



(12) **Ausschließungspatent**

(11) **DD 295 989 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) **A 61 K 31/535**  
A 61 K 31/50  
A 61 K 31/53

## DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

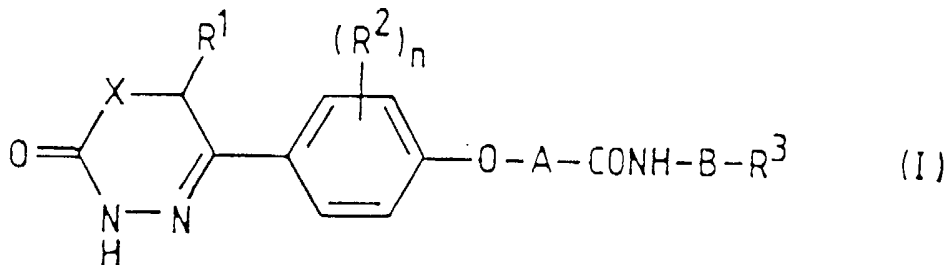
(21)	DD A 61 K / 339 475 6	(22)	05.04.90	(44)	21.11.91
(31)	1-87785	(32)	06.04.89	(33)	JP

(71) siehe (73)  
 (72) Yokoyama, Tomihisa; Fukami, Masaharu; Kataoka, Mitsuru, JP  
 (73) Sankyo Company Limited, Tokyo, JP  
 (74) Strehl, Schübel-Hopf, Groening, Patentanwälte, Maximilianstraße 54, W - 8000 München 22, DE

### (54) **Augendrucksenkende Mittel**

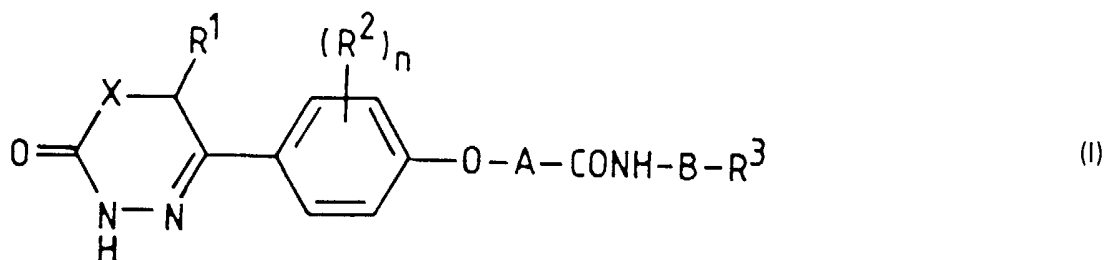
(55) Phenyltriazinon- und Phenylpyridazininderivate;  
pharmazeutisch zulässige Ester dieser Phenyltriazinon- und  
Phenylpyridazininderivate; augendrucksenkende  
Wirksamkeit; pharmazeutische Zusammensetzung;  
pharmazeutisch verträglicher Träger

(57) Pharmazeutische Zusammensetzungen zur  
Behandlung von Störungen des Auges verwenden  
augendrucksenkende Verbindungen der Formel (I), worin  
R<sup>1</sup> aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe  
ausgewählt wird; jedes R<sup>2</sup> aus Wasserstoff, einer  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, einem Halogen, einer Nitro- oder  
Carboxylgruppe ausgewählt wird; R<sup>3</sup> aus einer  
heterozyklischen, Amino-, monosubstituierten Amino- und  
disubstituierten Aminogruppe ausgewählt wird; A und B  
jeweils C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen darstellen; X -NH- oder -CH<sub>2</sub>-  
darstellt und n 1, 2 oder 3 ist; oder pharmazeutisch  
zulässige Salze oder Ester davon. Formel (I)



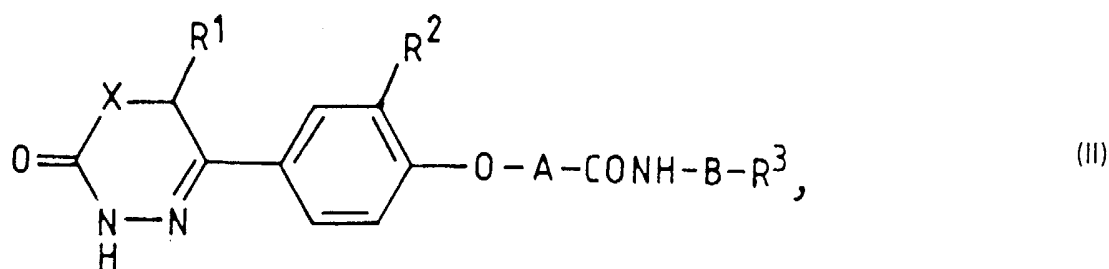
## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die Behandlung von Störungen des Auges, bei dem eine augendrucksenkende Verbindung mit einem pharmazeutisch zulässigen Träger oder Verdünnungsmittel gemischt wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß die augendrucksenkende Verbindung eine Verbindung der Formel (I)



worin

- $R^1$  aus einem Wasserstoffatom, einer  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe oder einer  $C_1-C_6$ -Alkoxygruppe ausgewählt wird; jedes  $R^2$  gleich oder verschieden ist und aus einem Wasserstoffatom, einer  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe, einem Halogenatom, einer Nitrogruppe oder einer Carboxylgruppe ausgewählt wird;  $R^3$  aus einer heterozyklischen Gruppe, einer Aminogruppe, einer monosubstituierten Aminogruppe und einer disubstituierten Aminogruppe ausgewählt wird, wobei die Substituenten der substituierten Aminogruppen aus  $C_1-C_6$ -Alkylgruppen oder  $C_1-C_6$ -Alkylgruppen mit mindestens einem Substituenten ausgewählt werden, welcher aus den Substituenten (a) ausgewählt wird; **Substituenten (a)**: Phenylgruppen, substituierte Phenylgruppen mit Substituenten, die aus  $C_1-C_6$ -Alkylgruppen,  $C_1-C_6$ -Alkoxygruppen oder Halogenatomen ausgewählt werden, Naphthylgruppen, substituierte Naphthylgruppen mit Substituenten, die aus  $C_1-C_6$ -Alkylgruppen,  $C_1-C_6$ -Alkoxygruppen oder Halogenatomen ausgewählt werden, oder heterozyklische Gruppen; A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine  $C_1-C_6$ -Alkylengruppe darstellen; X eine Gruppe der Formel  $-NH-$  oder  $-CH_2-$  darstellt und n 1, 2 oder 3 darstellt; wobei die heterozyklischen Gruppen 5 bis 7 Ringatome einschließlich mindestens eines Stickstoffatoms und wahlweise 1 bis 3 weitere Heteroatome haben und nichtsubstituiert sind oder einen Substituenten haben, der aus einer  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe, einer  $C_2-C_7$  aliphatischen Acylgruppe, einer Phenylgruppe oder einer substituierten Phenylgruppe ausgewählt wird, die mit einer  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe, einer  $C_1-C_6$ -Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist; oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz oder Ester davon ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die augendrucksenkende Verbindung eine Verbindung der Formel (II)



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, B und X den Definitionen in Anspruch 1 entsprechen, oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz oder Ester davon ist.

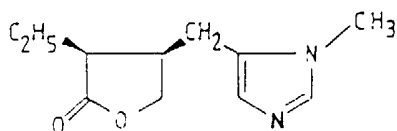
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_1-C_4$ -Alkylgruppe ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^1$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.
5. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^2$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Halogenatom ist.
6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^2$  ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom ist.

7. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^3$  eine 5- oder 6gliedrige heterozyklische Gruppe ist.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^3$  eine Pyrrolyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, 4-Methylpyridazinyl-, 4-Phenylpyridazinyl-, 4-Acetylpyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Pyrrolidinylgruppe ist.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^3$  eine Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Piperazinyl-, Piperidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Pyridinylgruppe ist.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß  $R^3$  eine Aminogruppe oder eine Mono- oder Di-( $C_1$ - $C_4$ -alkyl)aminogruppe ist.
11. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß A eine  $C_1$ - $C_2$ -Alkylengruppe ist.
12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß A eine Methylengruppe ist.
13. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß B eine  $C_2$ - $C_4$ -Alkylengruppe ist.
14. Verfahren nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß B eine Ethylengruppe ist.
15. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß n 1 ist.
16. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die augendrucksenkende Verbindung aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus  
 2-[2-Chlor-4-(2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-3-oxo-1,2,4-triazin-6-yl)phenoxy]-N-(2-morpholinethyl)acetamid;  
 FM{3-Chlor-4-[N-(2-morpholinethyl)carbamoylmethoxy]-phenyl}-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon;  
 6-{3-Chlor-4-[N-(2-morpholinethyl)carbamoylmethoxy]-phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon;  
 6-{3-Chlor-4-[N-(2-(2-pyridyl)ethyl)carbamoylmethoxy]-phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon;  
 6-{3-Chlor-4-[N-(2-pyrrolidinethyl)carbamoylmethoxy]-phenyl}-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon;  
 2-[2-Chlor-4-(2,3,4,5-tetrahydro-3-oxo-1,2,4-triazin-6-yl)phenoxy]-N-(2-morpholinethyl)acetamid;  
 2-[2-Chlor-4-(2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-3-oxo-1,2,4-triazin-6-yl)phenoxy]-N-(2-(2-pyridyl)ethyl)acetamid und  
 6-{3-Chlor-4-[N-(2-(2-pyridyl)ethyl)carbamoylmethoxy]phenyl}-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon besteht.
17. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die pharmazeutische Zusammensetzung so formuliert wird, daß sich eine wirksame Menge der augendrucksenkenden Verbindung im Bereich von 0,001 bis 50 mg pro kg Körpergewicht ergibt.
18. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß 0,001 bis 10% der Verbindung von Formel (I) oder eines Salzes oder Esters davon, wahlweise zusammen mit einem  $\beta$ -Blockierungsmittel, als eine für die topische Verabreichung für die Augen geeignete ophthalmologische Zusammensetzung durch Mischen mit einer anorganischen oder organischen Trägersubstanz für die ophthalmologische Anwendung unter Bildung einer Lösung, einer Suspension, eines Gels, einer Salbe oder eines festen Einführungsmittels formuliert werden.

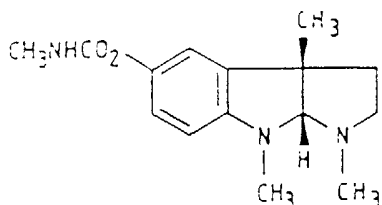
#### Augendrucksenkende Mittel

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die als augendrucksenkende Mittel wirksam sind, sowie Methoden zur Behandlung von Störungen des Auges durch die Anwendung von augendrucksenkenden Verbindungen.

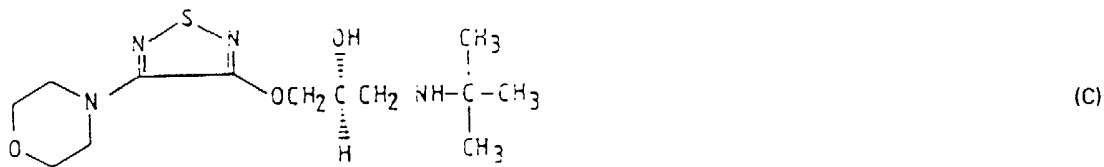
Typische Verbindungen mit augendrucksenkender Wirksamkeit sind Pilocarpin, Physostigmin und Timolol mit den Formeln (A), (B) bzw. (C).



(A)

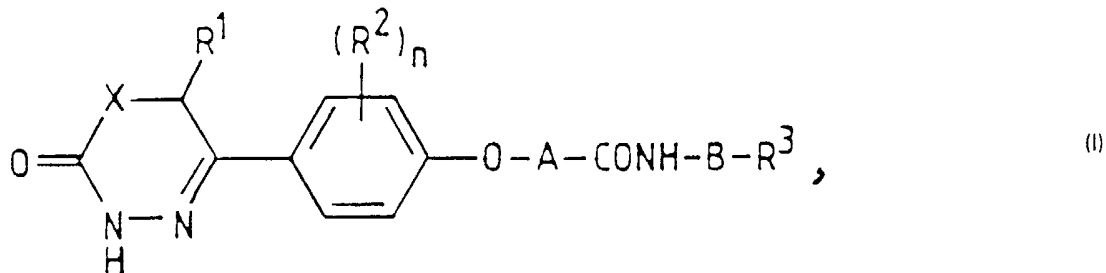


(B)



Es ist ein Ziel der Erfindung, augendrucksenkende Verbindungen nachzuweisen, die zur Herabsetzung des Augeninnendruckes wirksam sind. Ein damit zusammenhängendes Ziel sind Verbindungen, die als Augentropfen oder andere ophthalmologische Rezepturen zubereitet werden können und die als therapeutische Mittel zur Behandlung von Glaucoma und/oder Augendruckerhöhung nützlich sind.

Die Erfindung beruht auf der Entdeckung der augendrucksenkenden Wirksamkeit von Verbindungen der Formel (I):



worin

$R^1$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe oder eine  $C_1-C_6$ -Alkoxygruppe darstellt; jedes  $R^2$  gleich oder verschieden ist und ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe oder eine Carboxylgruppe darstellt;  $R^3$  eine heterozyklische Gruppe, eine Aminogruppe oder eine mono- oder disubstituierte Aminogruppe darstellt, wobei die Substituenten der substituierten Aminogruppe aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus  $C_1-C_6$ -Alkylgruppen und  $C_1-C_6$ -Alkylgruppen mit mindestens einem Substituenten, der aus der aus den Substituenten (a) bestehenden Gruppe ausgewählt wird, besteht; **Substituenten (a)**: Phenylgruppen, substituierte Phenylgruppen mit Substituenten, die aus der aus  $C_1-C_6$ -Alkylgruppen,  $C_1-C_6$ -Alkoxygruppen und Halogenatomen bestehenden Gruppe ausgewählt werden, Naphthylgruppen, substituierte Naphthylgruppen mit Substituenten, die aus der aus  $C_1-C_6$ -Alkylgruppen,  $C_1-C_6$ -Alkoxygruppen und Halogenatomen bestehenden Gruppe ausgewählt werden, und heterozyklische Gruppen; A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine  $C_1-C_6$ -Alkylengruppe darstellen; X eine Gruppe der Formel  $-NH-$  oder  $-CH_2-$  darstellt und n 1, 2 oder 3 darstellt.

Die heterozyklischen Gruppen haben 5 bis 7 Ringatome einschließlich mindestens eines Stickstoffatoms, und sie haben wahlweise 1 bis 3 weitere Heteroatome wie Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff. Die heterozyklischen Gruppen sind nichtsubstituiert oder haben einen Substituenten, der aus einer  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe, einer  $C_2-C_7$  aliphatischen Acylgruppe, einer Phenylgruppe und einer substituierten Phenylgruppe ausgewählt wird, die mit einer  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe, einer  $C_1-C_6$ -Alkoxygruppe oder einem Halogenatom substituiert ist.

Die in dieser Erfindung angewendeten Verbindungen sind Phenyltriazinon- oder Phenylpyridazininderivate. Uns sind keine Berichte über die augendrucksenkende Wirksamkeit bei einem Triazinon oder Pyridazinon bekannt.

Mit einigen Ausnahmen sind Verbindungen der Formel (I) aus den veröffentlichten Schriften EP 178189 und 238357 bekannt. In diesen Texten wird über die bekannten Verbindungen berichtet, daß sie eine therapeutische Wirksamkeit einschließlich einer kardiotonischen Wirksamkeit, einer antihypertensiven Wirksamkeit, einer Wirksamkeit bei der Hemmung von Plättchenaggregation u. a. besitzen.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen ist eine  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe eine gerade oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, *sec*-Butyl-, *tert*-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, 2-Methylbutyl-, Neopentyl-, 1-Ethylpropyl-, Hexyl-, 4-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2-Methylpentyl-, 1-Methylpentyl-, 3,3-Dimethylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 1,1-Dimethylbutyl-, 1,2-Dimethylbutyl-, 1,3-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl- oder 2-Ethylbutylgruppe, vorzugsweise eine gerade oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und besser noch eine Methylgruppe.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen ist eine  $C_1-C_6$ -Alkoxygruppe eine gerade oder verzweigt-kettige Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie eine Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, *sec*-Butoxy-, *tert*-Butoxy-, Pentoxy-, Isopentoxy-, 2-Ethylbutoxy-, Neopentoxy-, 1-Ethylpropoxy-, Hexyloxy-, 4-Methylpentoxy-, 3-Methylpentoxy-, 2-Methylpentoxy-, 1-Methylpentoxy-, 3,3-Dimethylbutoxy-, 2,2-Dimethylbutoxy-, 1,1-Dimethylbutoxy-, 1,2-Dimethylbutoxy-, 1,3-Dimethylbutoxy-, 2,3-Dimethylbutoxy- oder 2-Ethylbutoxygruppe, vorzugsweise eine gerade oder verzweigt-kettige Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und besser noch eine Methoxygruppe.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen ist ein Halogenatom im typischen Fall Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen ist eine aliphatische  $C_2-C_7$ -Acylgruppe durch eine Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyryl-, Valeryl-, Isovaleryl-, Pivaloyl-, Hexanoyl- oder Heptanoylgruppe, vorzugsweise eine aliphatische  $C_2-C_5$ -Acylgruppe und besser noch eine Acetylgruppe dargestellt.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen ist eine mono- oder disubstituierte Aminogruppe durch eine Methylamino-, Dimethylamino-, Ethylamino-, Methylethylamino-, Diethylamino-, Propylamino-, Butylamino-, Pentylamino-, Hexylamino-, Benzylamino-, *o*-, *m*- oder *p*-Methylbenzylamino-, *o*-, *m*- oder *p*-Methoxybenzylamino-, *o*-, *m*- oder *p*-Chlorbenzylamino-, *o*-, *m*- oder *p*-Fluorbenzylamino-, Benzylmethylamino-, Phenylethylamino-, Phenylpropylamino-, Phenylbutylamino-, Naphthylmethylamino-, Naphthylethylamino-, Pyrrolidinoethylamino-, Piperidinoethylamino-, Morpholinomethylamino-,

Morpholinoethylamino-, Morpholinoethylmethylamino-, Thiomorpholinoethylamino-, Piperazinoethylamino-, 4-Methylpiperazinoethylamino-, 4-Phenylpiperazinoethylamino-, 4-Acetylpiperazinoethylamino-, 4-Propionylpiperazinoethylamino-, 2-Pyridinylmethylamino-, 2-Pyridinylethylamino-, 3-Pyridinylethylamino- oder 4-Pyridinylethylgruppe, vorzugsweise eine Mono- oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)aminogruppe, dargestellt.

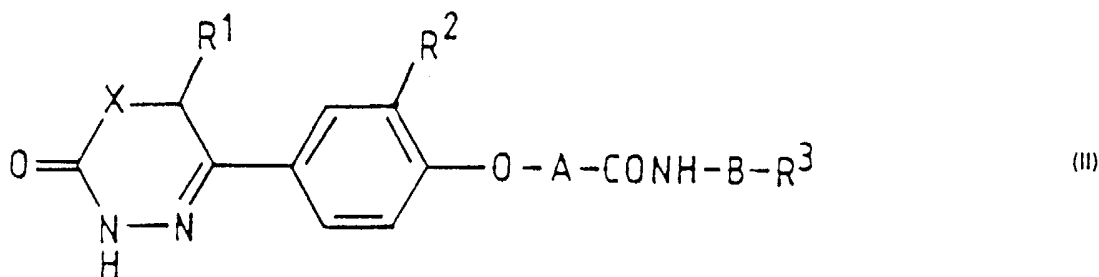
In den erfindungsgemäßen Verbindungen ist eine heterozyklische Gruppe eine 5- bis 7gliedrige (vorzugsweise 5- oder 6gliedrige) heterozyklische Gruppe mit mindestens einem Stickstoffatom, wahlweise mit 1 bis 3 (vorzugsweise 1) weiteren Heteroatomen wie Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff. Solche heterozyklische Gruppen sind durch eine Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Hexahydroazepinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Piperazinyl-, 4-Methylpiperazinyl-, 4-Phenylpiperazinyl-, 4-(o-, m- oder p-Methylphenyl)piperazinyl-, 4-(o-, m-, oder p-Methoxyphenyl)piperazinyl-, 4-(o-, m- oder p-Chlorphenyl)piperazinyl-, 4-(o-, m- oder p-Fluorphenyl)piperazinyl-, 4-Acetylpiperazinyl-, 4-Propionylpiperazinyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl-, 2-, 3- oder 4-Methylpyridinyl-, 2-, 3- oder 4-Phenylpyridyl-, Azepinyl-, Pyrazolyl, Imidazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, 1,2,3-Oxadiazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Thiadiazolyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe, vorzugsweise eine Pyrrolyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, 4-Methylpyridazinyl-, 4-Phenylpyridazinyl-, 4-Acetylpyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder eine Pyrrolidinylgruppe und noch besser eine Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Pyridinylgruppe dargestellt.

Die C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe in den Definitionen von A und B ist eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie eine Methyl-, Methylmethyl-, Dimethylmethyl-, Propylmethyl-, Butylmethyl-, 1-Isobutylethyl-, 1-Methylethyl-, 2-Isobutylethyl-, 2-Methylethyl-, 1,1-Dimethylethyl-, 2,2-Dimethylethyl-, 1-Propylethyl-, 2-Propylethyl-, 1-Butylethyl-, 2-Butylethyl-, Ethyl-, Propyl-, 1,1-Dimethyltrimethyl-, 2,2-Dimethyltrimethyl-, 3,3-Dimethyltrimethyl-, 1-Propyltrimethyl-, 2-Propyltrimethyl-, 3-Propyltrimethyl-, 1-Butyltrimethyl-, 2-Butyltrimethyl-, 3-Butyltrimethyl-, Trimethyl-, Tetramethyl-, 1-Methyltrimethyl-, 2-Methyltrimethyl-, 3-Methyltrimethyl-, Pentamethyl- oder Hexamethylengruppe. Die Gruppe A ist vorzugsweise eine Methyl-, Methylmethyl-, Ethyl-, Trimethyl- oder Propylengruppe und noch besser eine Methylengruppe. Die Gruppe B ist vorzugsweise eine Ethyl-, Propyl-, Trimethyl- oder Tetramethylengruppe und noch besser eine Ethylengruppe.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können Salze bilden, und diese können für die Erfindung übernommen werden. Im besonderen können Verbindungen, in denen R<sup>2</sup> eine Carboxylgruppe darstellt, Salze mit Basen bilden, deren bevorzugte Salze Salze eines Alkalimetalls oder Erdalkalimetalls wie ein Natriumsalz, Kaliumsalz oder Calciumsalz einschließen. Verbindungen (I), in denen R<sup>2</sup> nicht eine Carboxylgruppe ist, können Salze mit Säuren bilden, deren bevorzugte Salze Salze mit einer anorganischen Säure wie einem Nitratsalz, einem Perchloratsalz, einem Sulfatsalz, einem Phosphatsalz oder Salze einer Halogenwasserstoffsäure wie einem Hydrofluoridsalz, Hydrochloridsalz, Hydrobromidsalz oder Hydroiodidsalz; Salze mit einer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonsäure wie einem Methansulfonatsalz, Trifluormethansulfonatsalz oder einem Ethansulfonatsalz; Salze mit einer Arylsulfonsäure wie einem Benzensulfonatsalz oder einem p-Toluensulfonatsalz; Salze mit einer anorganischen Säure wie einem Fumaratsalz, Succinatsalz, Citratsalz, Tartratsalz, Oxalatsalz oder Maleatsalz; oder Salze mit einer sauren Aminosäure wie einem Glutamatsalz oder Aspartatsalz einschließen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>2</sup> eine Carboxylgruppe darstellt, können Ester bilden, und diese können für die Erfindung übernommen werden. Beispiele für solche Ester sind ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylester; ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylester mit einem Substituenten, der aus Phenyl, Phenyl, das mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiert ist, Naphthyl oder Naphthyl, das mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiert ist, ausgewählt wird; ein Phenylester; ein Phenylester mit einem Substituenten, der aus C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halogen ausgewählt wird; ein Naphthylester; oder ein Naphthylester mit einem Substituenten, der aus C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Halogen ausgewählt wird.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können je nach der Beschaffenheit von bestimmten Substituenten einen asymmetrischen Kohlenstoff in dem Molekül haben. In solchen Fällen existieren in der S-Konfiguration und R-Konfiguration Stereoisomere. Diese einzelnen Isomere oder Mischungen daraus können in der vorliegenden Erfindung angewendet werden. Beispiele für bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind Verbindungen der Formel (II):



In solchen bevorzugten Verbindungen der Formel (II) werden die folgenden Definitionen – allein oder in Kombination – besonders bevorzugt:

- (1) R<sup>1</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe, insbesondere ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;
- (2) R<sup>2</sup> ist ein Wasserstoffatom, Methylgruppe oder ein Halogenatom, insbesondere ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom;
- (3) R<sup>3</sup> ist eine 5-6gliedrige heterozyklische Gruppe, insbesondere eine Pyrrolyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, 4-Methylpyridazinyl-, 4-Phenylpyridazinyl-, 4-Acetylpyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, oder Pyrrolidinylgruppe und ganz speziell eine Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Piperazinyl-, Piperidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Pyridinylgruppe.
- (4) R<sup>3</sup> ist eine Aminogruppe oder eine Mono- oder Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)aminogruppe;
- (5) A ist eine C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylengruppe, insbesondere eine Methylengruppe;
- (6) B ist eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylengruppe, insbesondere eine Ethylengruppe;
- (7) X ist wie definiert und/oder
- (8) n ist 1.

Repräsentative erfindungsgemäße Verbindungen können beispielsweise die in der nachfolgenden Tabelle aufgezählten Verbindungen einschließen, die Erfindung ist jedoch nicht auf diese Verbindungen begrenzt. Auf einige dieser Verbindungen wird unter Anwendung der Bezugszahlen in dieser Spezifikation nochmals Bezug genommen.

In der folgenden Tabelle sind verschiedene Gruppen wie folgt durch Abkürzungen identifiziert:

Abkürzungen	
Me	Methyl
mor	Morpholin-
2-pyri	1-Pyridyl-
3-pyri	3-Pyridyl-
4-pyri	4-Pyridyl-
1-pyrr	1-Pyrrolidinyl-
thiomor	Thiomorpholin-
1-pipz	1-Piperazinyl-
4-me-1-pipz	4-Methyl-1-piperazinyl-
4-ph-1-pipz	4-Phenyl-1-piperazinyl-
4-ac-1-pipz	4-Acetyl-1-piperazinyl
1-pipd	1-Piperidyl-
dimeam	N,N-Dimethylamin-
bzmeam	N-Benzyl-N-methylamin-
moretmeam	N-Morpholinethyl-N-methylamin-

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A	B	X
1	Me	Cl	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
2	H	Cl	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
3	Me	Cl	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
4	Me	Cl	2-pyri	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
5	H	Cl	1-pyrr	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
6	Me	H	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
7	Me	F	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
8	H	Cl	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
9	Me	Cl	thiomor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
10	Me	Cl	1-pipz	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
11	Me	Cl	4-me-1-pipz	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
12	Me	Cl	4-ph-1-pipz	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
13	Me	Cl	1-pipd	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
14	Me	Cl	1-pyrr	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
15	Me	Cl	2-pyri	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
16	Me	Cl	3-pyri	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
17	Me	Cl	4-pyri	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
18	Me	Cl	mor	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
19	H	H	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
20	H	H	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NH-
21	Me	Cl	4-ac-1-pipz	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
22	Me	H	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
23	H	Cl	thiomor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
24	Me	Cl	thiomor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
25	Me	Cl	1-pipz	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
26	Me	Cl	4-me-1-pipz	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
27	Me	Cl	4-ph-1-pipz	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
28	Me	Cl	1-pipd	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
29	H	Cl	1-pipd	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
30	Me	Cl	1-pyrr	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
31	H	Cl	2-pyri	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
32	H	H	2-pyri	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
33	Me	Cl	3-pyri	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
34	Me	Cl	dimeam	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
35	Me	Cl	bzmeam	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
36	Me	Cl	moretmeam	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
37	Me	F	mor	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -
38	Me	Cl	4-pyri	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -

Von den oben angeführten Verbindungen sind die bevorzugten Verbindungen die Verbindungen Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 8, 15 und 31. Die Verbindungen der Formel (I) können nach den in EP 178189 oder EP 238357 beschriebenen Syntheseverfahren oder nach einer geeigneten Modifikation dieser Verfahren hergestellt werden.

**Beispiele der Erfindung**

Die physiologische Wirksamkeit und augendrucksenkende Nützlichkeit von erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch die folgenden Versuchsbeispiele 1 bis 3 veranschaulicht.

Die für die Experimente der Versuchsbeispiele zur Verfügung gestellten Tiere waren männliche weiße Neuseelandkaninchen mit einem Gewicht von ca. 2,5kg, jeweils 5 in einer Gruppe. Nach Erhalt wurden die Kaninchen bei freier Wasseraufnahme und begrenzter Nahrungsmittelaufnahme in einer Futterkammer gefüttert, die bei einer Temperatur von 23°C, einer relativen Feuchte von 60% und einer 12stündigen Beleuchtung (von 7 Uhr bis 19 Uhr) gehalten wurde. Kaninchen ohne nachweisbare Anormalitäten in den Augen wurden für die Experimente eingesetzt.

Die Proben für die Versuchsbeispiele wurden durch Auflösen der entsprechenden Masse Versuchsverbindung in ca. 30–60 ml 0,1N Salzsäure und Verdünnen der Lösung mit 100mM Natriumphosphatpufferlösung (pH7,2) zur Einstellung des pH-Wertes auf 5 bis 7 hergestellt. Für Timololmaleat wurde eine 0,5%-Augentropfenlösung (Timoptol 0,5%, Santen Seiyaku) als solche in den Experimenten eingesetzt.

**Versuchsbeispiel 1**

**Wirksamkeit auf die Erhöhung des Augeninnendrucks hervorgerufen durch Wasserbelastung (Wasserbelastungstest)**

Kaninchen wurden mit Urethan anästhesiert (1,0g/kg, i.v.), und es wurde der Augeninnendruck der Augen gemessen. Unmittelbar danach wurden 50ml der Versuchsprobe unter Verwendung von Verbindung 1 in einer Konzentration von 0,2% auf ein Auge getropft, und zwar das Versuchsauge. Auf das andere Auge, das Vergleichsauge, wurde die gleiche Menge Verdünnungsmittel ohne die Versuchsverbindung getropft. 90 Minuten nach Anwendung der Augentropfen wurde der Augeninnendruck erneut gemessen.

Danach wurde der Wasserbelastungstest durchgeführt. Genauer gesagt, den Kaninchen wurde zwangsweise unter Anästhesie Leitungswasser in einem Verhältnis von 60ml pro kg Körpergewicht des Kaninchens oral verabreicht, und im Anschluß daran wurde mit Zeitverzögerung der Augeninnendruck beider Augen gemessen.

Zeit (h)	Augeninnendruck (mmHg)	
	Vergleichsauge	Versuchsauge
1,5 <sup>a</sup>	17,1 ± 1,1	18,2 ± 1,1
2	32,4 ± 1,5	27,7 ± 1,4
2,5	27,1 ± 1,4	21,7 ± 1,5
3	22,8 ± 1,1	20,2 ± 1,8
3,5	21,5 ± 1,4	18,3 ± 1,5
4	20,1 ± 1,2	16,9 ± 1,5

a Die Wasserbelastung wurde nach der Messung bei 1,5h aufgebracht.

Ein statistisch signifikanter Unterschied (p < 0,05, paarweiser T-Test) wurde für den Augeninnendruck bei 0,5 und 1,0h nach der Wasserbelastung, d. h. bei 2 und 2,5h, bei Anwendung der Verbindung 1 bei 0,2% wahrgenommen.

**Versuchsbeispiel 2**

**Normalen Augeninnendruck reduzierende Wirksamkeit**

Die Hornhautoberfläche der Kaninchen wurde mit Oxybuprocainaugentropfen (0,4% Benoxil, Santen Seiyaku) anästhesiert. Der Augeninnendruck der Kaninchen wurde mit einem pneumatischen Applanationstonometer (Alcon Applanationspneumatograph, Nippon Alcon) gemessen. Es wurde jedes Kaninchenauge zwei- oder dreimal gemessen, und es wurde der Durchschnittswert berechnet und als Augeninnendruck genommen. Nach Messung des Augeninnendrucks wurden 25ml der Versuchsprobe in Abständen von zwei Minuten dreimal auf ein Auge, das Versuchsauge, getropft. Auf das andere Auge, das Vergleichsauge, wurde die gleiche Menge Verdünnungsmittel ohne die Versuchsverbindung getropft. Danach wurde der Augeninnendruck beider Augen mit Zeitverzug gemessen.

Nachfolgend sind die Ergebnisse bei Anwendung von Verbindung 1 als Versuchsprobe bei Konzentrationen von 0,05%, 0,1% oder 0,2% angeführt.

**Konzentration der Versuchsverbindung 0,05%**

Zeit h	Augeninnendruck (mmHg)	
	Vergleichsauge	Versuchsauge
0	19,6 ± 1,0	19,6 ± 1,0
0,5	22,5 ± 1,0	21,9 ± 1,1
1,0	20,7 ± 1,1	20,4 ± 0,7
2,0	21,8 ± 1,1	20,8 ± 1,6
3,0	22,8 ± 0,8	20,9 ± 1,0*
4,0	23,4 ± 0,7	22,5 ± 1,3
5,0	22,3 ± 1,7	22,1 ± 0,9

Ein Sternchen (\*) zeigt einen erheblichen Unterschied von dem Vergleichsauge an (p < 0,05, paarweiser T-Test).

**Konzentration der Versuchsverbindung 0,1 %**

Zeit (h)	Augeninnendruck (mmHg)	
	Vergleichsauge	Versuchsauge
0	23,1 ± 0,9	23,1 ± 0,8
0,5	19,9 ± 1,0	19,9 ± 1,2
1,0	21,3 ± 0,9	21,5 ± 1,5
2,0	19,7 ± 0,6	19,1 ± 1,1
3,0	23,6 ± 0,8	20,4 ± 1,0*
4,0	20,7 ± 0,4	18,5 ± 0,7
5,0	20,3 ± 0,9	18,4 ± 1,5
6,0	20,8 ± 1,0	19,5 ± 1,4
7,0	20,6 ± 0,6	19,3 ± 0,7*

Ein Sternchen (\*) zeigt einen erheblichen Unterschied von dem Vergleichsauge an ( $p < 0,05$ , paarweiser T-Test).

**Konzentration der Versuchsverbindung 0,2 %**

Zeit (h)	Augeninnendruck (mmHg)	
	Vergleichsauge	Versuchsauge
0	21,5 ± 0,8	21,5 ± 0,9
0,5	22,4 ± 1,6	21,7 ± 0,9
1,0	21,6 ± 1,3	19,4 ± 1,2*
2,0	20,8 ± 0,9	18,9 ± 0,9*
3,0	21,2 ± 0,7	18,1 ± 0,3*
4,0	21,6 ± 1,0	17,5 ± 1,2*
5,0	21,8 ± 1,0	19,4 ± 1,5*
6,0	20,2 ± 1,0	18,4 ± 1,2*
7,0	20,6 ± 1,4	19,2 ± 1,8*

Ein Sternchen (\*) zeigt einen erheblichen Unterschied von dem Vergleichsauge an ( $p < 0,05$ , paarweiser T-Test).

Der Augeninnendruck für die Vergleichsaugen und der Augeninnendruck für die Versuchsaugen der Kaninchen waren unmittelbar vor dem Eintropfen der Versuchsproben ähnlich.

Bei der 0,05%-Versuchsprobe wurde 3 Stunden nach dem Augentropfen eine erhebliche Reduzierung des Augeninnendruckes von 1,9 mm Hg beobachtet. Bei der 0,1%-Versuchsprobe wurde 3 und 7 Stunden nach dem Augentropfen eine erhebliche Reduzierung des Augeninnendruckes von 3,2 mmHg bzw. 1,3 mmHg beobachtet. Des weiteren zeigte sich bei der 0,2%-Versuchsprobe bei allen Messungen von 1 Stunde bis 7 Stunden nach dem Augentropfen eine statistisch signifikante Augeninnendruckverringerng ( $p < 0,05$ , paarweiser T-Test). Die maximale Reduzierung des Augeninnendruckes erfolgte bei 4 Stunden nach dem Augentropfen, und der Augeninnendruckunterschied zwischen Vergleichsauge und Versuchsauge erreichte 4,1 mmHg.

Es wurde somit eine Wirksamkeit bei der Reduzierung des Augeninnendruckes beim Kaninchen in Abhängigkeit von der Augentropfenkonzentration anerkannt.

**Versuchsbeispiel 3****Normalen Augeninnendruck reduzierende Wirksamkeit**

Nach Anästhesie der Hornhautoberfläche der Kaninchen mit Oxybuprocainaugentropfen (0,4% Benoxil, Santen Seiyaku) wurde der Augeninnendruck der Kaninchen mit einem pneumatischen Applanationstonometer (Alcon Applanationspneumatograph, Nippon Alcon) gemessen. Jedes Auge wurde zwei- oder dreimal gemessen, und es wurde ein Durchschnittswert berechnet, der den Augeninnendruck ergab. Nach Messung des Augeninnendruckes wurden 25 ml der Versuchsprobe in Abständen von 2 Minuten insgesamt dreimal auf ein Auge, das Versuchsauge, getropft. Auf das andere Auge, das Vergleichsauge, wurde Verdünnungsmittel ohne Versuchsverbindung getropft. Nach Beendigung des Augentropfens wurde der Augeninnendruck der Kaninchen mit Zeitverzögerung gemessen.

Auf der Grundlage der Meßergebnisse wurden die Augeninnendruckwerte der Vergleichsaugen und der Versuchsaugen auf der Ordinatenachse als Augeninnendruckwert und der Abszissenachse als Zeit nach dem Augentropfen aufgetragen. Die Fläche des von der Kurve der Vergleichsaugen und der der Versuchsaugen umgebenen Bereichs wurde gemessen, und die Werte der entsprechenden Testsubstanzen wurden im Verhältnis zu einem Wert von 1 für 0,5% Timololmaleat bestimmt.

Auf diese Weise wurden Kennziffern für die Augeninnendruckabsenkung der Versuchsverbindungen festgelegt.

Versuchsverbindung Nummer	Augentropfenkonzentration (%)	augeninnendruckabsenkende Wirksamkeit
1	0,2	4,09
2	0,5	1,31
3	0,05	2,50
4	0,1	1,21
5	1,0	0,67

**Versuchsbeispiel 4****Toxizität in der Ratte**

Es wurden F344-Rattenmännchen, jeweils fünf in der Gruppe, verwendet. Die Verbindung 2 wurde in 0,5% CMC-Lösung aufgeschwemmt, und die Suspension wurde in einem Verhältnis von 0,5 ml pro 100 g Körpergewicht der Ratte oral verabreicht. Die Verabreichung erfolgte jeden Tag um 9 Uhr über 4 Tage. 24 Stunden nach der letzten Verabreichung wurde die Ratte mit Äther anästhesiert, und Blut und Organe wurden enukleiert, gewogen und zur pathologischen Untersuchung zur Verfügung gestellt.

Die pathologische Untersuchung offenbarte keine signifikante Wirkung im Ergebnis der Verabreichung von Verbindung 2.

Die Toxizitätswerte waren folgende:

Dosis (mg/kg)	125	250	500
Letalität	0/5	0/5	1/5

Die Ergebnisse zeigen, daß die Verbindung 2 bei der für eine Therapie geeigneten Dosis keine Toxizität hat.

Die erfindungsgemäßen augendrucksenkenden Mittel haben somit eine gute, den Augeninnendruck absenkende Wirksamkeit sowie eine sehr niedrige Toxizität und sind als therapeutische Mittel zur Behandlung von Glaucoma und/oder Augendruckerhöhung geeignet.

Die erfindungsgemäße Verbindung (I) wird vorzugsweise in einer Dosierungsform verabreicht, die eine ophthalmologische Zusammensetzung zur topischen Verabreichung für die Augen wie eine Lösung, Suspension, ein Gel, eine Salbe oder ein festes Einführungsmittel ist. Diese Zusammensetzungen können im typischen Fall 0,001 bis 10%, vorzugsweise 0,01 bis 5% der erfindungsgemäßen Verbindung enthalten. Obwohl die erfindungsgemäße Verbindung als das alleinige Pharmazeutikum verwendet werden kann, kann ein  $\beta$ -Blockierungsmittel wie Timololmaleat oder Pilocarpin, welches ein Parasympathikusstimulans ist, ebenfalls eingebaut werden.

Das die aktive Verbindung enthaltende pharmazeutische Präparat kann zweckmäßig durch Mischen mit einer für die ophthalmologische Verwendung geeigneten nichttoxischen anorganischen oder organischen Trägersubstanz hergestellt werden. Typische pharmazeutisch zulässige Trägersubstanzen sind beispielsweise Wasser, ein Gemisch aus einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und Wasser wie C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanol oder Aralkanol und Wasser, Pflanzenöl, Polyalkylenglycol, Gelee mit Petroleum als Grundbestandteil, Ethylcellulose, Ethyloleat, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Isopropylmyristat und andere praktisch verfügbare, zulässige Trägerstoffe. Das pharmazeutische Präparat kann ebenfalls nichttoxische Hilfsstoffe wie Emulgatoren, Präservative, Feuchthaltemittel, Füllmittel usw. einschließlich beispielsweise von Polyethylenglycol 200, 300, 400 oder 600, Carbowachs 1000, 1500, 4000, 6000 oder 10000, einer quaternären Ammoniumverbindung, die eine Niedrigtemperatursterilisierbarkeit hat und nichttoxisch in der Anwendung ist, eines antibakteriellen Mittels wie Phenylquecksilbersalz, Thymerosal, Methyl oder Propylparaben, Benzylalkohol, Phenylethanol, einem oder mehreren Puffermittelkomponenten wie Natriumchlorid, Natriumborat und Natriumacetat, Gluconsäurepuffermittel und Sorbitanmonolaurat, Triethanolamin, Polyoxyethylensorbitanmonopalmitat, Dioctylnatriumsulfosuccinat, Monothioglycerol, Thiosorbitol, Ethylendiamintetraessigsäure und andere Hilfsstoffe enthalten.

Darüber hinaus können geeignete Trägersubstanzen für die Ophthalmologie als erfindungsgemäßes Trägermedium verwendet werden, z. B. herkömmliche Phosphatpufferträgersubstanzsysteme, isotonische Boratträgersubstanzen, isotonische Natriumchloridträgersubstanzen, isotonische Natriumboratträgersubstanzen und andere Trägerstoffe.

Das pharmazeutische Präparat kann in Form eines festen Einführungsmittels, das nach der Verabreichung des Medikaments in einem im wesentlichen kompletten Zustand verbleibt, oder als ein bioersetzbare Einführungsmittel hergestellt werden, das in Tränen löslich ist oder durch andere Methoden zersetzt wird.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann allgemein in einer Menge von 0,001 bis 50 mg, vorzugsweise 0,01 bis 20 mg pro kg Körpergewicht angewendet werden. In Abhängigkeit von der erforderlichen Tagesdosis kann die Verabreichung entweder einmalig oder mehrmalig erfolgen, auch ist eine Einheitsverabreichung anwendbar.

Nachfolgend ist die Erfindung durch Bezugnahme auf Herstellungsbeispiele für die Herstellung von Augentropfen genauer beschrieben.

**Herstellungsbeispiel 1**

Verbindung 1	0,2 g
Dinatriumphosphat	0,716 g
Mononatriumphosphat	0,728 g
Natriumchlorid	0,4 g
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,026 g
Propyl-p-hydroxybenzoat	0,014 g
sterilisiertes reines Wasser	qu. s.
Salzsäure	qu. s.
Gesamtmenge	100 ml

Die Bestandteile wurden aufgelöst, um eine Augentropfenlösung auf herkömmliche Weise herzustellen.

**Herstellungsbeispiel 2**

Verbindung 2	0,5 g
Dinatriumphosphat	0,5 g
Mononatriumphosphat	1,1 g
Natriumchlorid	0,3 g
Benzethoniumchlorid	0,01 g
sterilisiertes reines Wasser	qu. s.
Salzsäure	qu. s.
Gesamtmenge	<u>100 ml</u>

Die Bestandteile wurden aufgelöst, um eine Augentropfenlösung auf herkömmliche Weise herzustellen.

**Herstellungsbeispiel 3**

Verbindung 5	1,0 g
Dinatriumphosphat	0,4 g
Mononatriumphosphat	1,0 g
Natriumchlorid	0,69 g
10% Benzalkoniumchloridlösung	100 ml
sterilisiertes reines Wasser	qu. s.
Salzsäure	qu. s.
Gesamtmenge	<u>100 ml</u>

Die Bestandteile wurden aufgelöst, um eine Augentropfenlösung auf herkömmliche Weise herzustellen.