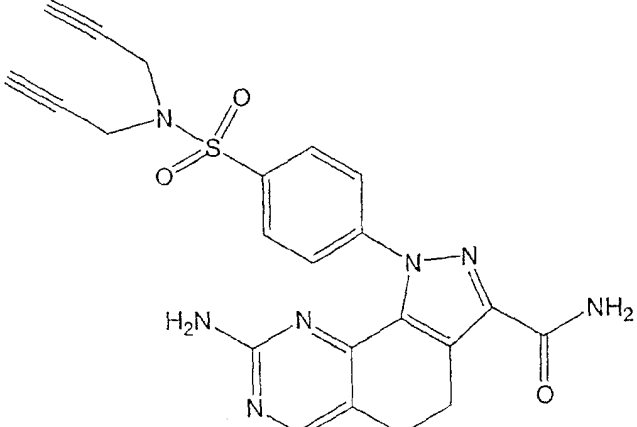
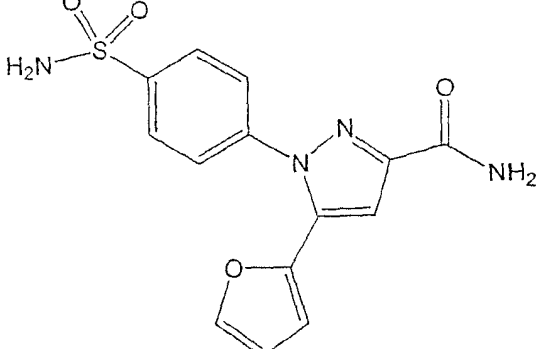
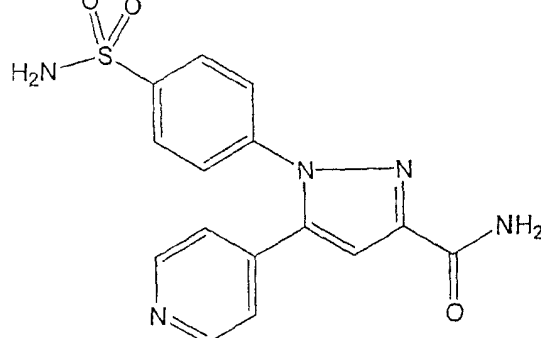
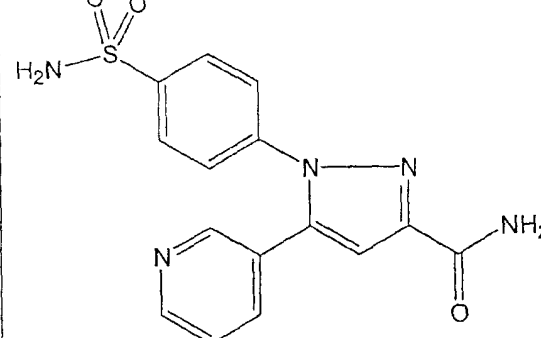
化合物编号	化合物
9	 <p>Chemical structure of compound 9: A benzimidazole ring system with a methyl ester group at position 2 and a 4-sulfamoylphenyl group at position 5.</p>
10	 <p>Chemical structure of compound 10: A benzimidazole ring system with a methyl ester group at position 2, a 4-sulfamoylphenyl group at position 5, and a 2-amino-1H-benzimidazole-5-yl group at position 4.</p>
11	 <p>Chemical structure of compound 11: A benzothiazine ring system with a methyl ester group at position 2, a 4-sulfamoylphenyl group at position 5, and a 2-amino-1H-benzimidazole-5-yl group at position 4.</p>

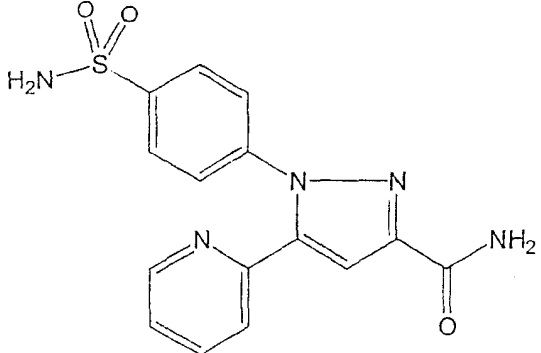
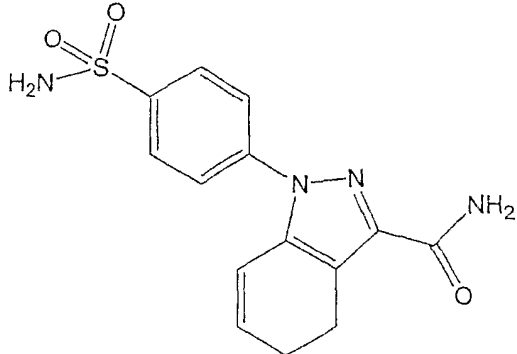
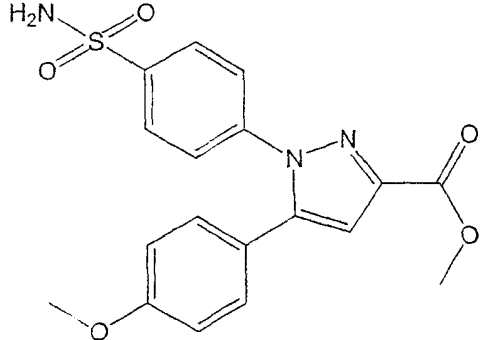
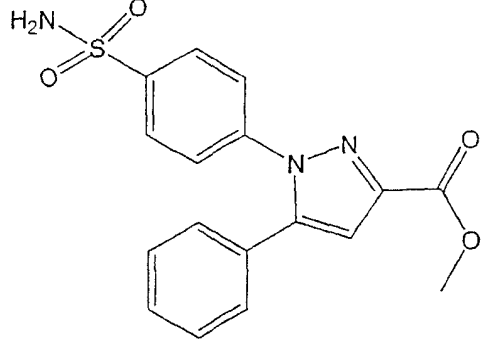
化合物编号	化合物
12	 <chem>NC(=O)C1=C2C(=N1)N(C2)S(=O)(=O)c3ccccc3N4=CC=CC=C4</chem>
13	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)N2=CC=C(C=C2)S(=O)(=O)N</chem>
14	 <chem>NC(=O)C1=C2C(=N1)N(C2)S(=O)(=O)c3ccccc3N4=CC=CC=C4N4</chem>

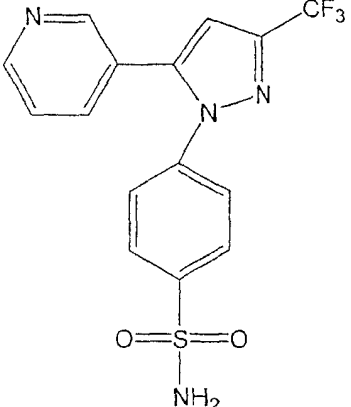
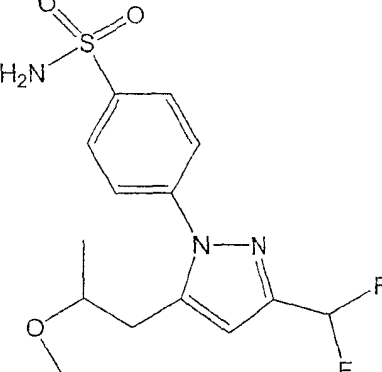
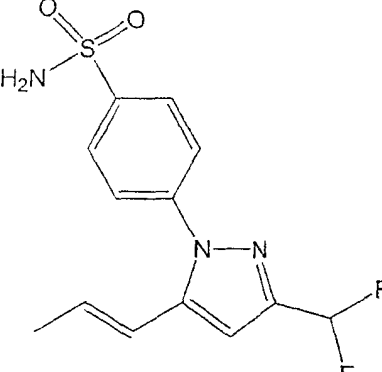
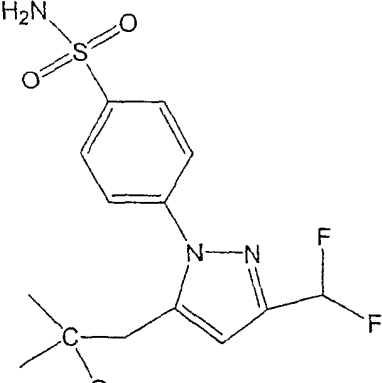
化合物编号	化合物
15	 <chem>CCOC(=O)C1=CN2C(=N1)C3=CC=C(C=C3)NS(=O)(=O)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C52</chem>
16	 <chem>CC(=O)Nc1c2c(c3c1nnc32)C4=CC=CC=C4C5=CC=C(C=C5)NS(=O)(=O)C6=CC=CC=C6S(=O)(=O)N</chem>
17	 <chem>CN(C)C=CN1C2=CC=CC=C2N3C(=N1)C4=CC=CC=C4NS(=O)(=O)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C63</chem>
18	 <chem>NS(=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)N2C3=CC=CC=C3N=C2C4=CC=CC=C45C=CC=CN5</chem>

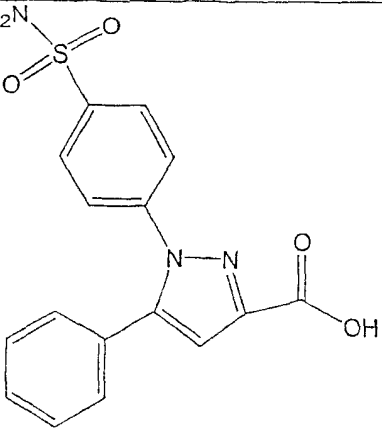
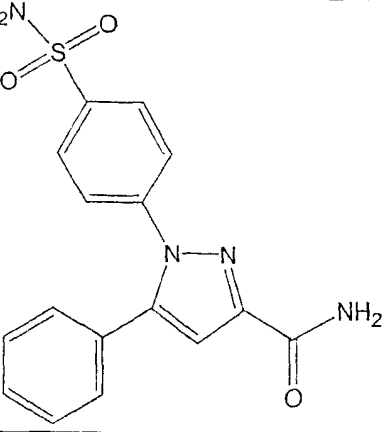
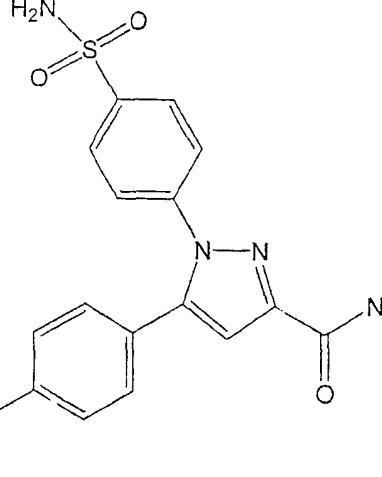
化合物编号	化合物
19	 <chem>CNC(=O)c1c2c(c1)ncn2C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)N</chem>
20	 <chem>COC(=O)Nc1c2c(c1)ncn2C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)NNC(=O)N</chem>
21	 <chem>NC(=O)c1c2c(c1)ncn2C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)NCCC(O)N</chem>

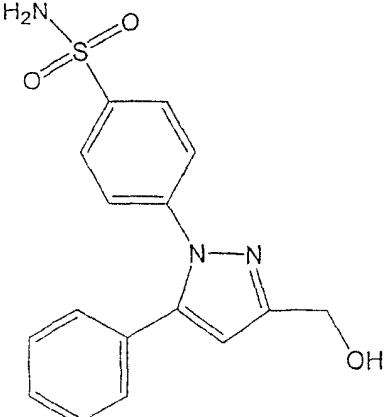
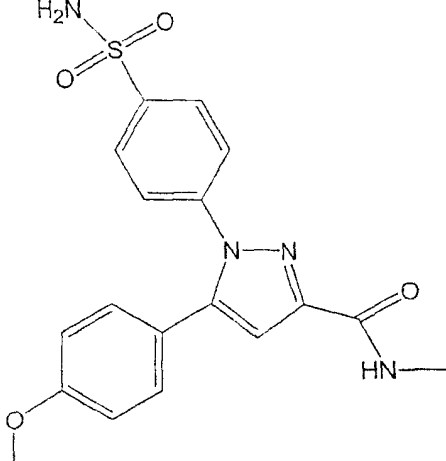
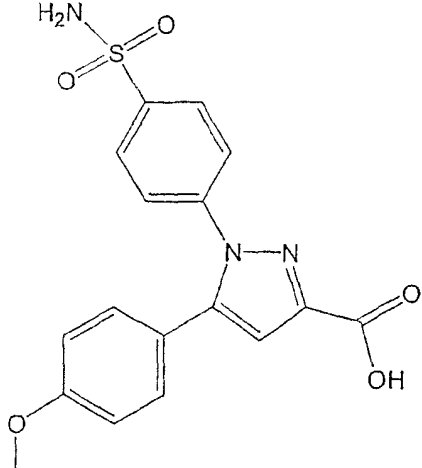
化合物编号	化合物
22	<p>Chemical structure of compound 22: A benzimidazole ring system with a carboxylic acid group at position 2, a 4-sulfamoylphenyl group at position 4, and a hydrogen atom at position 7.</p> <chem>NC(=O)c1nc2c(c1)ncn2C3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N</chem>
23	<p>Chemical structure of compound 23: A benzimidazole ring system with an amide group at position 2, an ethoxy group at position 6, and a 4-sulfamoylphenyl group at position 4.</p> <chem>NC(=O)c1nc2c(c1)ncn2C3=CC=C(C=C3)OCCS(=O)(=O)N</chem>
24	<p>Chemical structure of compound 24: A benzimidazole ring system with an amide group at position 2, a 4-sulfamoylphenyl group at position 4, and a 6-aminoquinoline ring system at position 7.</p> <chem>NC(=O)c1nc2c(c1)ncn2C3=CC=C(C=C3)N4=CN=C(N)N=C4S(=O)(=O)N</chem>

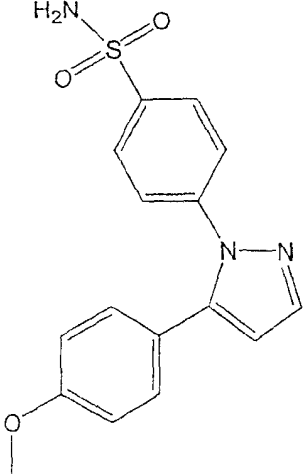
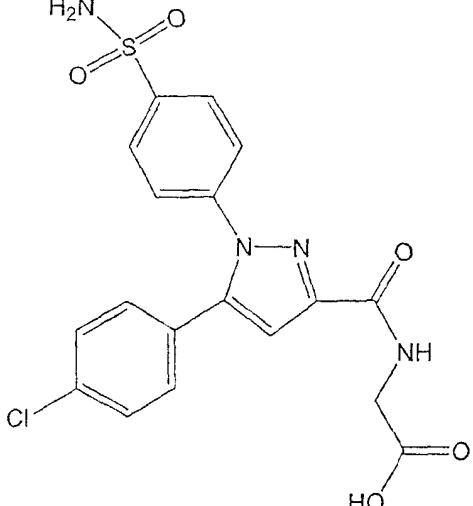
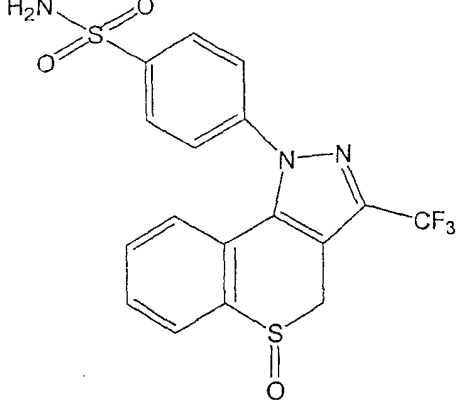
化合物编号	化合物
25	
26	
27	
28	

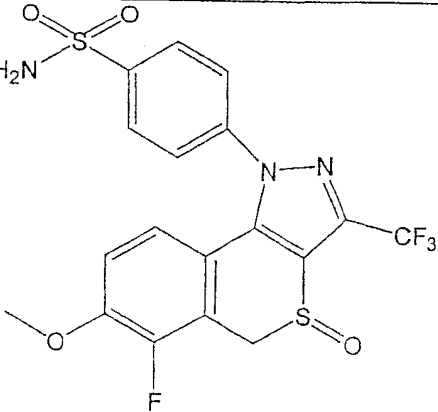
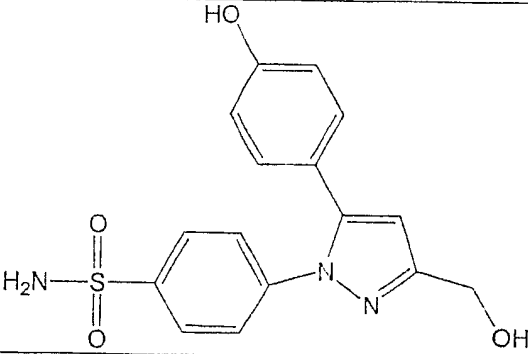
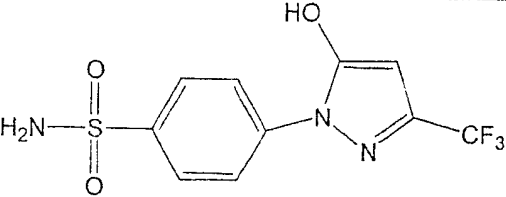
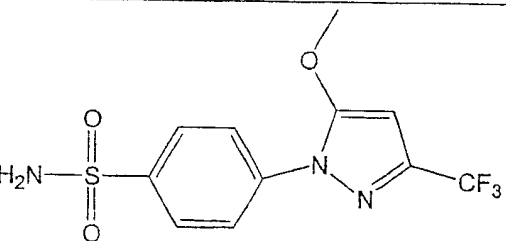
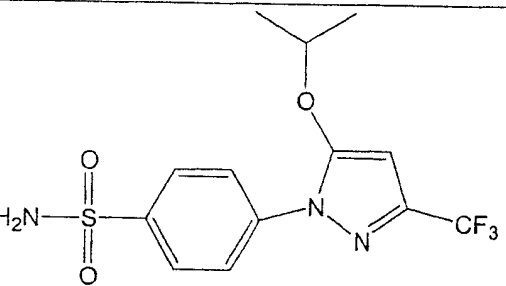
化合物编号	化合物
29	 <chem>NC(=O)C1=CN2C(=N1)N(C2)c3ccc(S(=O)(=O)N)cc3c4ccccn4</chem>
30	 <chem>NC(=O)C1=NN2C(=N1)c3ccccc3N2c4ccc(S(=O)(=O)N)cc4</chem>
31	 <chem>COC(=O)C1=CN2C(=N1)N(C2)c3ccc(OC)cc3c4ccc(S(=O)(=O)N)cc4</chem>
32	 <chem>COC(=O)C1=NN2C(=N1)N(C2)c3ccccc3c4ccc(S(=O)(=O)N)cc4</chem>

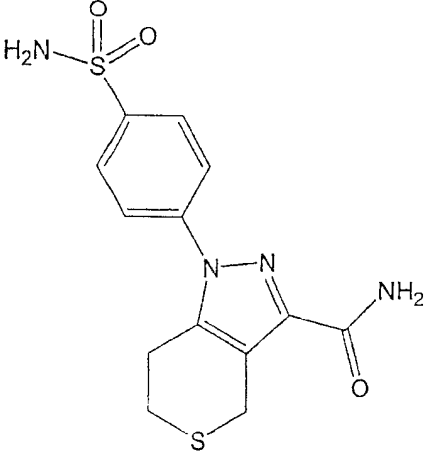
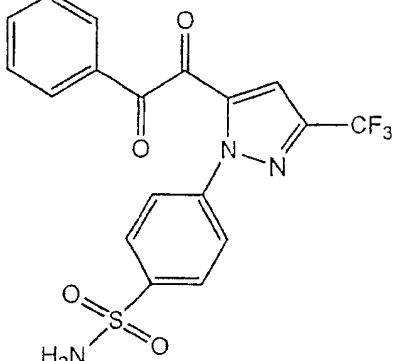
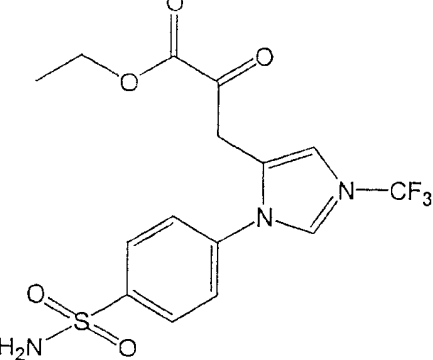
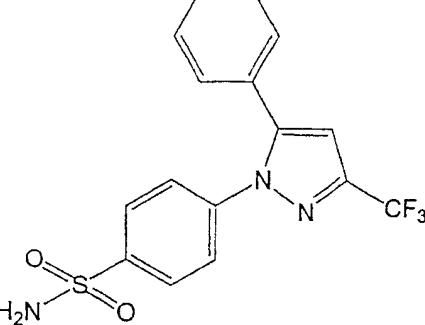
化合物编号	化合物
33	 <chem>Cc1ccc(cc1N2C=NC=C2C3=CC=CC=N3)S(=O)(=O)N</chem>
34	 <chem>COCC(C)C1=CN2C=CC=C2N1C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)N</chem>
35	 <chem>CC=CC1=CN2C=CC=C2N1C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)N</chem>
36	 <chem>COCC(C)(C)C1=CN2C=CC=C2N1C3=CC=CC=C3S(=O)(=O)N</chem>

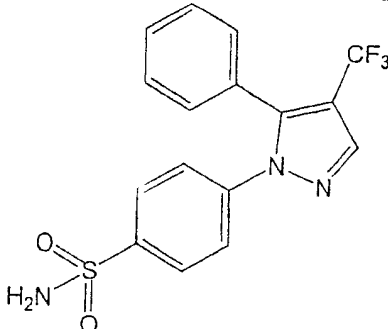
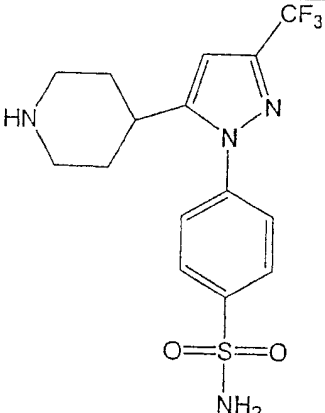
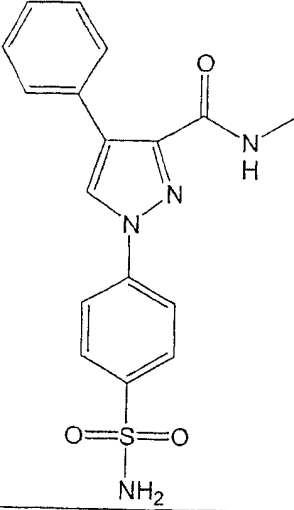
化合物编号	化合物
37	 <p>Chemical structure of compound 37: A benzimidazole ring system with a phenyl group at position 2, a carboxylic acid group at position 4, and a 4-sulfamoylphenyl group at position 5.</p>
38	 <p>Chemical structure of compound 38: A benzimidazole ring system with a phenyl group at position 2, an amide group at position 4, and a 4-sulfamoylphenyl group at position 5.</p>
39	 <p>Chemical structure of compound 39: A benzimidazole ring system with a 4-methoxyphenyl group at position 2, an amide group at position 4, and a 4-sulfamoylphenyl group at position 5.</p>

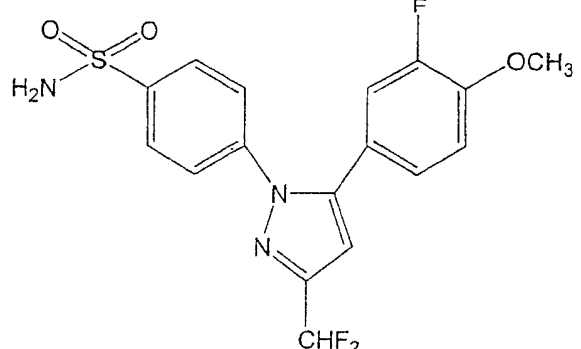
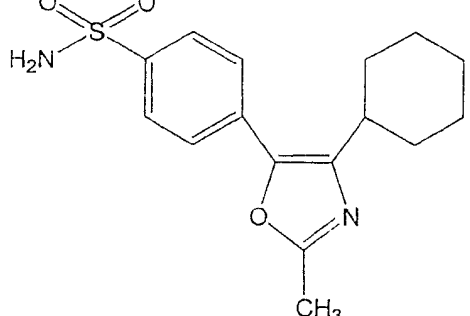
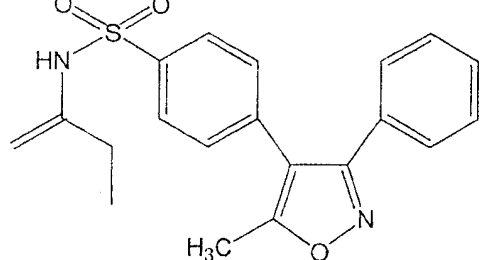
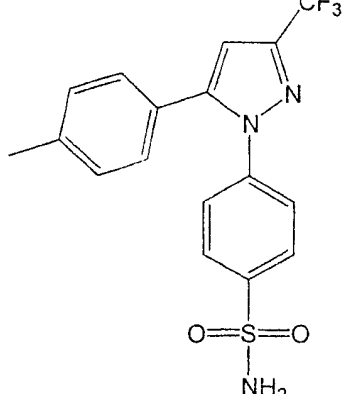
化合物编号	化合物
40	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2nc3ccccc3n2CO</chem>
41	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2nc3ccc(OC)cc3n2C=O</chem>
42	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2nc3ccc(OC)cc3n2C(=O)O</chem>

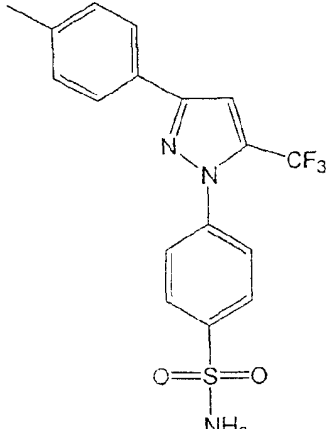
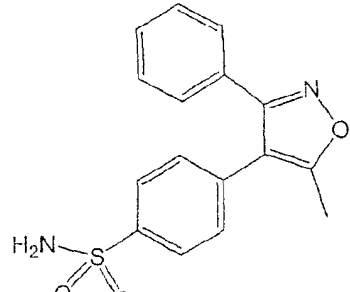
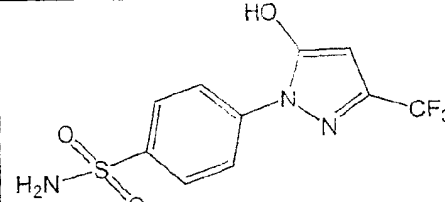
化合物编号	化合物
43	 <chem>COc1ccc(cc1)c2nc3ccc(cc3n2)S(=O)(=O)c4ccc(cc4)N</chem>
44	 <chem>OC(=O)CCNC(=O)c1c2cc(Cl)ccc2n1-c3ccc(cc3)S(=O)(=O)N</chem>
45	 <chem>CS(=O)c1ccc2c(c1)c3ccccc3n2C(F)(F)F</chem>

化合物编号	化合物
46	
47	
48	
49	
50	

化合物编号	化合物
51	 <chem>NC(=O)CC1=CN=C(N1c2ccc(S(=O)(=O)N)cc2)C3CCSC3</chem>
53	 <chem>CC(=O)C(=O)N1C=CC(=N1)c2ccc(S(=O)(=O)N)cc2C3=CC=CC=C3</chem>
54	 <chem>CCOC(=O)CC(=O)CN1C=CC(=N1)c2ccc(S(=O)(=O)N)cc2C3=CC=CC=C3</chem>
55	 <chem>Cc1cc(S(=O)(=O)N)ccc1N2C=CC(=N2)c3ccccc3</chem>

化合物编号	化合物
56	 <chem>Nc1ccc(cc1)N2C(=CN2)c3ccccc3C(F)(F)F</chem>
57	 <chem>Nc1ccc(cc1)N2C(=CN2)c3ccccc3C(F)(F)F</chem>
58	 <chem>CNC(=O)c1c2ccccc2nn1-c3ccc(cc3)NS(=O)(=O)N</chem>

化合物编号	化合物
59	 <chem>Nc1ccc(cc1)n2nc(CF2)c2c3ccc(OC)c(F)c3</chem>
60	 <chem>Cc1nc2ccccc2o1c3ccc(N)cc3C4CCCCC4</chem>
61	 <chem>CC(C)=CNC(=O)c1ccc(cc1)c2nc3ccccc3o2C</chem>
62	 <chem>Nc1ccc(cc1)n2nc(C(F)(F)F)c2c3ccc(C)cc3</chem>

化合物编号	化合物
63	
64	
65	

用在本发明中的碳酸酐酶抑制剂可以存在互变异构型、几何异构型或立体异构型。一般而言，适合的碳酸酐酶抑制剂的互变异构型、几何异构型或立体异构型是这样的化合物，当以 $100\mu\text{M}$ 或以下的浓度存在时，抑制碳酸酐酶活性达约 25%、更通常约 50%、进而更通常约 75%或以上。本发明涵盖所有这类的化合物，包括顺式-与反式-几何异构体、E-与 Z-几何异构体、R-与 S-对映体、非对映体、d-异构体、l-异构体、它们的外消旋混合物和其他混合物。这类互变异构型、几何异构型或立体异构型的药学上可接受的盐也包括在本发明内。本文所用的术语“顺式”和“反式”表示一种几何异构的形式，其中由双键连接的两个碳原子将各自在双键的同侧(“顺式”)或者在双键的对侧(“反式”)具有氢原子。一些所述化合物

含有链烯基，意味着包括顺式和反式或者“E”和“Z”几何异构型。此外，一些所述化合物含有一个或多个立体中心，意味着就每一存在的立体中心而言包括R型、S型和R与S型的混合物。

所治疗的适应症

一般而言，任意式(I) - (VII)的碳酸酐酶抑制剂可以用于治疗或预防需要这类治疗的受治疗者的任何碳酸酐酶介导的疾病或相关疾病，其中抑制碳酸酐酶对所治疗的生理病症产生有益的影响。

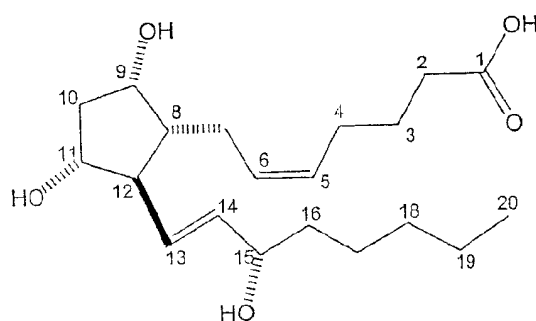
眼内压升高

本发明在一些方面提供降低受治疗者眼内压(IOP)升高的方法。大量眼科疾病在部分程度上是由 IOP 升高对视神经的有害影响所导致的。对应于任意式(I) - (VII)的碳酸酐酶抑制剂可以用于治疗受治疗者由 IOP 升高介导的任意眼科疾病。举例而言，青光眼是以进行性神经病为特征的，在部分程度上是由 IOP 增加对视神经的有害影响所导致的。在正常个体中，IOP 为 12 至 20mmHg，平均大约 16mmHg。在较高数值下，例如超过 22mmHg，眼睛可能有受到影响的危险，如果不加治疗，会导致青光眼的形成。

除了任意式(I) - (VII)碳酸酐酶抑制剂以外，组合物还可以包含第二种药物，它是一种房水调节剂。可以采用任意房水调节剂，只要它降低 IOP。一般地，房水调节剂可以通过导致房水形成减少来降低 IOP。房水调节剂也可以通过增加房水从眼前房流出来降低 IOP。而且，房水调节剂可以通过减少房水从眼前房流入来降低 IOP。

一方面，房水调节剂是一种前列腺素或前列腺素类似物。天然存在的前列腺素是 C-20 不饱和脂肪酸。任何能够通过改变房水产生、流入或流出来降低 IOP 的前列腺素或前列腺素类似物都可以用在组合物中。适合用在组合物中的前列腺素包括前列腺素 A、前列腺素 B、前列腺素 D、前列腺素 E、前列腺素 F 或者它们的任意组合。通常，所用前列腺素是前列腺素 F 或前列腺素 F 的同系物，例如 PGF_{2a}。举例而言，PGF_{2a} 是以脂环族

环 C₉ 与 C₁₁ 位羟基、C₅ 与 C₆ 之间顺式-双键和 C₁₃ 与 C₁₄ 之间反式-双键为特征的。PGF_{2a} 具有下式：



在另一种实施方式中，房水调节剂是一种前列腺素类似物。通常，适合的前列腺素类似物包括任意降低 IOP 的在结构和功能上与前列腺素相似的类似物。在这种实施方式的一种替代选择中，前列腺素类似物是前列腺素 FP 受体拮抗剂。在这种实施方式的另一替代选择中，前列腺素类似物是前列腺素 F_{2a} 类似物。在一种实施方式中，前列腺素 F_{2a} 类似物是 lanaprost。在另一种实施方式中，F_{2a} 类似物是 travoprost。在这种实施方式的另一替代选择中，前列腺素类似物是乌诺前列酮(unoprostone)。在这种实施方式的另一替代选择中，前列腺素类似物是 prostamide。一般而言，所用 prostamide 可以是任意天然存在或合成的 prostamide。在一种实施方式中，prostamide 是合成类似物 bimatoprost。若干前列腺素和前列腺素类似物、包括氯前列醇、氟前列醇、拉坦前列素和 travoprost 的制备和药物属性详细描述在美国专利 No. 5,510,383 中，将其全文引用在此作为参考。

另一方面，房水调节剂是一种β肾上腺素能受体拮抗剂。β肾上腺素能受体拮抗剂与β肾上腺素能受体结合，例如β₁ 肾上腺素能受体或β₂ 肾上腺素能受体。通过与这些受体结合，β肾上腺素能受体拮抗剂减少机体自身天然肾上腺素与这些受体结合的能力，引起对机体交感系统各种过程的抑制，包括眼中睫状组织分泌房水的减少。一般而言，任何能够通过改变房水产生、流入或流出来降低 IOP 的β肾上腺素能受体拮抗剂都可以用在组合物中。在一些实施方式中，β肾上腺素能受体拮抗剂可以对β₁ 肾上腺素能受体有选择性。举例而言，适合的选择性β₁ 肾上腺素能受体拮抗剂包括

倍他洛尔及其对映体左倍他洛尔。在其他实施方式中， β 肾上腺素能受体拮抗剂可以是非选择性的，既阻滞 β_1 肾上腺素能受体也阻滞 β_2 肾上腺素能受体。适合的非选择性 β 肾上腺素能受体拮抗剂的实例包括噻马洛尔、左布诺洛尔、卡替洛尔和美替洛尔。

另一方面，房水调节剂是一种肾上腺素能激动剂。肾上腺素能激动剂通常与肾上腺素能受体结合并刺激之，导致与肾上腺素和去甲肾上腺素相似的响应，包括抑制房水产生。一般地，任何能够通过改变房水产生、流入或流出来降低 IOP 的肾上腺素能受体激动剂都可以用在组合物中。在一种实施方式中，肾上腺素能受体激动剂是 α -2 肾上腺素能受体激动剂。举例而言，适合的 α -2 肾上腺素能受体激动剂包括阿拉可乐定和溴莫尼定。在另一实施方式中，肾上腺素能受体激动剂是肾上腺素。在一些实施方式中，肾上腺素能受体激动剂可以是肾上腺素的药学上可接受的盐，例如环硼肾上腺素、盐酸肾上腺素或重酒石酸肾上腺素。在其他实施方式中，肾上腺素能受体激动剂可以是肾上腺素的前体药物，例如地匹福林。

另一方面，房水调节剂是一种有丝分裂剂。一般而言，有丝分裂剂分为两类：直接和间接的胆碱能剂。与它们的分类无关，有丝分裂剂一般通过刺激平滑肌毒蕈碱受体来降低 IOP，导致小梁网变宽，以增加房水流出。举例而言，适合的直接胆碱能剂包括毛果芸香碱、盐酸毛果芸香碱和卡巴胆碱。适合的间接胆碱能剂的实例包括依可碘酯、二乙氧磷酰硫胆碱、demacarium 和毒扁豆碱。

另一方面，房水调节剂是除任意式(I)-(VII)碳酸酐酶抑制剂以外的碳酸酐酶抑制剂。碳酸酐酶参与产生碳酸氢盐，后者是眼中睫状组织产生房水所需的。因此，通过抑制碳酸酐酶，房水的产生基本上被减少。一般而言，碳酸酐酶抑制剂可以抑制催化 CO_2 与 H_2CO_3 相互转化 ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$) 的金属蛋白酶的任意异构体。不过，通常，碳酸酐酶抑制剂将抑制碳酸酐酶 I、碳酸酐酶 II 或碳酸酐酶 IV 同工型。适合的碳酸酐酶抑制剂的实例包括乙酰唑胺、甲醋唑胺、盐酸多佐胺眼用溶液、盐酸多佐胺-马来酸噻马洛尔眼用溶液、盐酸 brinzolamide、多佐胺和 brinzolamide。

其他可以用于降低 IOP 的房水调节剂包括类大麻碱(cannabinoid)类药物, 例如 anandamine; 选择性与非选择性 PKC 抑制剂类药物; rho 激酶抑制剂类药物; 和它们的组合; 皮质类固醇受体拮抗剂; 选择性与非选择性多巴胺 DA-1 激动剂; TNF 拮抗剂; 生长激素释放抑制因子选择性 sst4 激动剂; 血管紧张素 II 拮抗剂; 甲状腺素; 腺苷 3 拮抗剂、空泡质子 ATP 酶抑制剂, 例如 bafilomycin; 钠氢反向转运抑制剂; 氯阴离子交换抑制剂; 和它们的组合。

组合物可以包括一种以上房水调节剂。一般而言, 选择这样的组合, 以包括具有不同作用方式和作用于不同受体部位或酶、但是不会彼此拮抗的活性剂。举例而言, 无效的组合可包括溴莫尼定与 β 阻滞剂和溴莫尼定与肾上腺素。溴莫尼定和 β 阻滞剂都抑制睫状上皮中 cAMP 的生成, 而肾上腺素上调溴莫尼定所间接抑制的腺苷酸环化酶。进一步举例而言, 有效的组合可以包括 β 阻滞剂与胆碱能剂或者 β 阻滞剂与碳酸酐酶抑制剂, 因为这两种组合都包括靶向于不同受体部位或酶的活性剂。

眼科疾病

在另一种实施方式中, 碳酸酐酶介导的疾病是眼科疾病。受益于碳酸酐酶抑制的眼科疾病包括视神经病和囊样黄斑水肿。在替代实施方式中, 眼科疾病是青光眼。任何类型的青光眼都可以用本发明化合物治疗。举例而言, 化合物可以用于治疗开角型青光眼、急性闭角型青光眼和继发性青光眼。

任意式(I) - (VII)化合物也可以与本领域已知可用于治疗或预防眼科疾病的任意其他药物或活性剂一起施用。在一种实施方式中, 本发明化合物可与已知对眼科疾病治疗有效的另一种碳酸酐酶抑制剂共同施用, 例如乙酰唑胺、Darane[®]、Diamox[®]或 Neptazane[®]。在这种实施方式的替代选择中, 式(I)、(II)或(III)化合物与渗透性利尿剂(例如甘露糖醇)、有丝分裂剂(例如 Isopto Carpine[®]、Pilocar[®]、Pilopine[®]、Pilocarpine[®]或 Ocusert[®])、肾上腺素(例如 Epifrin[®]或 Propine[®])、 α -肾上腺素能激动剂(例如

Alphagan[®]、Iopidine[®]或 Trusopt[®])或者 β -阻滞剂(例如 Betagan[®]、Betiptic[®]、Ocupress[®]、Timoptic[®]、Optipranalol[®]或 Betimol[®])共同施用,用于青光眼的治疗。在这种实施方式的另一种替代选择中,任意式(I)-(VII)化合物与一种或多种眼内压-或眼压-降低药共同施用,包括拉坦前列素(即 Xalatan[®])、travoprost、bimatoprost 或 unoprostone,用于青光眼的治疗。在这种实施方式的另一种替代选择中,本发明化合物与另一种活性剂共同施用,例如缓和药、抗生素、抗病毒剂、甾类化合物、NSAID 与其他抗炎剂、乙酰胆碱阻滞剂、肾上腺素能激动剂、 β 肾上腺素能阻滞剂与其他抗青光眼剂、抗高血压剂、抗组胺剂或抗白内障剂共同施用,局部应用于青光眼的治疗。适合用在这种实施方式中的药物包括醋丁洛尔、苯佐利定、乙酰水杨酸(阿司匹林)、乙酰磺胺异噁唑、阿氯芬酸、阿普洛尔、氯芬酸、阿米洛利、氨基己酸、对氨基可乐定、aminozolamide、茵苈二酮、阿帕芬特、阿替洛尔、杆菌肽、苯噁洛芬、盐酸丁氧普鲁卡因、苜蓿纳克、bepafant、倍他半松、倍他洛尔、氯贝胆碱、溴莫尼定、溴芬那酸、溴己新、氯环己苯酰丙酸、布比卡因、布替布芬、卡巴胆碱、卡洛芬、头孢氨苄、氯霉素、氯氮草、氯普鲁卡因、氯磺丙脲、金霉素、cicloprofen、吲哚拉新、环丙沙星、环氯苄酸、克林霉素、可乐定、氯尼克辛、氯苯吡乙酸、可卡因、色昔酸、环喷托酯、赛庚啶、地美溴铵、地塞米松、辛可卡因、双氯芬酸钠、diflusal、地匹福林、多佐胺、依诺沙星、eperezolid、肾上腺素、红霉素、毒扁豆碱、雌二醇、依他尼酸、依替卡因、依托度酸、芬布芳、二氯苯氧苯乙酸、氯环苯乙酸、非诺洛芬钙、芬替酸、氟芬那酸、氟苯沙酸、氟诺洛芬、fluorocinolone、氟氢缩松、氟比洛芬及其酯、丙酸氟地松、苯吡丙酸、丁酸酞氧芬、吡罗芬酸、吡塞米、gancyclovir、庆大霉素、短杆菌肽、海克卡因、后马托品、氯化可的松、布芬酸、布洛芬及其酯、碘苷、吲哚美辛、吲哚洛芬、干扰素、异丁基甲基黄嘌呤、异氟磷、异丙肾上腺素、伊索克酸、酮洛芬、酮洛酸、拉贝洛尔、lactorolac、左布诺洛尔、利多卡因、linezolid、氯苯唑酸、氯替泼诺、甲氟灭酸、6 α -甲-11 β -羟孕酮、甲芬那酸、甲哌卡因、间羟异丙肾上腺素、methanamine、甲基泼尼松龙、

甲嗪乙酸、美托洛尔、甲硝唑、minopafant、咪罗普洛芬、modipafant、萘丁美酮、纳多洛尔、纳莫雷特、萘甲唑啉、萘普生及其酯、新霉素、nepafenac、硝酸甘油、去甲肾上腺素、诺氟沙星、nupafant、ofloxacin、奥洛他定、奥沙普嗪、氧辟来克、羟保泰松、oxyprenolol、土霉素、青霉素、甲氟哌酸、非那西丁、非那吡啶、非尼拉敏、保泰松、苯肾上腺素、苯丙醇胺、乙磷硫胆碱、毛果芸香碱、吲哚洛尔、氯氟吡唑酸、吡罗昔康、吡咯布洛芬、多粘菌素、多粘菌素 B、泼尼松龙、丙胺卡因、丙磺舒、普鲁卡因、丙对卡因、甲嗪丙酸、双甲丙酰龙、沙丁胺醇、东莨菪碱、索他洛尔、磺胺醋酰、对氨基苯磺酸、舒林酸、舒洛芬、替诺昔康、特布他林、丁卡因、四环素、氨茶碱、噻马洛尔、妥布霉素、托美汀、去炎松、甲氧苄啶、托吡霉素、万古霉素、阿糖胞苷、维生素 A、华法林、苯酰吡酸和它们药学上可接受的盐。

瘤形成疾病

在另一种实施方式中，碳酸酐酶介导的疾病是瘤形成疾病或相关疾病。任意式(I) - (VII)化合物可以用于治疗或预防任何受益于碳酸酐酶抑制的瘤形成疾病。举例而言，这些瘤形成疾病或相关疾病包括肾癌、白血病、肺癌、卵巢癌、黑素瘤、结肠癌、中枢神经系统癌症、前列腺癌、宫颈癌和乳癌。

任意式(I) - (VII)化合物也可以与本领域已知可用于治疗或预防瘤形成疾病或相关疾病的任意其他药物或活性剂一起施用。在一种实施方式中，抗瘤形成剂是一种抗代谢物，包括叶酸拮抗剂(例如甲氧蝶呤)、嘧啶拮抗剂(例如阿糖胞苷、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶或吉西他滨)、嘌呤拮抗剂(例如克拉屈滨(cladribine)、硫嘌呤或硫鸟嘌呤)和腺苷脱氨酶抑制剂(例如喷司他丁)。在替代实施方式中，抗瘤形成剂是一种烷基化剂，例如苯丁酸氮芥、环磷酰胺、白消安、异环磷酰胺、美法仑或塞替派。在另一种实施方式中，抗瘤形成剂是一种 alkylator 剂，例如顺铂、卡铂、丙卡巴肼、达卡巴嗪或六甲蜜胺。在另一种实施方式中，抗瘤形成剂是一种抗肿瘤抗

生素，例如博来霉素、放线菌素 D 或丝裂霉素。在另一实施方式中，抗瘤形成剂是一种免疫剂，例如干扰素。在另一种实施方式中，抗瘤形成剂是一种植物生物碱，包括长春花属生物碱(例如长春花碱、长春新碱或长春烯碱)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷或替尼泊苷)、紫杉烷(例如多西他赛或紫杉醇)和喜树碱(例如托泊替康或依利替康)。当然，本领域技术人员将领会到，与任意式(I) - (VII)化合物一起施用的特定抗瘤形成剂将因所治疗的瘤形成疾病类型及其进展阶段而大不相同。

水肿

在另一种实施方式中，碳酸酐酶介导的疾病或相关疾病是水肿。举例而言，水肿可以由充血性心力衰竭、肝衰竭、肺衰竭或肾衰竭所致，它可能是药物诱发的水肿，或者它可能是受治疗者机体任何部分的一般性水肿，包括心脏、脑、眼、肺、血管、肝、肠、咽喉或胃。

在一种实施方式中，任意式(I) - (VII)化合物也可以与任意对水肿的治疗或预防有效的活性剂一起施用。一般而言，用在这种实施方式中的活性剂通常是利尿剂。举例而言，当水肿与肺、肝或心脏衰竭有关时，适合的利尿剂是呋塞米(例如 lasix[®])。进一步举例而言，当水肿与青光眼有关时，适合的利尿剂是乙酰唑胺。其他适合的利尿剂包括布美他尼、依他尼酸盐(ethacrynate)、托拉塞米(torsemide)、氯噻嗪、氢氯噻嗪、吲达帕胺、美托拉宗、螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利、依他尼酸、甲醋唑胺、盐酸 brinzolamide、多佐胺和 brinzolamide。技术人员能够容易地选择适合的利尿剂与任意式(I) - (VII)碳酸酐酶抑制剂共同施用，用于特定类型水肿的治疗。

周期性麻痹

在另一种实施方式中，碳酸酐酶介导的疾病或相关疾病是周期性麻痹。一般而言，任何类型的周期性麻痹都可以通过向受治疗者施用任意式(I) - (VII)化合物加以治疗。在一种实施方式中，周期性麻痹是周期性低血钾性麻痹。在另一种实施方式中，周期性麻痹是周期性高血钾性麻痹。

除了任意式(I) - (VII)化合物以外,也可以在联合疗法中施用钾,用于周期性麻痹的治疗。

高空病

在另一种实施方式中,碳酸酐酶介导的疾病或相关疾病是高空病或高山病。通常,任何类型的高空病都可以通过向受治疗者施用任意式(I) - (VII)化合物加以治疗。在一种实施方式中,高空病是急性高山病。在另一种实施方式中,高空病是中度高山病。在另一种实施方式中,高空病是重度高山病。

在一种实施方式中,任意式(I) - (VII)化合物也可以与任何对高空病治疗或预防有效的活性剂一起施用。一般而言,用在这种实施方式中的活性剂通常是除任意式(I) - (VII)化合物以外的碳酸酐酶抑制剂。适合的碳酸酐酶抑制剂包括乙酰唑胺、甲醋唑胺、盐酸 brinzolamide、多佐胺和 brinzolamide。

胱氨酸结石和尿酸结石

在另一实施方式中,碳酸酐酶介导的疾病是胱氨酸结石或尿酸结石。在这种实施方式的一种替代选择中,任意式(I) - (VII)化合物也可以与任何对胱氨酸结石或尿酸结石治疗或预防有效的活性剂一起施用。一般而言,用在这种实施方式中的活性剂通常是利尿剂。适合的利尿剂包括呋塞米、布美他尼、依他尼酸盐、托拉塞米、氯噻嗪、氢氯噻嗪、吲达帕胺、美托拉宗、螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利、依他尼酸、乙酰唑胺、甲醋唑胺、盐酸 brinzolamide、多佐胺和 brinzolamide。

环加氧酶-2 介导的疾病

此外,因为除了是碳酸酐酶抑制剂以外,若干任意式(I) - (VII)化合物还是环加氧酶-2 选择性抑制剂,所以这些化合物也可以有利地用于治疗或预防环加氧酶-2 介导的病症。受益于环加氧酶-2 选择性抑制的典型病症包

括炎症的治疗或预防和其他与炎症有关的疾病的治疗或预防，例如疼痛与头痛治疗中的止痛剂或者用于发热治疗的退热剂。例如，任意式(I) - (VII)化合物可用于治疗或预防关节炎，包括但不限于类风湿性关节炎、脊椎关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮和青少年关节炎。所述化合物也可用于治疗或预防哮喘、支气管炎、痛经、腱炎、粘液囊炎、皮肤相关性病症(例如牛皮癣、湿疹、灼伤和皮炎)和术后炎症(包括眼科手术，例如白内障手术和屈光矫正手术)。而且，所述化合物可以用于治疗或预防胃肠病症，例如炎症性肠病、局限性回肠炎、胃炎、肠易激惹综合征和溃疡性结肠炎。所述化合物也可以用于治疗或预防一些疾病中的炎症，例如血管疾病、偏头痛、结节性动脉外膜炎、甲状腺炎、再生障碍性贫血、何杰金氏病、sclerodoma、风湿热、I型糖尿病、神经肌肉接点疾病(包括重症肌无力)、白质疾病(包括多发性硬化)、结节病、肾病综合征、贝赫切特综合征、多肌炎、齿龈炎、肾炎、过敏、损伤后发生的肿胀、心肌缺血等。

在另一实施方式中，任意式(I) - (VII)化合物用于治疗或预防受益于碳酸酐酶和环加氧酶-2抑制的疾病或相关疾病。除了任意上述适应症以外，这种适应症包括但不限于治疗眼科或眼部炎症，更确切为治疗眼科疾病，例如视网膜炎、结膜炎、视网膜病、葡萄膜炎；眼科或眼部畏光；和急性眼组织损伤，其中存在响应于碳酸酐酶抑制剂药物或活性剂治疗的眼内压增加。在这种实施方式的替代选择中，任意式(I) - (VII)化合物用于治疗角膜移植排斥、眼科或眼部新生血管化、视网膜新生血管化(包括继发于损伤或感染者)、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、晶状体后纤维增生症和新生血管性青光眼。在这种实施方式的另一种替代方式中，任意式(I) - (VII)化合物用于治疗或预防角膜移植排斥、眼科或眼部新生血管化、视网膜新生血管化(包括继发于损伤或感染者)、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、晶状体后纤维增生症和新生血管性青光眼。

施用途径、制剂和剂量

一般而言，任意式(I) - (VII)化合物可以借助任意递送治疗有效剂量的

任何手段施用。而且，当与另一种活性剂作为联合疗法的一部分施用时，可用于实施本发明的活性剂可以被配制成药物组合物，同时或者先后分别施用。作为替代选择，每一活性剂可以被配制成包含两种活性剂的单一组合物。无论两种活性剂被配制在单一组合物中还是每一活性剂被配制成单独组合物，组合物可以借助任意递送治疗有效剂量的两种活性剂的手段施用，如本文所述或者如本领域所知。例如，活性剂的制剂在下列文献中论及：Hoover, John E., “Remington's 药学科学”，Mack 出版公司，Easton, Pennsylvania (1975)和 Liberman, H. A. 和 Lachman, L., Eds., “药物剂型”，Marcel Decker, 纽约, N. Y. (1980)。

眼科制剂和施用

一方面，当组合物用于治疗眼科疾病时，它可以借助本领域已知的任意手段直接向眼睛施用，例如溶液、霜剂、软膏剂、乳剂、混悬液和缓释制剂。对眼睛施用组合物一般导致活性剂与角膜的直接接触，至少一部分所施用的活性剂穿过角膜。一般，组合物在眼睛中的有效停留时间为约 2 至约 24 小时、更通常为约 4 至约 24 小时、最通常为约 6 至约 24 小时。

本发明组合物例如可以采取液体的形式，其中活性剂以溶液、混悬液或者二者形式存在。通常，当组合物作为溶液或混悬液施用时，第一部分活性剂以溶液形式存在，第二部分活性剂以颗粒形式存在，即在液体基质中的混悬液。在一些实施方式中，液体组合物可以包括凝胶制剂。在其他实施方式中，液体组合物是水性的。作为替代选择，组合物可以采取软膏剂的形式。

在一种实施方式中，组合物是水溶液、混悬液或溶液/混悬液，它可以以滴眼剂的形式存在。借助适合的分配器，通过向眼中施以已知滴数，可以计量每一活性剂的所需剂量。例如，就每滴体积 25 μ l 而言，施用 1-6 滴将递送 25-150 μ l 组合物。本发明的水性组合物通常含有约 0.01% 至约 50%、更通常约 0.1% 至约 20%、进而更通常约 0.2% 至约 10%、最通常约 0.5% 至约 5% 重量/体积的任意式(I)-(VII)化合物。

一般而言，本发明的水性组合物具有眼科上可接受的 pH 和重量克分子渗透浓度。对于制剂、组合物或成分而言，“眼科上可接受的”通常表示对所治疗的眼睛或其功能或者对受治疗者的一般健康没有持续有害的影响。可认识到的是，短暂的影响如轻微的刺激作用或“刺痛”感觉是局部眼科施用活性剂所常见的，这类短暂影响的存在并不与所述制剂、组合物或成分是本文所述“眼科上可接受的”相矛盾。但是用在本发明中的制剂、组合物和成分一般不会导致即使是短暂的实质性有害影响。

在水性混悬液或溶液/混悬液组合物中，活性剂可以主要以纳米粒的形式存在，也就是最长尺寸小于约 1000nm 的固体粒子。这种组合物的好处是更迅速地释放活性剂，因此在组合物在所治疗的眼睛中停留期间活性剂的释放比更大粒径释放得更完全。另一种好处是与更大粒径相比降低了对眼睛刺激作用的可能。而降低眼睛刺激作用又会使组合物因这类刺激作用引起的流泪而从所治疗的眼睛中丢失的趋势降低。

在有关的组合物中，活性剂的 D_{90} 粒径通常为约 10 至约 2000nm，其中约 25%至 100%重量的粒子是纳米粒。“ D_{90} ”是某一数值直径的线性量度，组合物中 90%体积的粒子、按粒子的最长尺寸计小于该直径。出于实用目的，基于 90%重量而非体积测定 D_{90} 一般是适合的。

在一种组合物中，组合物中基本上所有活性剂粒子都小于 100nm，也就是说纳米粒的重量百分比为 100%或接近 100%。一般而言，这种实施方式中活性剂的平均粒径通常为约 100 至约 800nm、更通常为约 150 至约 600nm、进而更通常为约 200 至约 400nm。活性剂可以是纳米粒的结晶或无定形形式。涉及碾磨或研磨的制备纳米粒的方法通常提供结晶形式的活性剂，而涉及从溶液中沉淀的方法通常提供无定形活性剂。

一些实施方式中的眼科组合物可以是低水溶解度活性剂的水悬液，其中通常活性剂主要或者基本上完全以纳米粒形式存在。不受理论所局限，据信活性剂从纳米粒中的释放显著快于从典型“微粉化”组合物中的释放，后者的 D_{90} 粒径例如为约 10,000nm 或更大。

在另一种实施方式中，本发明的水悬液组合物可以包含第一部分纳米

粒形式的活性剂,以促进相对迅速的释放,和第二部分 D_{90} 粒径约 10,000nm 或更大的活性剂,它能够提供在所治疗眼睛中的活性剂药库或储库以供释放一段时间,例如约 2 至约 24 小时更通常约 2 至约 12 小时,以促进持续性治疗效果并可降低施用频率。

在另一种实施方式中,水悬液可以含有一种或多种聚合物作为悬浮剂。有用的聚合物包括水溶性聚合物如纤维素类聚合物、例如羟丙基甲基纤维素,和水不溶性聚合物如含有交联羧基的聚合物。

组合物可以是就地可胶凝化的水溶液、混悬液或溶液/混悬液,具有基本上如美国专利 No. 5,192,535 所公开的赋形剂,按重量计基于组合物的总重量,包含约 0.1%至约 6.5%的一种或多种含有交联羧基的聚合物、通常约 0.5%至约 4.5%。这样一种水悬液通常是无菌的,重量克分子渗透浓度为约 10 至约 400mOsM、通常为约 100 至约 250mOsM, pH 为约 3 至约 6.5、通常为约 4 至约 6,在对眼睛施用时的初始粘度为约 1000 至约 30,000cPs,测量条件为 25°C,使用 Brookfield Digital LVT 粘度计,带有 #25 转轴和 13R 小样本适配器,转速 12rpm。更通常地,初始粘度为约 5000 至约 20,000cPs。聚合物组分的平均粒径不大于约 50 μ m、通常不大于约 30 μ m、更通常不大于约 20 μ m、最通常为约 1 μ m 至 5 μ m,按等价球形直径计,并且是轻微交联的,其交联程度使得在与眼睛中的 pH 通常为约 7.2 至约 7.4 泪液接触后,混悬液的粘度迅速增加以形成凝胶。这种凝胶的形成使组合物能够长时间停留在眼睛中,不会因流泪而丢失。

适合用在这种组合物中的含羧基聚合物是从一种或多种含羧基的单烯不饱和单体制备的,例如丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、巴豆酸、当归酸、惕各酸、 α -丁基巴豆酸、 α -苯基丙烯酸、 α -苄基丙烯酸、 α -环己基丙烯酸、肉桂酸、香豆酸和维散形酸,最通常为丙烯酸。聚合物进行交联使用少于约 5%、通常约 0.1%至约 5%、更通常约 0.2%至约 1%重量的一种或多种多官能交联剂,例如非多烯基聚醚二官能交联单体,例如二乙烯基二醇。其他适合的交联剂例如包括 2,3-二羟基己-1,5-二烯、2,5-二甲基己-1,5-二烯、二乙烯基苯、N,N-二烯丙基丙烯酰胺和 N,N-二烯丙基甲基丙烯

酰胺。通常采用二乙烯基二醇。用二乙烯基二醇交联的聚丙烯酸被称为聚卡波非。含有聚卡波非的聚合物系统可自 InSite Vision Inc., Alameda, CA 商购, 商标为 DuraSite[®], 其为一种缓释局部眼科递送系统。

在另一种制剂中, 组合物可以是就地可胶凝化的水溶液、混悬液或溶液/混悬液, 具有基本上如美国专利 No. 4,861,760 所公开的赋形剂, 包含约 0.1% 至约 2% 重量的多糖, 在与具有泪液离子强度的水性介质接触时胶凝化。一种这样的多糖是吉兰糖胶(gellan gum)。这种组合物可以利用基本上如美国专利 No. 4,861,760 所公开的方法加以制备。

在另一种制剂中, 组合物可以是就地可胶凝化的水溶液、混悬液或溶液/混悬液, 具有基本上如美国专利 No. 5,587,175 所公开的赋形剂, 包含约 0.2% 至约 3%、通常约 0.5% 至约 1% 重量的胶凝多糖, 通常选自吉兰糖胶、藻酸胶和壳聚糖, 和约 1% 至约 50% 的水溶性成膜聚合物, 通常选自烷基纤维素(例如甲基纤维素、乙基纤维素)、羟基烷基纤维素(例如羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、透明质酸及其盐、硫酸软骨素及其盐、丙烯酰胺、丙烯酸与聚氰基丙烯酸酯的聚合物、甲基丙烯酸甲酯与甲基丙烯酸 2-羟乙基酯的聚合物、聚石旋糖、环糊精、聚糊精、麦芽糖糊精、葡聚糖、聚右旋糖、明胶、胶原、天然树胶(例如黄原胶、刺槐豆胶、阿拉伯胶、西黄蓍胶与角叉菜胶和琼脂)、聚半乳糖醛酸衍生物(例如果胶)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇。组合物可以可选地含有凝胶-促进性抗衡离子, 例如潜伏形式的钙, 例如包封在明胶中。这种组合物可以利用基本上如美国专利 No. 5,587,175 所公开的方法加以制备。

在另一制剂中, 组合物可以是就地可胶凝化的水溶液、混悬液或溶液/混悬液, 具有基本上如欧洲专利 No. 0/424,043 所公开的赋形剂, 包含约 0.1% 至约 5% 的角叉菜胶。在这种实施方式中, 每个重复性二糖单元具有不多于 2 个硫酸酯基的角叉菜胶是典型的, 包括具有 18 - 25 重量%硫酸酯的κ-角叉菜胶、具有 25 - 34 重量%硫酸酯的ι-角叉菜胶和它们的混合物。

在另一种具体的制剂中, 组合物包含眼科上可接受的粘膜粘附性聚合物, 例如选自羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、

聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖。

在另一种组合物中，活性剂至少在部分程度上被眼科上可接受的增溶剂所增溶。术语“增溶剂”一般包括导致形成活性剂胶束溶液或真溶液的活性剂。某些眼科上可接受的非离子型表面活性剂、例如聚山梨醇酯 80 可以用作增溶剂，它们可以是眼科上可接受的二元醇、聚二元醇，例如聚乙二醇 400，和乙二醇醚。

一类适合用在本发明溶液和溶液/混悬液组合物中的增溶剂是环糊精。适合的环糊精可以选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、烷基环糊精(例如甲基- α -环糊精、二甲基- α -环糊精、二乙基- α -环糊精)、羟基烷基环糊精(例如羟乙基- α -环糊精、羟丙基- α -环糊精)、羧基烷基环糊精(例如羧甲基- α -环糊精)、磺基烷基醚环糊精(例如磺基丁基醚- α -环糊精)等。环糊精的眼科应用可以参考 Rajewski & Stella (1996), *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85, 1154, 1155-1159 页。如果需要的话，加入一种水溶性聚合物可以增加环糊精对活性剂的包合，例如羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮，如 Loftsson (1998), *Pharmazie*, 53, 733-740 所述。

在一些实施方式中，在本发明组合物中可以包括一种或多种眼科上可接受的 pH 调节剂或缓冲剂，包括酸，例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸；碱，例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷；和缓冲剂，例如柠檬酸盐/葡萄糖、碳酸氢钠和氯化铵。这类酸、碱和缓冲剂的含量是维持组合物 pH 在眼科上可接受的范围内所需的。

在另一种实施方式中，在组合物中可以包括一种或多种眼科上可接受的盐，含量是使组合物的重量克分子渗透浓度处于眼科上可接受的范围所需的。这类盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯化物、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、硫代硫酸盐或亚硫酸氢盐阴离子的那些；适合的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。可选地在含有聚合物的组合物中可以包括一种或多种眼科上可接受的具有至少两个可离解的氨基团的酸作为交互作用试剂，通过抑制聚合物

的侵蚀延缓活性剂的释放，如国际专利公布 No. WO 95/03784 所公开。可用作交互作用试剂的酸包括硼酸、乳酸、正磷酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、甲酸和甘油磷酸。

在另一种实施方式中，在组合物中可以包括眼科上可接受的黄嘌呤衍生物，例如咖啡因、可可碱或茶碱，基本上如美国专利 No. 4,559,343 所公开，以降低与组合物施用有关的眼部不适。

在另一种实施方式中，在组合物中可以包括一种或多种眼科上可接受的防腐剂，以抑制微生物的活性。适合的防腐剂包括含汞物质，例如硼酸苯汞和硫柳汞；稳定的二氧化氯；和季铵化合物，例如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和十六烷基氯化吡啶鎓。

在另一实施方式中，在组合物中可以包括一种或多种眼科上可接受的表面活性剂，通常为非离子型表面活性剂，以增强物理稳定性或者用于其他目的。适合的非离子型表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯与植物油，例如聚氧乙烯(60)氯化蓖麻油；和聚氧乙烯烷基醚与烷基苯基醚，例如辛苯昔醇 10、辛苯昔醇 40。

在另一种实施方式中，在组合物中可以包括一种或多种抗氧化剂，以在需要时增强化学稳定性。适合的抗氧化剂包括抗坏血酸和偏亚硫酸氢钠。

在另一种实施方式中，在组合物中可以任选包括一种或多种眼科润滑剂，以促进流泪或者作为“干眼症”的药物治理。这类试剂包括聚乙烯醇、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。

本发明的水悬液组合物可以被包装在单剂不可重新密封的容器中。这类容器可以维持组合物的无菌条件，由此无需防腐剂，例如含汞防腐剂，后者有时可能对眼睛导致刺激作用和致敏作用。作为替代选择，可以使用多剂可重新密封的容器，在这种情况下通常在组合物中包括防腐剂。

作为另一替代选择，组合物可以采取固形物的形式，可以放入眼睛与眼睑之间或者放入结膜囊中，并在那里释放活性剂，例如如美国专利 No. 3,863,633 和美国专利 No. 3,868,445 所述，二者均属于 Ryde & Ekstedt，引用在此作为参考。释放是进入泪液的，由泪液冲洗角膜表面，或者直接释

放至角膜本身，固形物与角膜一般紧密接触。适合以这类方式植入眼中的固形物一般主要由聚合物组成，并且可以是可生物降解的或不可生物降解的。可以用于制备携带根据本发明的活性剂的眼植入物的可生物降解聚合物非限制性地包括脂族聚酯，例如聚(乙交酯)、聚(丙交酯)、聚(α -己内酯)、聚(羟丁酸酯)与聚(羟戊酸酯)的聚合物与共聚物、聚氨基酸、聚原酸酯、聚酐、脂族聚碳酸酯和聚醚内酯。适合的不可生物降解的聚合物包括硅氧烷弹性体。

非眼科制剂和施用

另一方面，用在本发明中的碳酸酐酶抑制剂可以是游离碱或其药学上可接受的酸加成盐的形式，作为非眼科制剂的一部分。一般而言，药学上可接受的盐是普遍用于生成碱金属盐和游离酸或游离碱的加成盐的盐。盐的属性可以各不相同，只要它是药学上可接受的即可。适合用在本发明方法中的化合物的药学上可接受的酸加成盐可以从无机酸或有机酸制备。这类无机酸的实例有盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可以选自脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸，其实例有甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、mesylic、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、embonic(扑酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、2-羟基乙磺酸、甲苯磺酸、磺胺酸、环己氨基磺酸、硬脂酸、藻酸、羟丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。适合用在本发明方法中的化合物的药学上可接受的碱加成盐包括从铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐或者从N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制成的有机盐。所有这些盐都可以借助常规手段从相应的化合物制备，例如使适当的酸或碱与本文所述任意结构式化合物反应。

另外，碳酸酐酶抑制剂可以被配制成药物组合物，借助任意可递送治疗有效剂量的手段施用。一般而言，适合的施用途径包括任意导致这些化

合物与它们在受治疗者体内的作用部位相接触的手段。更具体地,适合的施用途径包括经口服、肠胃外、吸入喷雾、直肠、皮内、透皮、口腔(即舌下)或局部于剂量单元制剂中施用,该制剂根据需要含有常规的无毒性药学上可接受的载体、助剂和赋形剂。本文所用的术语肠胃外包括皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射或者输注技术。药物的制剂例如在 Hoover, John E., “Remington's 药科学”, Mack 出版公司, Easton, Pennsylvania (1975) 和 Liberman, H. A. 和 Lachman, L., Eds., “药物剂型”, Marcel Decker, 纽约, N. Y. (1980) 中论及。不过,通常,化合物经口服施用。

可注射的制备物、例如无菌可注射的水性或油性混悬液,可以按照已知技术、使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂配制。无菌可注射的制备物也可以是在无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液或混悬液。可以采用的可接受的赋形剂和溶剂有水、林格氏溶液和氯化钠等渗溶液。另外,按照惯例采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何品牌的不挥发油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,脂肪酸、例如油酸,可用于制备注射剂。可以使用二甲基乙酰胺、表面活性剂(包括离子型与非离子型洗涤剂)和聚乙二醇。溶剂和湿润剂的混合物、例如上面讨论的那些,也是有用的。

本文所讨论的化合物的用于直肠施用的栓剂可以这样制备,将活性剂与适合的无刺激性赋形剂混合,例如可可脂、合成的单-、二-或三-甘油酯、脂肪酸或聚乙二醇,它们在常温下是固体,但是在直肠温度下是液体,因此将在直肠中融化并释放药物。

口服施用的固体剂型可以包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,通常将化合物与一种或多种适合于所示施用途径的助剂联合。如果经口施用,可以将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉、链烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸与硫酸的钠与钙盐、明胶、阿拉伯胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,然后压片或包封以方便施用。这类胶囊剂或片剂可以含有控释制剂,可以是活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包含缓冲剂,例如柠檬酸钠或者镁或钙的碳酸盐

或碳酸氢盐。片剂和丸剂可以另外带有肠溶包衣。

出于治疗目的，肠胃外施用的制剂可以是水性或非水性等渗无菌注射溶液或混悬液的形式。这些溶液和混悬液可以从无菌粉末或颗粒制备，其中含有一种或多种所提到的用在口服施用制剂中的载体或稀释剂。可以将化合物溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉子油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠和/或各种缓冲剂中。其他助剂和施用方式是药学领域所普遍熟知的。

口服施用的液体剂型可以包括药学上可接受的乳剂、溶液、混悬液、糖浆剂和酞剂，其中含有本领域常用的惰性稀释剂如水。这类组合物也可包含助剂，例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和增香剂。

可以与载体材料联合生成单一剂量碳酸酐酶抑制剂的活性成分的量将因患者和确切施用方式而异。一般地，药物组合物可以含有约0.1至2000mg的碳酸酐酶抑制剂、优选约0.5至500mg、最优选在约1至200mg。适当的每日剂量为约0.01至100mg/kg体重、优选约0.1至约50mg/kg体重、最优选约1至20mg/kg体重。每日剂量可以每天分一至四次施用。

进而，当碳酸酐酶抑制剂包含塞来昔布时，优选的用量为约1至约20mg/天·kg、进而更优选约1.4至约8.6mg/天·kg、仍然更优选约2至约3mg/天·kg。

当碳酸酐酶抑制剂包含伐地考昔(valdecoxib)时，优选的用量在约0.1至约5mg/天·kg、进而更优选约0.8至约4mg/天·kg。

在另一实施方式中，当碳酸酐酶抑制剂包含帕来考昔(parecoxib)时，优选的用量在约0.1至约5mg/天·kg、进而更优选约1至约3mg/天·kg。

本领域技术人员可以领会，剂量也可以根据 Goodman & Goldman 的“治疗药物的药理学基础”，第9版(1996)，附录II，1707-1711页和 Goodman & Goldman 的“治疗药物的药理学基础”，第10版(2001)，附录II，475-493页加以确定。

实施例

材料和方法：

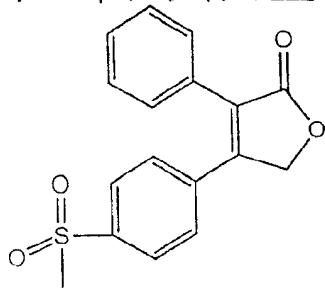
制备反应混合物,组成如下: 2个 Wibur-Anderson 单位的人碳酸酐酶 II (Sigma, C-6165)、4mM 乙酸对-硝基苯酚酯(Sigma, N-8130)、20% DMSO、0.1M Na₂SO₄和 50mM Tris-HCl, pH 7.6, 总体积 200 微升。测试下表 2 或 3 所示每种抑制剂。每种抑制剂的最终浓度为 1 皮摩尔至 1 微摩尔。也进行不包括抑制剂或者不包括酶的对照样本测试。

将底物与酶混合引发酶反应。在室温下,于平板读数器中以动态模式通过 405nm 下的吸光度监测酶活性,以每分钟的 mOD_{405nm} 变化表示。测量在每种抑制剂浓度下的抑制作用,一式三份。然后利用 GraphPad Prism 曲线拟合软件推导 IC₅₀ 值。表 2 和 3 详示了每种抑制剂的测试结果。表 2 显示 IC₅₀, 以加入到反应混合物中的所示抑制剂的微摩尔浓度表示。表 3 显示平均 IC₅₀ 值,以加入到反应混合物中的所示抑制剂的纳摩尔浓度表示。列在表 2 和 3 中的化合物编号对应于表 1 中的同一化合物编号。

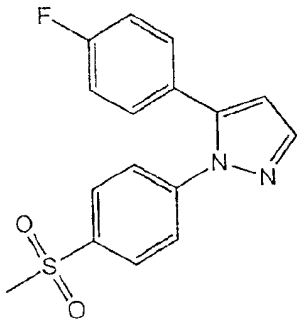
表 2

化合物	N	CA 测定 IC ₅₀ (μ M)和所加入抑制剂的浓度	氮磺酰结构?
1	3	0.01 (0.015, 0.021, 0.004)	是
乙酰唑胺	4	0.03 (0.04, 0.017, 0.03, 0.017)	是
2	2	0.04 (0.03, 0.04)	是
3	1	0.04	是
4	1	0.09	是
5	3	0.14 (0.16, 0.15, 0.10)	是
6	1	0.18	是
7	2	0.33 (0.4, 0.25)	是
VIII. 洛芬昔布 /Vioxx	1	>100	否
IX	1	>100	否
X	1	>100	否

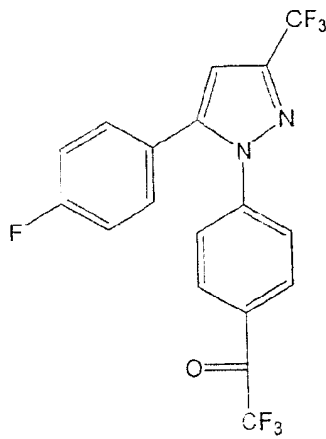
表 2 中化合物 VIII、IX 和 X 的结构如下:



VIII



IX



X

表 3

化合物编号	平均 IC ₅₀ (nM)	SD
乙酰唑胺	9.8	2.6
1	3.5	1.3
5	48.0	20.3
7	79.3	12.2
8	195.1	11.46
9	33.38	6.737
10	45.78	13.7
11	209.9	25.46
12	465.3	49.14

13	70.03	13.17
14	101.4	0.778
15	5.6	1.8
16	33.77	8.895
17	181.1	23.33
18	251	15.91
19	77.65	3.783
20	435.1	14
21	1224	50.2
22	1241	106.8
23	202.1	43.13
24	60	8.704
25	2907	116
26	79.36	18.02
27	417.9	21.64
28	523.2	15.13
29	126.7	21.92
30	21.95	3.899
31	239.5	65.27
32	182.1	4.525
33	38.65	5.035
34	18.4	1.296
35	17.99	3.918
36	46.26	1.534
37	599.3	28.78
38	209.8	22.84
39	258.4	31.04
40	76.75	12.62
41	333.6	235.4
42	4902	399.5
43	202.7	41.15
44	80.02	10.05
45	43.11	10.81
46	60.04	10.5

47	67.11	12.23
48	81.16	13.75
49	8.7	3.3
50	17.07	3.651
51	35.62	18.12
53	10.5	5.4
54	10.6	3.9
55	25.6	5.2
56	109.2	30.6
57	138.5	48.4
58	388.5	58.1
62	48	20.3
63	3.5	1.3
64	79.3	12.2
65	81.15	13.8

结果:

所有所测试的含有氨基磺酰结构的化合物均抑制 CA II。选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布和伐地考昔抑制 CA II 活性, IC₅₀ 分别为 0.14 μ M 和 0.33 μ M。选择性 COX-2 抑制剂洛芬昔布在高达 100 μ M 不抑制该酶。已知的碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺和化合物 1 阻滞 CA II 活性, IC₅₀ 分别为 0.03 μ M 和 0.01 μ M。