

RL



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 881.101

Classif. Internat.: C07D/A61K

Mis en lecture le: 02-05-1980

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 11 janvier 19780 à 15 h. 15**au greffe du Gouvernement provincial d'Anvers;***ARRÊTE :**

**Article 1.** — Il est délivré à la Sté dite : OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED,

9 Kandatsuka-sacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo-To (Japon),

repr. par Mr. M. Bockstael à Anvers,

un brevet d'invention pour : Compositions pour le traitement du glaucome,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées au Japon le 30 janvier 1979, n° 10108/1979 et le 4 juin 1979, n° 70361/1979

**Article 2.** — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 31 janvier 19780

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPÊTEUR

**MEMOIRE DESCRIPTIF**

déposé à l'appui d'une demande de

**BREVET BELGE**

formulée par

Société dite : OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED.

pour

"Compositions pour le traitement du glaucome"

comme

**BREVET D'INVENTION**

Priorité des deux demandes de brevet déposées au Japon, respectivement le 30 janvier 1979 sous le n°10108/1979, et le 4 juin 1979 sous le n°70361/1979, toutes deux au nom de la Société susdite.

La présente invention concerne des compositions pour le traitement du glaucome.

Le glaucome est fondamentalement attribuable à un accroissement soutenu ou répété de la pression intra-oculaire et il est la cause de troubles fonctionnels et autres troubles organiques de l'oeil. Pour le traitement de cette maladie, on estime qu'il est urgent de réduire la pression intra-oculaire accrue à son niveau normal afin de maintenir la fonction visuelle convenable (Masakichi Mikami et Kazuo Iwata, "Glaucoma", "Kanehara Shuppan Co., Ltd.", 1968).

Jusqu'à présent, comme composés actifs utilisés dans des compositions de traitement du glaucome, on connaît des alcaloïdes tels que la pilocarpine, la carbacholine, etc., de même que des inhibiteurs de cholinestérase tels que l'ésérine, la néostigmine, le démécarium, des composés organiques de phosphore, par exemple, l'isofluorophate (fluorophosphate de diisopropyle) et l'iodure d'échothiopate, etc.

Un objet de la présente invention est de fournir de nouvelles compositions pour le traitement du glaucome, ces compositions comprenant des composés rentrant dans une catégorie totalement différente de celle des composés actifs connus mentionnés ci-dessus.

Un autre objet de l'invention est de fournir des compositions utiles pour le traitement du glaucome dans lesquelles on incorpore un composé spécifique de ce type et qui ont une faible toxicité, mais sont efficaces pour réduire la pression intra-oculaire.

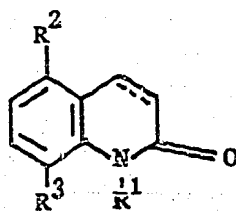
Un autre objet de l'invention est de fournir des compositions pour le traitement du glaucome, compositions dans lesquelles on incorpore un composé spécifique de ce type comme composant actif et qui sont particulièrement bien appro-

priées pour être utilisées sous forme de solutions ophtalmiques.

Un autre objet encore de l'invention est de fournir un procédé pour le traitement du glaucome avec un composé spécifique du type mentionné ci-dessus.

Ces différents objets de la présente invention, ainsi que d'autres apparaîtront à la lecture de la description ci-après.

La présente invention fournit une composition pour le traitement du glaucome, cette composition étant caractérisée en ce qu'elle contient une quantité pharmacologiquement efficace d'un dérivé de carbostyryle répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle  $R^1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe alcényle inférieur,

$R^2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe

$\text{OH}$   
 $-\text{OCH}_2\overset{1}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{NHR}^4$  dans lequel  $R^4$  représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle inférieur substitué par un groupe phényle avec ou sans substituant alcoxy inférieur sur le noyau phényle,

$R^3$  représente un groupe  $-\text{OCH}_2\overset{1}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{NHR}^4$  dans lequel  $R^4$  a la signification définie ci-dessus lorsque  $R^2$  est un atome d'hydrogène ou  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe uréido, un groupe alcynyl inférieur-oxy, un groupe alcoxy inférieur

comportant un substituant alcanoylé inférieur, un groupe alcanoyl inférieur-amino ou un groupe alcénylé inférieur-oxy lorsque R<sup>2</sup> est un groupe  $\text{-OCH}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{NHR}^4$ , tandis que la liaison carbone-carbone entre la position 3 et la position 4 du squelette de carbostyryle est une liaison simple ou une liaison double, ou encore une quantité pharmacologiquement efficace d'un sel d'addition d'acide pharmacologiquement acceptable de ce dérivé.

La présente invention est basée sur la découverte selon laquelle les composés répondant à la formule (I) ci-dessus et appartenant à une catégorie totalement différente de celle des composants efficaces des compositions connues pour le traitement du glaucome, agissent efficacement pour réduire la pression intra-oculaire en tant qu'agents de traitement du glaucome, ces composés ayant, par ailleurs, une faible toxicité, tandis qu'ils peuvent être utilisés dans des conditions de sécurité en n'exerçant guère d'effets secondaires.

Des composés de formule (I) sont décrits, par exemple, dans les demandes de brevets publiées en République Fédérale d'Allemagne DOS 2.302.027 et 2.711.719, ainsi que dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3.953.456, 4.081.447 et 4.147.869 ; de même, on peut aisément préparer ces composés par les procédés décrits dans ces publications, par exemple, en faisant réagir de l'épichlorhydrine avec un dérivé approprié d'hydroxycarbostyryle et en faisant réagir une amine appropriée avec le composé 2,3-époxy-propoxy ou le composé 3-chloro-2-hydroxy-propoxy obtenu ou encore avec un mélange de ces composés. Dans les publications précitées, il est stipulé que la série de composés répondant à la formule (I) sont efficaces en tant qu'agents pour le traitement de l'arythmie et de l'angine de poitrine, ainsi que comme médica-

ments hypotenseurs, mais il n'y est nullement fait mention de leur activité concernant la réduction de la pression intra-oculaire, non plus que de la possibilité d'utiliser ces composés comme agents de traitement du glaucome.

Les groupes alkyle inférieurs contenus dans les composés de formule (I) sont des groupes alkyle à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 4 atomes de carbone ; parmi ces groupes, il y a, par exemple, le groupe méthyle, le groupe éthyle, le groupe propyle, le groupe isopropyle, le groupe butyle, le groupe tert-butyle, etc.

Les groupes alcényle inférieurs sont des groupes alcényle à chaîne droite ou ramifiée contenant 2 à 4 atomes de carbone et ils englobent, par exemple, le groupe vinyle, le groupe allyle, le groupe crotyle, le groupe 1-méthylallyle, etc.

Les groupes cycloalkyle sont ceux contenant 3 à 8 atomes de carbone et ils englobent le groupe cyclopropyle, le groupe cyclopentyle, le groupe cyclohexyle, le groupe cyclooctyle, etc.

Les groupes alkyle inférieurs substitués par un groupe phényle avec ou sans substituant alcoxy inférieur sur le noyau phényle sont ceux comprenant un groupe alkylène à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 4 atomes de carbone et un groupe phényle relié au groupe alkylène et comportant ou non, sur le noyau phényle, 1 à 3 groupes alcoxy à chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 4 atomes de carbone. Parmi ces groupes alkyle inférieurs, il y a, par exemple, le groupe benzyle, le groupe  $\alpha$ -phénéthyle, le groupe  $\beta$ -phénéthyle, le groupe 4-phénylbutyle, le groupe 1,1-diméthyl-2-phényléthyle, le groupe  $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthyle, le groupe 4-méthoxybenzyle, le groupe  $\beta$ -3,4,5-triméthoxyphénéthyle, etc.

Les groupes alcynyl inférieur-oxy sont ceux contenant 2 à 4 atomes de carbone et ils englobent le groupe éthynyloxy, le groupe propynyloxy, le groupe butynyloxy, le groupe 2-méthylpropynyloxy, etc.

Les groupes alcoxy inférieurs comportant un substituant alcanoylé inférieur sont ceux contenant 1 à 4 atomes de carbone et un substituant alcanoylé contenant 2 à 5 atomes de carbone. Parmi ces groupes alcoxy inférieurs, il y a, par exemple, le groupe méthylcarbonylméthoxy, le groupe 2-méthylcarbonyléthoxy, le groupe 2-éthylcarbonyléthoxy, le groupe 3-méthylcarbonylpropoxy, le groupe 4-méthylcarbonylbutoxy, le groupe éthylcarbonylméthoxy, le groupe butylcarbonylméthoxy, le groupe 4-butylcarbonylbutoxy, etc.

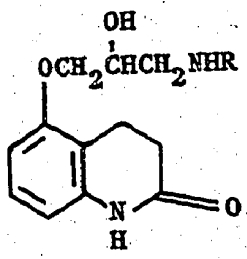
Les groupes alcanoyl inférieur-amino sont des groupes alcanoylamino à chaîne droite ou à chaîne ramifiée contenant 1 à 4 atomes de carbone, par exemple, le groupe formylamino, le groupe acétylamino, le groupe propionylamino, le groupe butyrylamino, etc.

Les groupes alcényl inférieur-oxy sont des groupes alcényloxy à chaîne droite ou ramifiée contenant 2 à 4 atomes de carbone, par exemple, le groupe vinyloxy, le groupe allyloxy, le groupe crotyloxy, le groupe 1-méthylallyloxy, etc.

Les sels d'addition d'acide des dérivés de carbostyryle de formule (I) sont ceux habituellement acceptables du point de vue pharmacologique. Parmi les sels utiles, il y a, par exemple, les sels d'acides inorganiques ou organiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide bromhydrique, l'acide oxalique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide citrique, l'acide tartrique, etc.



Parmi les composés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables utiles comme composants actifs des compositions de la présente invention pour le traitement du glaucome, sont particulièrement préférés, ceux répondant à la formule (I) dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>3</sup> représentent chacun un atome d'hydrogène, tandis que R<sup>2</sup> représente un groupe  $\text{-OCH}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{NHR}^4$  dans lequel R<sup>4</sup> représente un groupe alkyle inférieur, tandis que la liaison carbone-carbone entre la position 3 et la position 4 du squelette de carbostyryle est une liaison simple. Ces composés préférés répondent à la formule (I-a) :



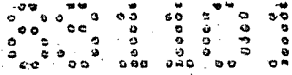
(I-a)

dans laquelle R représente un groupe alkyle inférieur.

Parmi d'autres composés préférés, il y a ceux répondant à la formule (I-a) dans laquelle la liaison carbone-carbone entre la position 3 et la position 4 du squelette de carbostyryle est une liaison double.

On donnera ci-après des exemples spécifiques de composés répondant à la formule (I) et utiles comme composants actifs des compositions de la présente invention pour le traitement du glaucome :

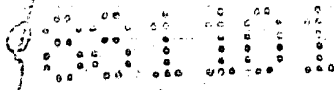
- le 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- le 5-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- le 5-(2-hydroxy-3-éthylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- le 5-[2-hydroxy-3-(β-3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,



- 1e 8-méthylcarbonylméthoxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-hydroxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 5-(2-hydroxy-3-benzylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 1-éthyl-5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-uréido-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-uréido-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-propynyloxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-propynyloxy-5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-uréido-5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-propynyloxy-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-butyryloxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,



- 1e 8-hydroxy-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-hydroxy-5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-méthylcarbonylméthoxy-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-méthylcarbonylméthoxy-5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-éthylcarbonylméthoxy-5-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-(4-butylcarbonylbutoxy)-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 5-(2-hydroxy-3-cyclooctylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-méthylcarbonylméthoxy-5-[2-hydroxy-3-(4-phénylbutylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-propynyloxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4,5-triméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-uréido-5-[2-hydroxy-3-(4-méthoxybenzylamino)]-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 1-méthyl-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 1-butyl-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 1-méthyl-8-méthylcarbonylméthoxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 1-méthyl-8-hydroxy-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-acétylamino-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,



- 1e 8-propionylamino-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-allyloxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 1-allyl-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 1-crotyl-5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 1-allyl-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 1-allyl-8-méthylcarbonylméthoxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-allyloxy-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 8-crotyloxy-5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle,
- 1e 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxycarbostyryle,
- 1e 5-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxycarbostyryle,
- 1e 5-(2-hydroxy-3-éthylamino)propoxycarbostyryle,
- 1e 8-méthylcarbonylméthoxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxycarbostyryle,
- 1e 5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxycarbostyryle,
- 1e 5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]-propoxycarbostyryle,
- 1e 1-méthyl-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxycarbostyryle,
- 1e 8-hydroxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]-propoxycarbostyryle,
- 1e 8-uréido-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]-propoxycarbostyryle,

- 11 -
- le 8-propynyloxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxycarbo-  
styryle,
  - le 8-hydroxy-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxycarbo-  
styryle,
  - le 8-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)propoxycarbo-  
styryle,
  - le 8-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-  
carbo-  
styryle,
  - le 8-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxycarbo-  
styryle.

Farmi les composés ci-dessus, le 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbo-  
styryle et le 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxycarbo-  
styryle sont de  
loin préférés.

Les compositions de traitement du glaucome  
suivant la présente invention peuvent être formulées sous  
forme de préparations appropriées pour l'administration,  
habituellement en mélangeant un dérivé de formule (I) ou un  
de ses sels d'addition d'acide avec un diluant ou un exci-  
pient approprié pour préparations ophtalmiques. Ces compo-  
sitions peuvent être sous forme de diverses préparations  
habituelles. Elles sont habituellement adaptées pour  
l'administration topique, par exemple, sous forme de solutions  
ou d'onguents ophtalmiques, etc. Ces compositions peuvent  
également être préparées sous forme de comprimés, de granulés,  
de solutions pour injections, etc., en vue d'une administra-  
tion générale. Il est de loin préférable d'administrer ces  
compositions sous forme de solutions ophtalmiques.

Bien que le dosage des compositions de la  
présente invention ne soit pas particulièrement limité,  
elles sont habituellement administrées en une dose quoti-  
dienne se situant entre environ 0,01 et environ 5 mg, de  
préférence, entre environ 0,01 et environ 1 mg et, mieux

00101

encore, entre environ 0,01 et environ 0,5 mg pour un adulte (ces quantités étant calculées sur le composant actif des compositions). De préférence, on administre les compositions en deux à trois doses quotidiennes divisées. Quoique variable suivant la forme de préparation, la quantité du composant actif contenu dans les compositions se situe, de préférence, entre environ 0,1 et environ 70% en poids. De préférence, la quantité se situe entre environ 0,1 et environ 2% en poids lorsque les compositions sont utilisées pour l'administration topique, par exemple, sous forme de solutions ophtalmiques.

Les compositions de la présente invention peuvent être préparées de la manière habituelle en utilisant le dérivé de carbostyryle de formule (I) ou un de ses sels d'addition d'acide comme composant actif, en mélangeant ce dernier avec un excipient approprié et, au besoin, en formulant le mélange sous la forme désirée. Lorsqu'elles sont formulées sous forme de solutions ou d'onguents ophtalmiques ou encore sous forme de solutions pour injections, les compositions sont, en outre, stérilisées. Les excipients et les diluants appropriés sont choisis pour être utilisés suivant la forme des compositions. Parmi les excipients utiles pour la préparation d'onguents ophtalmiques, il y a, par exemple, les excipients émulsionnables, les excipients hydrosolubles et les excipients pouvant être mis en suspension. Parmi les excipients spécifiques de ce type, il y a la vaseline blanche, la lanoline hydratée purifiée, la paraffine liquide, etc. Parmi les diluants spécifiques pour la préparation de solutions ophtalmiques, il y a l'eau distillée stérile.



SECRET

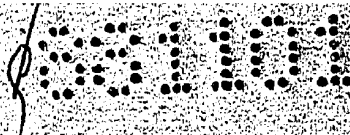
De préférence, lorsqu'elles sont sous forme de solutions ophtalmiques, les compositions de la présente invention doivent être rendues isotoniques avec les larmes. A cet effet, on peut ajouter du sel ordinaire ou analogues aux compositions ainsi qu'on le désire. Il est souhaitable de régler le pH des solutions ophtalmiques entre environ 5,5 et environ 8,5, de préférence, entre environ 6,5 et environ 7,5.

Les compositions ainsi préparées de la présente invention pour le traitement du glaucome sont administrées aux patients par différents procédés suivant la forme des préparations. Les solutions ophtalmiques sont appliquées goutte à goutte à l'oeil à partir d'un récipient approprié ou elles sont pulvérisées sur l'oeil au moyen d'un applicateur. De même, les onguents ophtalmiques sont appliqués à l'oeil. Les comprimés et les granulés sont administrés par voie orale, tandis que les solutions pour injections sont administrées par voie sous-cutanée, par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse. L'effet thérapeutique désiré peut être obtenu dans l'un ou l'autre de ces cas.

L'invention sera décrite ci-après plus en détail en se référant à des exemples de préparation et à un essai d'efficacité médicale ; il est cependant entendu que l'invention n'y est nullement limitée.

Exemple de préparation 1

Chlorhydrate de 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle	10 mg
Chlorure de benzéthonium	0,1 mg
Chlorure de sodium	3 mg
Dihydrogénophosphate de sodium	5 mg
Hydrogénophosphate disodique.12H <sub>2</sub> O	11,8 mg
Eau distillée	quantité appropriée
<hr/> Total	1 ml.



On dissout les ingrédients dans de l'eau distillée, on filtre la solution avec un papier-filtre approprié et on la stérilise pour formuler une composition de traitement du glaucome suivant la présente invention sous forme d'une solution ophtalmique.

Exemple de préparation 2

Chlorhydrate de 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxycarbostryle	10 mg
Chlorure de benzéthonium	0,1 mg
Chlorure de sodium	3 mg
Dihydrogénophosphate de sodium	5 mg
Hydrogénophosphate disodique.12H <sub>2</sub> O	11,8 mg
Eau distillée	quantité appropriée
<hr/>	
Total	1 ml.

De la même manière que dans l'exemple de préparation 1, on prépare une solution ophtalmique pour le traitement du glaucome à partir des ingrédients ci-dessus conformément à l'invention.

Exemple de préparation 3

Oxalate de 8-méthylcarbonylméthoxy-5-[2-hydroxy-3-(β-3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostryle	20 mg
Chlorure de benzéthonium	0,1 mg
Chlorure de sodium	3 mg
Dihydrogénophosphate de sodium	5 mg
Hydrogénophosphate disodique.12H <sub>2</sub> O	11,8 mg
Eau distillée	quantité appropriée
<hr/>	
Total	1 ml.

De la même manière que dans l'exemple de préparation 1, on prépare une solution ophtalmique pour le traitement du glaucome à partir des ingrédients ci-dessus conformément à la présente invention.

Exemple de préparation 4

Chlorhydrate de 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)- propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle	10 mg
Solution à 10% de chlorure de benzalkonium	1 $\mu$ l
Chlorure de sodium	6,9 mg
<del>Dihydrogénophosphate de sodium</del>	0,4 mg
Hydrogénophosphate disodique. $12H_2O$	1,0 mg
Eau distillée	quantité appropriée
<hr/>	
Total	1 ml.

De la même manière que dans l'exemple de préparation 1, on prépare une solution ophtalmique pour le traitement du glaucome à partir des ingrédients ci-dessus conformément à la présente invention.

Exemple de préparation 5

Chlorhydrate de 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)- propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle	20 mg
Solution à 10% de chlorure de benzalkonium	1 $\mu$ l
Chlorure de sodium	5,0 mg
Dihydrogénophosphate de sodium	0,4 mg
Hydrogénophosphate disodique. $12H_2O$	1,0 mg
Eau distillée	quantité appropriée
<hr/>	
Total	1 ml.

De la même manière que dans l'exemple de préparation 1, on prépare une solution ophtalmique pour le traitement du glaucome à partir des ingrédients ci-dessus conformément à la présente invention.

Essai d'efficacité 1

On instille deux gouttes de la solution ophtalmique obtenue dans l'exemple de préparation 1 dans l'oeil de trois patients atteints de glaucome. On mesure la pression intra-oculaire entre 10 et 11 heures du matin, avant l'instillation, ainsi qu'un et deux jours après l'instillation au moyen d'un tonomètre à aplatissement de Goldmann.

Les résultats sont repris dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1

Patient		Pression intra-oculaire (mm de Hg)		
		Avant l'instillation	1 jour plus tard	2 jours plus tard
A	Oeil gauche	42	16	16
	Oeil droit	26	18	14
B	Oeil gauche	28	20	16
	Oeil droit	28	19	15
C	Oeil gauche	28	18	13
	Oeil droit	15	12	12

Patient A ... Instillation dans l'oeil gauche atteint de glaucome secondaire.

Patient B ... Instillation dans les deux yeux atteints d'un glaucome à angle ouvert.

Patient C ... Instillation dans l'oeil gauche soupçonné de présenter un glaucome et atteint de conjonctivite, ainsi que de cataracte primaire.

Le tableau 1 révèle que la composition de la présente invention exerce une haute activité pour réduire la pression intra-oculaire et qu'elle est efficace pour le traitement du glaucome. Une observation de l'oeil du patient après l'essai n'indique aucune anomalie due à ce dernier.

Essai d'efficacité 2

On instille deux gouttes de la solution ophthalmique obtenue dans l'exemple de préparation 2 dans l'oeil de trois patients atteints de glaucome. De la même manière que dans l'essai d'efficacité 1, on mesure la pression intra-oculaire avant l'instillation, ainsi que 1, 4 et 24 heures après l'instillation. Le tableau 2 donne les résultats obtenus.

- 18 -

Tableau 2

Patient		Pression intra-oculaire (mm de Hg)			
		Avant l'instillation	1 heure plus tard	4 heures plus tard	24 heures plus tard
D	Oeil gauche	27	16	18	21
	Oeil droit	28	18	18	21
E	Oeil gauche	41	38	23	17
	Oeil droit	25	20	20	18
F	Oeil gauche	25	22	20	22
	Oeil droit	22	21	19	17

Patient D ... Instillation dans les deux yeux atteints de glaucome simple.

Patient E ... Instillation dans l'oeil gauche atteint de glaucome secondaire.

Patient F ... Instillation dans l'oeil gauche atteint de glaucome simple.

Tout comme le tableau 1, le tableau 2 révèle également que la composition pour le traitement du glaucome suivant la présente invention exerce un effet thérapeutique remarquable. Lorsqu'on les observe après l'essai, on constate que les yeux des patients ne présentent aucune anomalie due à l'instillation de la composition.

Essai d'efficacité 3

Procédé

Comme animaux expérimentaux, on utilise des lapins mâles de la famille Albinos de Nouvelle-Zélande pesant 1,8 à 2,5 kg. On mesure la pression intra-oculaire au

- 219 -

moyen d'un toncomètre pneumatique d'Alton sans anesthésie locale et en maintenant les animaux dans une cage cylindrique. On dissout le composé d'essai dans une solution physiologique de NaCl jusqu'à une concentration de 1% (en poids/volume) et on règle la solution obtenue à un pH de 6,5 à 7 avec une solution aqueuse de NaOH 0,01N. On instille cette solution dans un des yeux de l'animal en une quantité précise de 100 µl au moyen d'une micro-seringue après avoir mesuré la pression intra-oculaire de l'oeil. On maintient la paupière fermée pendant une minute après l'instillation afin d'empêcher la solution de s'échapper.

On détermine l'efficacité du composé d'essai en mesurant la pression intra-oculaire 30 minutes et une heure après l'instillation et en comparant les mesures avec la pression mesurée avant l'instillation. On soumet un groupe témoin à un essai analogue avec une quantité de 100 µl de sérum physiologique ne contenant pas le composé d'essai. Le tableau 3 reprend les résultats obtenus.

#### Composés d'essai

Composé A : chlorhydrate de 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.

Composé B : chlorhydrate de 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxy-carbostyryle.

Composé C : Oxalate de 8-méthylcarbonylméthoxy-5-[2-hydroxy-3-(β-3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.

Composé D : chlorhydrate de 8-hydroxy-5-[2-hydroxy-3-(β-3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.

- Composé E : maléate de 5-(2-hydroxy-3-éthylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.
- Composé F : chlorhydrate de 5-(2-hydroxy-3-benzylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.
- Composé G : chlorhydrate de 5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.
- Composé H : chlorhydrate de 1-éthyl-5-(2-hydroxy-3-cyclohexylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.
- Composé I : chlorhydrate de 8-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.
- Composé J : chlorhydrate de 8-uréido-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.
- Composé K : oxalate de 8-propynyloxy-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.
- Composé L : chlorhydrate de 8-acétylamino-5-[2-hydroxy-3-( $\beta$ -3,4-diméthoxyphénéthylamino)]propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.
- Composé M : chlorhydrate de 8-allyloxy-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.
- Composé N : chlorhydrate de 1-allyl-5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle.

Tableau 3

Composé d'essai	Animal n°	Pression intra-oculaire (mm de Hg)		
		Ayant l'instillation	30 minutes après l'instillation	1 heure après l'instillation
A	1	23	20	20
	2	22	17	18
	3	18	16	15
	4	19	16	16
	5	20	17	18
	Moyenne	20,4	17,2	17,4
B	1	18	16	16
	2	18	18	17
	Moyenne	18,0	17,0	16,5
C	1	20	18	17
	2	21	16	18
	Moyenne	20,5	17,0	17,0
D	1	18	17	13
	2	18	17	15
	Moyenne	18,0	17,0	14,0
E	1	20	19	18
	2	18	17	16
	Moyenne	19,0	18,0	17,0
F	1	20	19	19
	2	19	18	18
	Moyenne	19,5	18,5	18,5
G	1	17	16	16
	2	19	17	17
	Moyenne	18,0	16,5	16,5

Tableau 3 (suite)

Composé d'essai	Animal n°	Pression intra-oculaire (mm de Hg)		
		Avant l'instillation	30 minutes après l'instillation	1 heure après l'instillation
H	1	18	16	16
	2	18	15	15
	Moyenne	18,0	15,5	15,5
I	1	18	17	16
	2	19	16	17
	Moyenne	18,5	16,5	16,5
J	1	20	17	16
	2	19	18	18
	Moyenne	19,5	17,5	17,0
K	1	20	19	18
	2	19	18	18
	Moyenne	19,5	18,5	18,0
L	1	20	18	17
	2	19	18	18
	Moyenne	19,5	18,0	17,5
M	1	20	19	18
	2	21	19	18
	Moyenne	20,5	19,0	18,0
N	1	19	18	17
	2	18	17	16
	Moyenne	18,5	17,5	16,5
Sérum physiologique (témoin)	1	21	21	21
	2	17	17	18
	Moyenne	19	19	19,5

Le tableau 3 révèle que les composés actifs soumis à l'essai (composés A à N) exercent, sur des lapins normaux, des effets à peu près semblables en ce qui concerne la réduction de la pression intra-oculaire. Ces résultats, de même que les résultats d'essais précédents indiquent que les composés de la présente invention sont hautement efficaces pour la guérison du glaucome.

Essai de toxicité aiguë

Afin de déterminer la toxicité aiguë des composés actifs utiles pour les compositions de traitement du glaucome suivant la présente invention, on administre ces composés par voie intraveineuse à des souris. Le tableau 4 donne les valeurs DL<sub>50</sub> (doses létales à 50%) déterminées.

Tableau 4

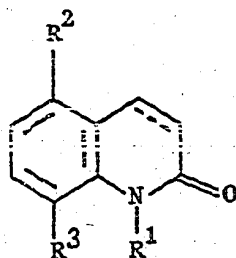
<u>Essai n°</u>	<u>Composé</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
1	A	54,4
2	B	44,6
3	C	1.260*
4	I	81,6
5	J	143

\* Valeur déterminée par l'administration orale du composé C à des rats mâles.

On soumet également d'autres composés actifs de la présente invention à des essais de détermination de la toxicité aiguë de la même manière que celle décrite ci-dessus, c'est-à-dire en les administrant par voie intraveineuse à des souris. Aucune des valeurs DL<sub>50</sub> déterminées n'est inférieure à environ 40 mg/kg.

REVENDICATIONS

1. Composition pour le traitement du glaucome, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmacologiquement efficace d'au moins un composé choisi parmi des dérivés de carbostyryle répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe alcényle inférieur, R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{-OCH}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{NHR}^4$  dans lequel R<sup>4</sup> représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cycloalkyle ou un groupe alkyle inférieur substitué par un groupe phényle avec ou sans substituant alcoxy inférieur sur le noyau phényle, R<sup>3</sup> représente un groupe  $\text{-OCH}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{NHR}^4$  dans lequel R<sup>4</sup> a la signification définie ci-dessus lorsque R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe uréido, un groupe alcynyl inférieur-oxy, un groupe alcoxy inférieur comportant un substituant alcanoyl inférieur, un groupe alcanoyl inférieur-amino ou un groupe alcényloinférieur-oxy lorsque R<sup>2</sup> est un groupe  $\text{-OCH}_2\overset{\text{OH}}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{NHR}^4$ , tandis que la liaison carbone-carbone entre la position 3 et la position 4 du squelette de carbostyryle est une liaison simple ou une liaison double, de même que les sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables de ces dérivés.

2. Composition pour le traitement du glaucome suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmacologiquement efficace d'au moins un composé choisi parmi les dérivés de carbostyryle de for-

mule (I) dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>3</sup> représentent chacun un atome d'hydrogène, R<sup>2</sup> représente un groupe -OCH<sub>2</sub>-C(OH)(R)CH<sub>2</sub>-NER dans lequel R est un groupe alkyle inférieur, tandis que la liaison carbone-carbone entre la position 3 et la position 4 du squelette de carbostyryle est une liaison simple, de même que les sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables de ces dérivés.

3. Composition pour le traitement du glaucome suivant la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmacologiquement efficace d'au moins un composé choisi parmi le 5-(2-hydroxy-3-tert-butylamino)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryle et ses sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables.

4. Composition pour le traitement du glaucome suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est sous forme d'une solution ophtalmique.

5. Composition pour le traitement du glaucome suivant la revendication 4, caractérisée en ce que la quantité pharmacologiquement efficace est comprise entre environ 0,1 et environ 2% en poids.

6. Procédé pour le traitement du glaucome, caractérisé en ce qu'on administre une composition suivant la revendication 1 à un patient atteint de glaucome.

7. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce qu'on administre une composition suivant la revendication 2 à un patient atteint de glaucome.

8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'on administre une composition suivant la revendication 3 à un patient atteint de glaucome.

9. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé en ce qu'on instille la composition dans l'œil du patient.

10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'on instille la composition en une dose comprise entre environ 0,01 et environ 5 mg par jour (calculé sur le composé) pour un adulte.

11. Procédé suivant la revendication 10, caractérisé en ce qu'on instille la composition en une dose comprise entre environ 0,01 et environ 0,5 mg par jour (calculé sur le composé) pour un adulte.

12. Compositions pour le traitement du glaucome, substantiellement telles que décrites précédemment.

p.pon de: Sociétés dite: OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY,  
LIMITED,  
Anvers, le 11 janvier 1980.

p.pon de: Bureau des Brevets et des Marques  
M.F.J. Bockstael.

