

OK



PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-17219

21 EXPEDIENTE No

54 TÍTULO AGONISTA A-2 NO SEDANTE 1-(2,3-DIMETIL-FENIL)-ETIL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZOL-2-TIONA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/4164, A61P1/00, 4/00, C07D233/

71 SOLICITANTE ALLERGAN INC

DOMICILIO 2525 Dupont Drive, Irvine, California, U.S.A

74 APODERADO JERONIMO CASTILLO BONILLA

22 BOGOTÁ, D C ,

fotocopia de...

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación: 06017219 00000000
Fecha (AMB): 2006-02-21 17:11:27
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 113

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

12-04-2006

①

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre ALLERGAN, INC

Dirección 2525 Dupont Drive, Irvine,
California, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio estadounidense
Lugar de Constitución California

Teléfono
E mail

Fax

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre JERONIMO CASTILLO BONILLA

Dirección Calle 93A No. 14-17, Ofc 311
Bogotá, D.C

Teléfono 92363493 Fax 2182351
E-mail info@jcastillopineda.com

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79462057 TP104167

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre CHOW, Ken

Dirección 20 Tidal Surf, Newport Coast, California,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio estadounidense

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2004/027134

Fecha Agosto 30, 2004

Publicación Internacional No W02005/034946 A1

Fecha Abril 21, 2005

⑥

Título (54) AGONISTA A-2 NO SEDANTE 1-(2,3-DIMETIL-FENIL) - ETIL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZOL-2-TIONA

⑦

Clasificación Internacional (51) A61U31/464, A61P1/00, 9/00, G07D 233/84

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

12/09/2003

15/07/2004

(31) Número de Solicitud

60/502.562

10/891 953

⑨

Comprobante de pago No. 436

Fecha 2006-02-21

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

Continuación Inventores

Nombre	HEIDELBAUGH Todd M
Dirección	18886 Mt. Castile Circle Fountain Valley California Estados Unidos de América
Nacionalidad	estadounidense
Nombre	DONELLO John E
Dirección	34041 Pequeto Drive Dana point California Estados Unidos de América
Nacionalidad	estadounidense
Nombre	GIL Daniel W
Dirección	2541 Point Del Mar Corona del Mar California Estados Unidos de America

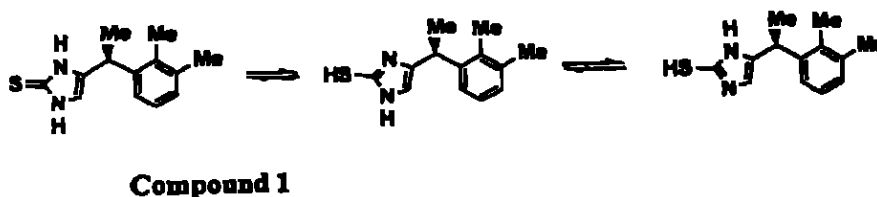
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: **Publicación Internacional WO 2005/034946 A1**

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

JERONIMO CASTILLO BONILLA

FIRMA

C C

79462057

T P

104167

Instrucciones para la presentación de los anexos ver reverso de esta página

4

LAW OFFICES
PEDRO CASTILLO PINEDA &
ASSOCIATES
P O BOX 48362
Bogotá, Colombia / South America

IMPORTANT NOTE
The lodging of this GENERAL POWER with the Patent Office obviates the need of presenting special powers with each individual trade mark application.

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

	Poder General	General Power of Attorney
1 Applicant s name	(1)	ALLERGAN, INC /
2 Applicant s address	domiciliado en (2)	1 domiciled in (2) 2525 Dupont Drive / Irvine, CA 92612 USA
3 Date	nombra al Dr JERONIMO CASTILLO hereby appoint, JERONMO CASTILLO BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA BONILLA and/or XIMENA BONILLA PEREIRA, y/o Dr ALVARO CASTILLO PEREIRA, and/or ALVARO CASTILLO GRAU GRAU Calle 93A N° 14-17 Oficina 311 en Calle 93A N° 14-17 Office 311 en Bogotá Bogotá, Colombia, como sus representantes con Colombia, as our representatives with special poder especial, amplio y suficiente, para recabar de ample and sufficient power to obtain from the las oficinas y autoridades Colombianas, offices and Colombian authorities, administrative, administrativas, judiciales o de policía, en primera o judicial and police, in first or in second instance. segunda instancia, la obtención de Patentes de Privileged Patents of invention, Registration of Invencción, Registro de Marcas, de Modelos y de Trade Marks of Models and Industrial Drawings Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y of Commercial Names and ensigns Commercial Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones slogans and Origin Denominations as well as de Origen, lo mismo que traspasos, extensiones, assignments, extensions, renewals changes of renovaciones, cambios de nombre, registro de name, registration of license of exploitation and of licencias de explotación y registro de licencias de license of use referred to said actions. uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Cancellation Actions against trademark Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para Registrations who are empowered to take before dar ante dichas autoridades todos los pasos said authorities all of the necessary steps for the necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, purposes indicated, to file applications to formular descripciones, enmiendas, protestas, formulate descriptions corrections protests, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la declarations appeals, and claims, apply for aplicación de medidas cautelares solicitar la precautionary measures apply for the nullity of nulidad de Patentes de Invencción, modelos de Patent Inventions Utility Models Industrial utilidad, diseños industriales, así como la de Designs as well as for Trademark Registrations registros de marcas ante la autoridad nacional before the competent national authority to accept competente, aceptar en nuestro nombre y on our behalf and representation the assignment of representación la Cesión de derechos de invención rights of inventions and titles of invention that y de patente de invención que se nos haga por may be done to us by any person, to pay all taxes. cualquier persona, abonar todos los impuestos, quotas and payments prescribed by law to receive cuotas y pagos determinados por la ley recibir all the documents and proceeds giving the todos los documentos y valores dando el descargo respective acquittance or receipt, to fulfill any respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, other requisites to desist and take in fact any other desistir y tomar en fin todas las medidas que measures that may be deemed conducive to the creyeren conducentes al resguardo de nuestros safeguard of our interests, and in case that intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o oppositions and/or observations are presented to observaciones para que intervengan como intervene as complainant and defendant, with all demandantes o como demandados, con todas las necessary legal faculties as well as to file demás facultades necesarias así como iniciar jurisdictional processes related to disloyal y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competition. This power of attorney includes the competencia desleal Este poder comprende faculties to receive, desist, compromise, transact además las facultades de recibir desistir substitute it in all or in part, to revoke transigir comprometer sustituir revocar substitutions to conciliate, to receive notifications sustituciones, conciliar recibir notificaciones and to appoint extra judicial or judicial attorneys y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. Dado y firmado en (3)	
4 Applicant s signature		
		Given and signed in (3) Irvine, California April 12, 2005 4)Signature (s)  Martin A Voet Assistant Secretary

OFICINAS DE ABOGADOS

PEDRO CASTILLO PINEDA & ASOCIADOS

Bogota, Colombia / Sur América

NOTA IMPORTANTE

Al registrar este PODER GENERAL en la Oficina de Patentes no se necesita presentar poderes especiales con cada solicitud de marca registrada

PARA PATENTES MARCAS REGISTRADAS EN

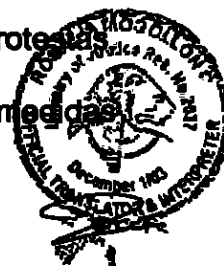
COLOMBIA

Poder General

1 Nombre del Solicitante (1) ALLERGAN INC

2 Dirección del solicitante (2) 2525 Dupont Drive Irvine CA 92612 USA

Nombra al Dr JERONIMO CASTILLO BONILLA y/o Dra XIMENA BONILLA PEREIRA, y/o Dr ALVARO CASTILLO GRAU Calle 93A No 14-17 Oficina 311 en Bogota Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas administrativas judiciales o de policia en primera o segunda instancia la obtención de Patentes de Invención Registro de Marcas de Modelos y de Dibujos Industriales de Nombres Comerciales y Enseñas Lemas Comerciales y Denominaciones de Origen lo mismo que traspasos extensiones renovaciones cambios de nombre registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones cancelación de Registros de marca a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado elevar solicitudes formular descripciones enmiendas protestas declaraciones apelaciones y reclamos solicitar la aplicación de medidas



cautelares solicitar la nulidad de Patentes de Invención modelos de utilidad diseños industriales así como la de registros de marcas ante la autoridad nacional competente, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo llenar cualesquiera otros requisitos desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o observaciones para que intervengan como demandantes o como demandados con todas las demás facultades necesanas así como iniciar y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competencia desleal Este poder comprende además las facultades de recibir desistir transigir comprometer sustituir revocar sustituciones conciliar recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales

Dado y firmado en (3) Irvine California – Abril 12 de 2005

(Firmado)

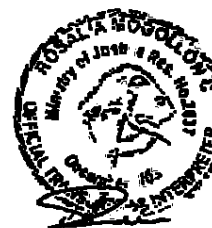
Martin A Voet

Secretano Encargado

NOTA DEL TRADUCTOR

YO ROSALÍA MOGOLLÓN C. TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL PARA LOS IDIOMAS ESPAÑOL – INGLÉS – ESPAÑOL, AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA MEDIANTE RESOLUCIÓN # 2037 DE DICIEMBRE 1 DE 2003 CONFIRMO POR MEDIO DE LA PRESENTE, QUE LA ANTERIOR TRADUCCIÓN CORRESPONDE CABALMENTE AL ORIGINAL ESCRITO EN INGLÉS

MI DIRECCIÓN CRA 15 # 99 13 OFICINA 306 TEL. 2188209-2766303 BOGOTÁ – COLOMBIA



7

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

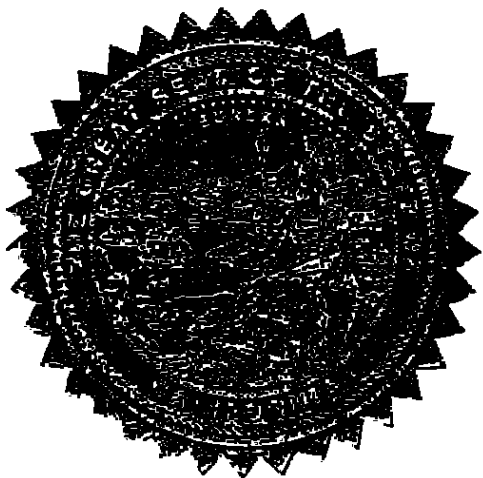
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country United States of America
This public document
- 2 has been signed by TAMARA J HALLEN
- 3 acting in the capacity of Notary Public State of California
- 4 bears the seal/stamp of TAMARA J HALLEN Notary Public
State of California

CERTIFIED

- 5 At Sacramento California
- 6 the 21st day of April 2005
- 7 by Deputy Secretary of State State of California
- 8 No 236021
- 9 Seal/Stamp

10 Signature



BRUCE McPHERSON
Secretary of State



Estado de California

Secretaria de Estado

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País Estados Unidos de América

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2 Ha sido firmado por TAMARA J HALLEN
3 Actuando en calidad de NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE CALIFORNIA
4 Lleva el sello/estampilla de TAMARA J HALLEN, Notario Publico

Certificado

3 En Sacramento, California
4 El 21 de Abril de 2005
5 Por Secretario Encargado del Estado, Estado de California
6 No 236021

7 Sello /Estampilla 10 Firma (Firmado)
BRUCE McPHERSON
Secretano de Estado

NOTA DEL TRADUCTOR
YO ROSALÍA MOGOLLÓN C. TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL PARA LOS IDIOMAS
ESPAÑOL – INGLÉS – ESPAÑOL, AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA
MEDIANTE RESOLUCIÓN # 2037 DE DICIEMBRE 1 DE 2003 CONFIRMO POR MEDIO DE LA
PRESENTE QUE LA ANTERIOR TRADUCCIÓN CORRESPONDE CABALMENTE AL ORIGINAL
ESCRITO EN INGLÉS
MI DIRECCIÓN CRA 15 # 99 13 OFICINA 306 TEL 2188209-2766303 BOGOTÁ – COLOMBIA



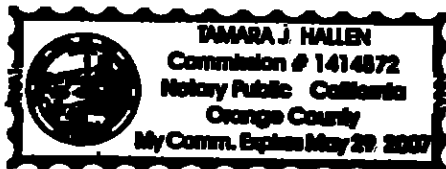
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California }
County of Orange } ss

On April 12, 2005 before me Tamara J. Hallen, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., Jane Doe, Notary Public)

personally appeared Martin A. Voet
Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies) and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s) or the entity upon behalf of which the person(s) acted executed the instrument

WITNESS my hand and official seal

Tamara J. Hallen
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: General Power of Attorney - Colombia

Document Date: April 12, 2005 Number of Pages: 1

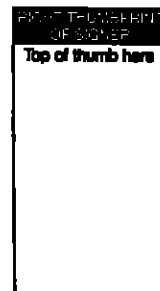
Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Martin A. Voet

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s) Assistant Secretary
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other _____

Signer is Representing: Allergan, Inc



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

358029
Rosalia Rogollón

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -2 P 2 21

nos
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

**RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES OTORGADO EN
CALIFORNIA**

Estado de California

} s s

Condado Orange

A los 12 de Abril de 2005 ante mí Tamara J. Hallen, Notaria Publica compareció
Martin A. Voet

☒ A quien conozco personalmente y sé que es la persona cuyo nombre aparece
suscrito en el instrumento adjunto y reconocio ante mí haber otorgado dicho
instrumento en virtud de su capacidad legal Mediante su firma autonzó el
presente instrumento en nombre propio o en nombre de la entidad en cuya
representación está actuando

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco mi sello oficial

(Firma)

NOTARIO PUBLICO

OPCIONAL

*Aunque la información que aparece a continuación no es exigida por la ley puede
ser valiosa para las personas que se basen en este documento y puede ayudar
para que no sea utilizado o anexado de manera fraudulenta a un documento
distinto*

Descripción de Documento Adjunto

Nombre y tipo de documento Poder general – Colombia

Fecha del documento 12 de Abril de 2005 No de hojas 1

Signatario distinto al mencionado anteriormente Ninguno



Capacidad legal del signatario

Nombre del signatario Martin A. Voet

☐ Funcionario corporativo – cargo Secretario encargado

el signatario representa a Allergan, Inc.

TAMARA J. HALLEN

Licencia # 141467

Notario Publico – California

Condado de Orange

Mi licencia vence el 29 de mayo de 2007



PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente	
Solicitud internacional N°	
Fecha de presentación internacional	
Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"	
Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea) (como máximo, 12 caracteres)	

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCION
AGONISTA A2 NO SEDANTE

Recuadro N° II SOLICITANTE ☐ Esta persona también es inventor.	
Nombre y dirección. (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) ALLERGAN, INC 2525 Dupont Drive Irvine, Ca 92612 Estados Unidos de América	N° de teléfono (714) 246-4920
	N° de fax (714) 246-4249
	N° de teleimpresora NO
	N° de registro del solicitante en la Oficina 36510
Estado de nacionalidad (nombre del Estado) ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Estado de domicilio (nombre del Estado) ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Esta persona es solicitante para ☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)	
Nombre y dirección. (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) CHOW, Ken 20 Tidal Surt Newport Coast, Ca 92657 Estados Unidos de América	Esta persona es ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
	Estado de nacionalidad (nombre del Estado) Estados Unidos de América
Estado de domicilio (nombre del Estado) Estados Unidos de América	
Esta persona es solicitante para ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.

Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como: ☒ mandatario ☐ representante común	
Nombre y dirección. (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.) FISHER, Carlos A, BARAN, Robert J, DONOVAN Stephen; JOHNSON, Brent A, STATHAKIS, Dean G VOET, Martin A. c/o Allergan, Inc 2525 Dupont Drive Irvine, Ca 92612 Estados Unidos de América	N° de teléfono (714) 246-4920
	N° de fax (714) 2464299
	N° de teleimpresora Ninguno
	N° de registro del mandatario en la Oficina 36 510
☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombra/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.	

Hoja N

Continuación del recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES) <i>Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en el portfolio.</i>	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) HEIDELBAUGH, Todd M. 18886 Mt. Castile Circle Fountain Valley CA 92708 Estados Unidos de América	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): Estados Unidos de América	Estado de domicilio (nombre del Estado): Estados Unidos de América
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) DONELLO, John E 34041 Pequito Drive Dana Point, CA 92629 Estados Unidos de América	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): Estados Unidos de América	Estado de domicilio (nombre del Estado): Estados Unidos de América
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) GIL, Daniel W 2541 Point Del Mar Corona del Mar, CA-92625 Estados Unidos de América	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): Estados Unidos de América	Estado de domicilio (nombre del Estado): Estados Unidos de América
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) 	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☐ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado):	Estado de domicilio (nombre del Estado):
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en otra hoja de continuación	

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN IDIOMA DE PRESENTACIÓN		
La presente solicitud internacional contiene:		La presente solicitud internacional va acompañada del(los) siguiente(s) documento(s) (marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento).
Número de documentos		
a) el siguiente número de hojas en papel		1 ☐ hoja de cálculo de tasas
petitorio (incluidas las hojas de declaración) 4		2 ☐ poder separado original
descripción (excluidas las listas de secuencias y los cuadros conexos) 43		3 ☐ poder general original
reivindicaciones 2		4 ☐ copia del poder general, número de referencia, en su caso:
resumen 1		5 ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma
dibujos 2		6 ☐ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos.
Número subtotal de hojas 52 0		7 ☐ traducción de la solicitud internacional al (idioma)
Listas de secuencias		8 ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico
Cuadros conexos		9 ☐ listas de secuencias en formato legible por ordenador (indicar el tipo y el número de soportes)
(para ambas enumeraciones, número total de hojas si éstas han sido presentadas en papel, con independencia de que también se presentaran en formato legible por ordenador ver c) abajo)		i) ☐ copia presentada para la búsqueda internacional, según la Regla 13ter sólo (y no como parte de la solicitud internacional)
Número total de hojas 52 0		ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b(i) o c(i) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional según la Regla 13ter
b) ☐ sólo en formato legible por ordenador (según la Instrucción 801.a.i):		iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia o copias respecto de las listas de secuencias mencionadas en la columna de la izquierda
i) ☐ listas de secuencias		10 ☐ cuadros conexos, en formato legible por ordenador, a las listas de secuencias (indicar el tipo y el número de soportes)
ii) ☐ cuadros conexos		i) ☐ copias presentadas para la búsqueda internacional según la Instrucción 802.b-querter) sólo (y no como parte de la solicitud internacional)
c) ☐ asimismo en formato legible por ordenador (según la Instrucción 801.a.ii):		ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b(ii) o c(ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional, según la Instrucción 802.b-querter)
i) ☐ listas de secuencias		iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia o copias respecto de los cuadros mencionados en la columna de la izquierda
ii) ☐ cuadros conexos		11 ☐ otros (especificarse):
Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R u otros) que contengan las:		
i) ☐ listas de secuencias		
ii) ☐ cuadros conexos.		
(las copias adicionales se deben indicar en los puntos 9 ii) y/o 10 ii) de la columna de la derecha)		
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen. 1		Idioma de presentación de la solicitud internacional INELES

Recuadro N° X FIRMA DEL SOLICITANTE DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN	
Junto cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (¡ la calidad no es óbice al leer el petitorio).	

Para uso de la Oficina receptora únicamente	
1 Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional	2 Dibujos. ☐ recibidos. ☐ no recibidos.
3 Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior pero dentro de plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional.	
4 Fecha de recepción, dentro de plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 11.2) del PCT.	
5 Administración encargada de la búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA /	6 ☐ Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda.

Para uso de la Oficina Internacional únicamente
Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
21 de Abril de 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/034946 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes
A61P 1/00 9/00 C07D 233/84

A61K 31/4184,

(74) Agente FISHER, Carlos A. c/o Allergan Inc.
2525 Dupont Drive Irvine CA 92612 (US)

(21) No. Solicitud Internacional PCT/US2004/027134

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NA NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

(22) Fecha de Presentación Internacional
20 de agosto de 2004 (20.08.2004)

(25) Idioma de Presentación inglés

(26) Idioma de Publicación inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad
80/502 562 1/2 de septiembre de 2003 (12.09.2003) US
10/891 953 15 de julio de 2004 (15.07.2004) US

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW) Eursiática (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) Europea (AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR) OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG)

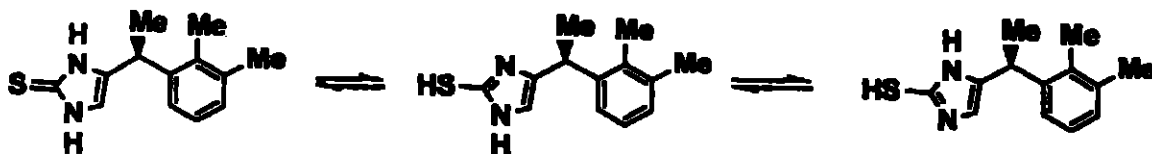
(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US) ALLERGAN INC [US/US] 2525 Dupont Drive Irvine CA 92612 (US)

(72) Inventores o
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): CHOW Ken [US/US] 20 Tidal Surf Newport Coast, CA 92657 (US) HEIDELBAUGH Todd M [US/US] 18888 Mt Castile Circle Fountain Valley, CA 92708 (US) DONELLO John E [US/US] 34041 Pequito Drive Dana Point, CA 92629 (US) GIL Daniel W [US/US] 2541 Point Del Mar Corona Del Mar CA 92625 (US)

Publicado:
— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT

(54) Título: AGONISTA A-2 NO SEDANTE 1-(2 3-DIMETIL FENIL)-ETIL 1 3-DIHIDRO-IMIDAZOL-2 TIONA



Compuesto 1

(57) Extracto La presente invención provee un agonista selectivo α -2A/ α -1A, que incluye un compuesto representado por Estructura 1 ó su sal farmacéuticamente aceptable éster amida, estereoisómero o mezcla racémica. La presente invención ofrece además una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista selectivo α -2A/ α -1A, que incluye un compuesto representado por Estructura 1 ó o su sal farmacéuticamente aceptable éster amida, estereoisómero o mezcla racémica.

WO 2005/034946 A1

AGONISTA A-2 NO SEDANTE 1-(2,3-DIMETIL-FENIL)-ETIL-1,3-DIHIDRO-IMIDAZOL-2-TIONA

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de prioridad bajo 35 USC § 119 (e) a la solicitud de patente provisional 60/502, 562, presentada el 12 de septiembre, 2003, que por la presente se incorpora aqui por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere generalmente a la medicina molecular y, mas particularmente, a agonistas α -2 adrenergicos que son altamente selectivos para el receptor α -2A adrenergico, comparados con el receptor α -1A adrenérgico.

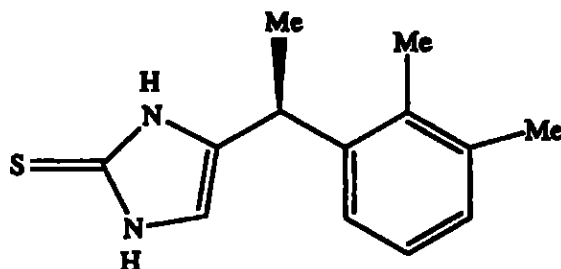
INFORMACIÓN DE ANTECEDENTES

Una variedad de enfermedades pueden estar mediadas, al menos en parte, por el sistema nervioso simpatico, incluidas una variedad de dolencias asociadas con estres. Enfermedades reforzadas por el sistema nervioso simpático ("*sympathetically-enhanced conditions*") incluyen, sin limitacion, hipersensibilidad sensitiva tal como hipersensibilidad asociada con fibromialgia o cefalea tal como jaqueca, enfermedades gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable y dispepsia, afecciones cutaneas tales como psoriasis, trastornos cardiovasculares, taquicardias, trastornos de vasoconstriccion periferica, incluido el Síndrome de Raynaud, y esclerodermia, crisis de angustia, trastornos metabolicos tales como diabetes tipo II, resistencia a la insulina y obesidad, trastornos de la contraccion de los musculos, incluidos trastornos de contracción de los musculos del esqueleto, trastornos de la contraccion de los músculos lisos, espasticidad y trastornos de la contraccion de los musculos, asociados con cefalea tipo tension, trastornos del comportamiento tales como, pero no limitados a, bulimia y farmacodependencia, y disfuncion sexual.

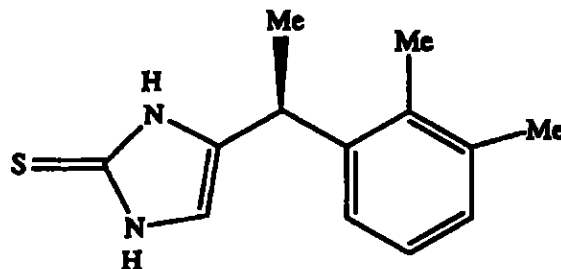
Aunque los agonistas α -2 adrenergicos han demostrado ser promisorios en tratar sintomas de afecciones reforzadas por el sistema nervioso simpatico, el uso de estos agonistas α -2 adrenergicos puede ser insatisfactorio debido a los efectos sedantes concomitantes. Este mismo problema limita el tratamiento efectivo, con agonistas α -2 adrenérgicos, de otras enfermedades, incluidas dolencias neuronales, trastornos oculares y dolor cronico. Por lo tanto, existe una necesidad de agonistas α -2 adrenergicos no sedantes, efectivos, novedosos para uso como medicamentos. La presente invencion satisface esta necesidad y brinda asimismo ventajas relacionadas.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención provee un agonista selectivo α -2A/ α -1A que incluye un compuesto representado por



o su sal farmacéuticamente aceptable, ester, amida, estereoisomero o mezcla racémica. La presente invencion ofrece ademas una composicion farmacéutica que contiene un excipiente farmaceutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista selectivo α -2A/ α -1A que incluye un compuesto representado por



(ESTRUCTURA 1) o su sal farmacéuticamente aceptable, ester, amida,

estereoisomero o mezcla racémica

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1 muestra Compuesto 1 {(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazol-2-iona) de (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazol

Figura 2 muestra que Compuesto 1 es superior a brimonidina en su capacidad de aliviar hipersensibilidad táctil inducida por sulprostona en la ausencia de sedación. Los efectos sedantes y anti-hipersensitivos, con grado de respuesta a la dosis, de cuatro agonistas α -2 se compararon en modelos de hipersensibilidad táctil inducida por sulprostona y actividad locomotora. Panel izquierdo superior IP Brimonidina. Panel derecho superior IP Dexmedetomidina. Panel izquierdo inferior Compuesto 1 oral. Panel derecho inferior IP Compuesto 2. Se calcularon el puntaje de sensibilidad total media y el error estandar de la media (véase línea gruesa y símbolos gruesos, eje izquierdo). La actividad locomotora relativa a los animales tratados con excipiente se expresó como porcentaje, y la sedación porcentual se calculó como 100% menos la actividad locomotora porcentual (véase línea punteada y símbolos abiertos, eje derecho).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los receptores adrenérgicos median las respuestas fisiológicas a las catecolaminas, norepinefrina y epinefrina, y son miembros de la superfamilia de receptores G acoplados a proteína (GPCR) que tienen siete dominios de transmembrana. Estos receptores, que se dividen farmacológicamente en tipos de receptores α -1, α -2 y β -adrenérgicos, se encuentran involucrados en diversas funciones fisiológicas, incluidas funciones del sistema cardiovascular y nervioso central. Los receptores α -adrenérgicos median funciones excitadoras e inhibitoras. Los receptores α -1 adrenérgicos son receptores post-sinápticos típicamente excitadores que, por lo general, median respuestas en el órgano efector, mientras que los

receptores α -2 adrenérgicos se localizan postsinápticamente, así como presinápticamente, donde inhiben la liberación de neurotransmisores. En la actualidad los agonistas de receptores α -2 adrenérgicos se usan clínicamente en el tratamiento de hipertensión, glaucoma, espasticidad y trastorno de falta de atención, en la supresión de abstinencia de opiáceos, como auxiliares a la anestesia general y en el tratamiento del dolor producido por el cáncer.

Los receptores α -2 adrenérgicos se clasifican actualmente en tres subtipos basados en su caracterización farmacológica y molecular: α -2A/D (α -2A en humano y α -2D en rata); α -2B; y α -2C (Bylund y colaboradores, Pharmacol. Rev. 46:121-136 (1994); y Hein y Kobilka, Neuropharmacol. 34:357-366 (1995)). Los subtipos α -2A y α -2B pueden regular la contracción arterial en algunos lechos vasculares, y los subtipos α -2A y α -2C median la retro-inhibición de la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas. El subtipo α -2A media asimismo muchos de los efectos centrales de los agonistas α -2 adrenérgicos (Calzada y Artiñano, Pharmacol. Res. 44: 195-208 (2001); Hein y colaboradores, Ann. NY Acad. Science 881:265-271 (1999); y Ruffolo (Ed.), α -Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology S. Karger Publisher's Inc. Farmington, CT (1991)).

Como se divulga aquí, varios agonistas α -2 se analizaron con respecto a la selectividad funcional α -2A/ α -1A usando análisis a base de células *in vitro*. El Ejemplo I divulga la preparación del agonista α -2 adrenérgico $\{(+)\text{-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona de (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazol}$ (véase, además, Figura 1). Como se muestra en Tabla 1, este agonista α -2 adrenérgico, denotado Compuesto 1, fue altamente selectivo α -2A/ α -1A, como se evidenció por el nivel indetectable de actividad α -1A observada para este compuesto en un análisis funcional a base de células (véase, también Ejemplo II). En contraste, la dexmedetomidina fue menos selectiva para α -

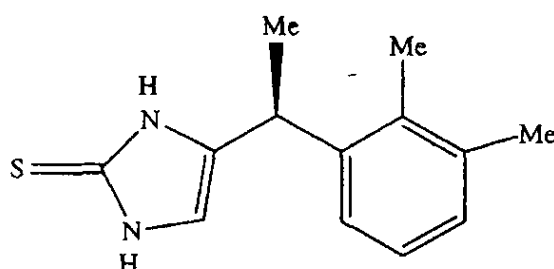
2A/ α -1A que la brimonidina (vease Tabla 1) Estos resultados indican que Compuesto 1 es altamente selectivo la activación del receptor α -2A comparado con el receptor α -1A

Tabla 1		
Eficacia relativa α -1A e índices de potencia α -1A/ α -2A de varios agonistas α -2		
Compuesto	Efic rel * α -1A	Índice de potencia α -1A/ α -2A
Brimonidina	0.2	744
Dexmedetomidina	0.5	539
Compuesto 1	NA	---
Compuesto 2	0.8	980
*Eficacia relativa al agonista total de referencia, fenilefrina.		
NA = no activo		

Como se divulga adicionalmente aquí en Ejemplo II, la selectividad funcional α -2A/ α -1A, exhibida en análisis a base de células *in vitro*, se correlacionó inversamente con actividad sedante *in vivo* con la dosis terapéutica. Como se revela en Figura 2, el agonista α -2 que fue más altamente selectivo la función α -2A/ α -1A *in vitro* exhibió igualmente la máxima separación entre la dosis terapéutica, que alivio la sensibilidad táctil inducida por la sulprostona, y la dosis resultante en una sedación significativa. En particular, Compuesto 1, administrado oralmente con una dosis de 1 μ g/kg, produjo una reducción del 50% en la sensibilización (línea gruesa, eje izquierdo), con menos del 30% de sedación (diamante abierto, eje derecho) con dosis 100 veces e, incluso, 1 000 veces mayores que la dosis terapéuticamente efectiva de 1 μ g/kg (vease Figura 2, panel izquierdo inferior). Esta separación entre dosis terapéuticamente efectiva y sedante fue mayor que la observada para cualquier otro agonista α -2 analizado. Estos resultados indican que la selectividad del receptor α -2A/ α -1A adrenérgico de agonistas α -2, definida usando análisis a base de células *in vitro*, se correlaciona inversamente con la actividad sedante con dosis

terapéuticas *in vivo*, luego de la dosificación sistémica u otra dosificación periférica. Estos resultados indican además que agonistas α -2 particularmente útiles, con amplia separación entre dosis terapéuticamente efectivas y sedantes, son aquellos que exhiben selectividad funcional de receptores α -2A/ α -1A adrenérgicos.

Basados en estos descubrimientos, la presente invención provee un agonista selectivo α -2A/ α -1A que incluye un compuesto representado por



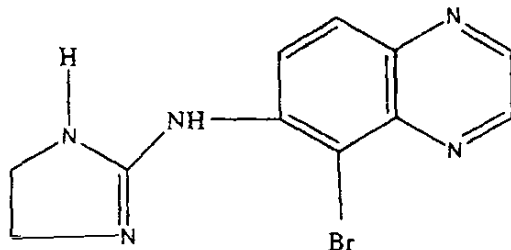
(ESTRUCTURA 1) o su sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, estereoisómero o mezcla racémica. Un agonista selectivo de la invención puede tener, por ejemplo, una eficacia α -1A menor que la de brimonidina o un índice de potencia α -1A/ α -2A mayor que el de brimonidina. En una incorporación, un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención incluye un compuesto representado por FÓRMULA 1.

Un "agonista selectivo α -2A/ α -1A" de la invención puede caracterizarse, en parte, por (1) tener más del 25% de eficacia relativa a brimonidina en uno o más receptores α -2 adrenérgicos, incluidos el receptor α -2A adrenérgico, y (2) poseer además una eficacia α -1A menor que la de brimonidina o un índice de potencia α -1A/ α -2A mayor que el de brimonidina. En incorporaciones particulares, un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención tiene un índice EC_{50} α -1A/ α -2A que es por lo menos dos veces mayor que el índice EC_{50} α -1A/ α -2A de la brimonidina, o un índice EC_{50} α -1A/ α -2A que es por lo menos cinco, diez, veinte, treinta, cuarenta, cincuenta, sesenta, setenta, ochenta, noventa o 100 que el índice EC_{50} α -1A/ α -2A de brimonidina. Se entiende q la actividad agonista α -2A, un agonista selectivo α -2A/ α -1A de

puede tener, de manera opcional, actividad agonista o antagonista en uno o más receptores adrenérgicos adicionales u otros receptores, a condición de que el agonista selectivo satisfaga los criterios expuestos más arriba con respecto a la selectividad α -2A/ α -1A.

La eficacia, también conocida como actividad intrínseca, es una medida de la activación máxima de receptor lograda por un agente. Para los efectos de determinar la selectividad α -2A/ α -1A, la eficacia se determina preferiblemente usando cualquier análisis funcional que no amplifique significativamente la respuesta del receptor. La eficacia puede representarse como un índice o porcentaje del efecto máximo del agente al efecto máximo de un agonista estándar para cada subtipo de receptor. La brimonidina (UK14304) se usa generalmente como el agonista estándar para los receptores α -2A, α -2B y α -2C y se usa aquí como el estándar donde se define la eficacia relativa de un receptor α -2. La fenilefrina es un agonista estándar aceptado para los receptores α -1A, α -1B y α -1D y se usa aquí como el estándar donde se define la eficacia relativa de un receptor α -1.

Al caracterizar funcionalmente un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención, la eficacia α -1A ó el índice de potencias α -1A/ α -2A, o ambos, se comparan con la/los de brimonidina. Tal como se emplea aquí, el término "brimonidina" significa un compuesto que tiene la siguiente fórmula



o su derivado farmacéuticamente aceptable. El término brimonidina comprende, sin limitación, 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina D-tartrato (1:1), Alphagan™ y UK14304. La brimonidina, y sus derivados

farmacéuticamente aceptables, pueden adquirirse de fuentes comerciales o prepararse por métodos rutinarios, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No 6,323,204

Cualquiera de una variedad de análisis son útiles para determinar la selectividad funcional α -2A/ α -1A. Como ejemplos no limitantes, la potencia, actividad o EC_{50} en un receptor α -2A pueden determinarse analizándolas con respecto a la inhibición de actividad de adenilato ciclasa. Mas aun, la inhibición de la actividad adenilato ciclasa puede analizarse, sin limitación, en células PC12 que expresan en forma estable un receptor α -2A, tal como un receptor α -2A humano. Como ejemplos adicionales no limitantes, la potencia, actividad o EC_{50} en un receptor α -1A pueden determinarse analizándolas con respecto a calcio intracelular. El calcio intracelular puede analizarse, sin limitación, en células HEK293 que expresan en forma estable un receptor α -1A, tal como el receptor α -1A bovino.

Por consiguiente, se entiende que la selectividad funcional α -2A/ α -1A puede caracterizarse usando cualquiera de una variedad de análisis funcionales rutinarios, por ejemplo, análisis a base de células *in vitro* que miden la respuesta de un agente proximal a la activación del receptor. Análisis útiles incluyen, sin limitación, análisis *in vitro* tales como análisis de AMP cíclico o análisis de incorporación de GTP γ S para valorar la función proximal a la activación del receptor α -2 (Shimizu y colaboradores, J Neurochem 16 1609-1619 (1969), Jasper y colaboradores, Biochem Pharmacol 55 1035-1043 (1998), y análisis de calcio intracelular tales como los análisis FLIPR y detección de pulsaciones de calcio por fluo-3, para valorar la función proximal a la activación del receptor α -1 (Sullivan y colaboradores, Methods Mol Biol 114 125-133 (1999), Kao y colaboradores, J Biol Chem 264 8179-8184 (1989)). Mas adelante, en Ejemplo II, se divulgan aquí análisis de selectividad α -2A, basados en la inhibición de la acumulación de cAMP inducida por forskolina en células

PC12, que expresan en forma estable un receptor α -2A, y aumentos en calcio intracelular en células HEK293, que expresan en forma estable un receptor α -1A. Análisis adicionales útiles incluyen, sin limitación, análisis de inositol fosfato, tales como análisis de proximidad por escintilación (Brandish y colaboradores, Anal Biochem 313 311-318 (2003)), análisis para secuestro GPCR de β -arrestina, tales como análisis de transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia ("*bioluminescence resonance energy transfer assays*") (Bertrand y colaboradores, J Receptor Signal Transduc. Res 22 533-541 (2002)), y análisis de microfisiometría por citosensor (Neve y colaboradores, J Biol Chem 267 25748-25753 (1992)). Estos y otros análisis adicionales para la función proximal de receptor α -2 y α -1 son rutinarios y bien conocidos en el arte.

Como otro ejemplo no limitante, un análisis GTP γ S es un análisis útil para determinar la selectividad funcional α -2A/ α -1A. Los receptores α -2 adrenérgicos median la incorporación de guanosina 5'-O-(gamma-tio) trifosfato ([^{35} S]GTP γ S) en proteínas G en membranas aisladas por intercambio catalizado por receptor de [^{35} S]GTP γ S para GDP. Un análisis basado en la incorporación de [^{35} S]GTP γ S puede realizarse esencialmente como se describe en Jasper y colaboradores, *mas arriba* 1998. En pocas palabras, células confluyentes, tratadas con un agente a valorarse, se recogen de placas de cultivo de tejido en solución salina tamponada con fosfato antes de centrifugar a 300 x g durante cinco minutos a 4°C. El sedimento celular se re-suspende en tampón de lisis frío (5 mM Tris/HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 0.1 mM PMSF, pH 7.5) usando un Disruptor Polytron (ajuste #6, cinco segundos), y se centrifuga a 34 000 x g durante 15 minutos a 4°C antes de re-suspenderse en tampón de lisis frío y centrifugarse otra vez, como ya se indicó. Luego del segundo paso de lavado, alícuotas de la preparación de membrana se ponen en un tampón de membrana (50 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, y 0.1 mM PMSF, pH 7.4) y se congelan a -70°C hasta cuando se usen en el análisis de fijación.

La incorporacion de GTP γ S se valora usando [^{35} S]GTP γ S con una actividad especifica de 1250 Ci/mmol. Aliquotas de membrana congeladas se descongelan y diluyen en tampón de incubacion (50 mM Tris/HCl, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 1 mM propranolol, 2 mM GDP, pH 7.4) y se incuban con radio-ligando con una concentracion final de 0.3 nM a 25°C durante 60 minutos. Luego de la incubacion las muestras se pasan a traves de filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B, pre-tratadas con 0.5% de albumina sérica bovina) en un cosechador de 96 pocillos y se lavan rápidamente cuatro veces con cuatro ml de tampón de lavado helado (50 mM Tris/HCl, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, pH 7.5).

Luego de secarse en un horno, los filtros se transfieren a ampollas de escintilación que contienen cinco ml de combinado de escintilación Ready Protein® de Beckman, para conteo. Seguidamente se determinan la EC₅₀ y el efecto máximo (eficacia) para el receptor α -2A.

Se entiende que analisis utiles se realizan por lo general usando células que expresan naturalmente niveles significativos de solo un subtipo de receptor α -adrenérgico unico, o usando celulas transfectadas que expresan niveles significativos de solo un subtipo de receptor α -adrenérgico recombinante unico. Como un ejemplo no limitante, el receptor adrenérgico puede ser un receptor humano o su homologo, que tiene una farmacologia similar. Como se divulga aquí, la selectividad α -2A/ α -1A se determina preferiblemente con analisis proximales de receptor, es decir, aquellos en los cuales la respuesta del receptor es amplificada o no amplificada solo en forma mínima, o aquellos en los cuales se analiza una señal rapida. En vista de lo anterior, un experto en el arte preferirá usar análisis distintos a los análisis de Tecnologia de Amplificación y Selección de Receptor (RSAT) y analisis similares, en los cuales el agonismo pleno y el agonismo parcial no están bien diferenciados.

Una sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida, estereoisomero o

mezcla racémica de Compuesto 1 pueden prepararse por métodos rutinarios. El agonista selectivo α -2A/ α -1A, indicado por la Estructura 1, es meramente ejemplar de una variedad de sales, ésteres, amidas, etc., de este compuesto, que pueden prepararse fácilmente por un experto en el arte en una manera similar a la divulgada aquí, usando métodos bien conocidos de síntesis química, incluidos métodos similares a los ejemplificados aquí (véase Ejemplo I).

Un experto en el arte entiende que, aparte del esquema sintético mostrado en Ejemplo I, puede usarse una variedad de rutas para preparar, por ejemplo, el sistema de anillo imidazol de Compuesto 1. Tales síntesis son bien conocidas en el arte, como se describe, por ejemplo, en Grimmett, "Imidazol and Benzimidazol Synthesis," Ross Academic Press (1997). Mas aun, rutas alternativas para producir imidazol-2-*tionas* a partir de imidazoles pueden utilizarse igualmente en preparar el agonista selectivo de Compuesto 1. Como un ejemplo no limitante, el sistema de anillo imidazol-2-*tiona* puede prepararse de un anillo imidazol, protegiendo selectivamente el N1 nitrogeno por un grupo tritilo, seguido por la desprotonación con una base fuerte, tal como $n\text{-BuLi}$ o LDA (diisopropilamida de litio), para formar el anión en C2. Posteriormente el anión puede hacerse reaccionar con azufre para producir la imidazol-2-*tiona* deseada. Como un ejemplo adicional no limitante, un anillo imidazol puede hacerse reaccionar con fenilcloroformiato para producir 2-imidazolona, la cual puede convertirse en la *tiona*, por ejemplo, usando reactivo de Lawesson. Estos y métodos similares son bien conocidos en el arte para la preparación de Compuesto 1 y otros agonistas selectivos para α -2A/ α -1A de la invención.

Un agonista selectivo α -2A/ α -1A contemplado aquí puede ser útil, por ejemplo, para la prevención o alivio de una enfermedad reforzada por el sistema nervioso simpático sin sedación concomitante, luego de su administración periférica. Cualquiera de una variedad de dolencias reforzadas por el sistema nervioso simpático pueden prevenirse o aliviarse,

sin sedación concomitante, por un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención, incluidas, sin limitación, hipersensibilidad sensitiva tal como la asociada con fibromialgia o cefaleas tales como jaquecas, enfermedades gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable y dispepsia, dolencias cutáneas tales como psoriasis, trastornos cardiovasculares, taquicardias, trastornos de vasoconstricción periférica incluidos el Síndrome de Raynaud y esclerodermia, crisis de angustia, trastornos metabólicos tales como diabetes tipo II, resistencia a la insulina y obesidad, trastornos de contracción de los músculos, incluidos trastornos de la contracción de los músculos del esqueleto, trastornos de la contracción de los músculos lisos, espasticidad, y trastornos de contracción de los músculos, asociados con cefalea de tensión, trastornos de comportamiento tales como, pero no limitados a, bulimia y farmacodependencia, y disfunción sexual

Un agonista selectivo α -2A/ α -1A contemplado aquí puede ser útil además, por ejemplo, para la prevención o alivio de dolor crónico sin sedación concomitante luego de la administración periférica. Dolor crónico es un término que significa dolor distinto del dolor agudo e incluye, sin limitación, dolor neuropático, dolor visceral, dolor inflamatorio, cefalea, dolor muscular y dolor referido con la palpación. Se entiende que el dolor crónico es de duración relativamente prolongada, por ejemplo, varios años, y puede ser continuo o intermitente. El dolor crónico se distingue del dolor agudo, que es un dolor de umbral generalmente alto, inmediato, ocasionado por una lesión tal como una cortada, magulladura, quemadura, o por estimulación química tal como la experimentada con la exposición a capsaicina, el ingrediente activo en ají.

Cualquiera de una variedad de tipos de dolor crónico pueden prevenirse o aliviarse sin sedación concomitante por un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención incluidos, pero no limitados a, dolor neuropático tal como dolor neuropático asociado con neuropatía diabética o neuralgia

post-herpética, dolor crónico asociado con cáncer, dolor post-operatorio, alodínico tal como dolor fibromiálgico, dolor crónico asociado con Síndrome de Dolor Regional Complejo (CRPS), dolor visceral crónico tal como el asociado con síndrome de intestino irritable o dismenorrea, cefalea crónica tal como jaqueca, cefalea no vascular, cefalea histamínica o cefalea por la tensión diaria, y dolor muscular crónico tal como, aunque no limitado a, al asociado con ciática.

Un agonista selectivo α -2A/ α -1A provisto adicionalmente aquí puede ser útil, por ejemplo, para la prevención o alivio de una enfermedad neuronal sin sedación concomitante luego de la administración periférica. Tal enfermedad neuronal puede ser, sin limitación, una dolencia neuronal crónica o aguda. Como ejemplos no limitantes, enfermedades neuronales agudas que pueden prevenirse o aliviarse sin sedación concomitante, por un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención incluyen apoplejía, trauma cerebral y de la médula espinal, y convulsión. Más aun, dolencias neuronales crónicas, que pueden prevenirse o aliviarse sin sedación concomitante por un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, demencia asociada con VIH y neuropatía, enfermedades oculares tales como glaucoma, neuropatía diabética y degeneración maculara relacionada con la edad, y esquizofrenia, drogadicción, abstinencia y dependencia, y depresión y ansiedad.

El término enfermedad neuronal abarca todos los trastornos crónicos y agudos que afectan, al menos en parte, las neuronas. Por lo tanto, el término enfermedad neuronal comprende, sin limitación, hipoxia-isquemia (apoplejía), lesión del cerebro y la médula espinal, epilepsia, trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral

amiotrofica y esclerosis múltiple, neuropatías ópticas tales como glaucoma, degeneración retiniana inducida por la luz tal como degeneración de fotorreceptor, y degeneración macular; trastornos de degeneración de fotorreceptor tales como retinitis pigmentosa, demencia asociada con VIH (complejo de la demencia del SIDA) y neuropatía asociada con VIH, anomalías cerebrales metabólicas, mitocondriales e infecciosas tales como, pero no limitadas a, encefalitis, síndromes de dolor neuropático tales como causalgia o neuropatías periféricas dolorosas, atrofia olivopontocerebelosa, anomalías mitocondriales y otros trastornos bioquímicos tales como síndrome de MELAS (miopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al ictus), MERRF (epilepsia mioclónica, fibras rojas deshilachadas), enfermedad de Leber, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Rett, homocisteinuria, hiperhomocisteinemia, hiperprolinemia, hiperglucemia no cetónica, aminoaciduria hidroxibutírica, deficiencia de sulfito oxidasa, enfermedad de sistemas combinados, encefalopatía saturnina, encefalopatía hepática, síndrome de Tourette, drogadicción y farmacodependencia, abstinencia de drogas tal como abstinencia de alcohol u opiáceos, y síntomas de depresión o ansiedad (vease, por ejemplo, Lipton y Rosenberg, New Engl J Med 330 613 (1994))

Un agonista selectivo α -2A/ α -1A provisto aquí adicionalmente puede ser útil, por ejemplo, para la prevención o alivio de una enfermedad ocular sin sedación concomitante luego de la administración periférica. Dolencias oculares a prevenirse o aliviarse sin sedación concomitante por un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención incluyen, sin limitación, glaucoma, degeneración macular, y retinopatías tales como retinopatía diabética.

Cualquiera de una variedad de enfermedades oculares pueden prevenirse o aliviarse sin sedación concomitante luego de la administración periférica de un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención. Tales dolencias incluyen, aunque no se limitan a, retinopatía diabética, edema macular tal como el asociado con diabetes, enfermedades de la

degeneración retiniana tal como glaucoma, degeneración macular tal como degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) y retinitis pigmentosa, distrofias retinianas, trastornos inflamatorios de la retina, enfermedades oclusivas vasculares de la retina tales como oclusiones venosas retinianas u oclusiones de la arteria retiniana central o ramificada, retinopatía de prematuro, retinopatía asociada con trastornos sanguíneos tal como anemia drepanocítica, presión intraocular elevada, prurito ocular, daño a consecuencia del desprendimiento de la retina, daño o traumatismo debido a la vitrectomía, cirugía retiniana u otra cirugía, y otro daño retiniano incluido daño terapéutico tal como el resultante de tratamiento con láser de la retina, por ejemplo, fotocoagulación pan-retiniana para retinopatía diabética o terapia fotodinámica de la retina. Enfermedades oculares que pueden prevenirse o aliviarse sin sedación concomitante mediante administración periférica de un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención incluyen además, sin limitación, neuropatías ópticas adquiridas y genéticas tales como neuropatías ópticas caracterizadas principalmente por la pérdida de la visión central, por ejemplo, neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), atrofia óptica dominante autosómica (enfermedad de Kjer) y otras neuropatías ópticas tales como las que involucran defectos mitocondriales, proteínas aberrantes relacionadas con dinamina o apoptosis inapropiada, y neuritis óptica tal como la asociada con esclerosis múltiple, oclusiones venosas retinianas o terapia fotodinámica o por láser. Véase, por ejemplo, Carelli y colaboradores, Neurochem Intl 40 573-584 (2002), y Olichon y colaboradores, J Biol Chem 278 7743-7746 (2003). Se entiende que estas y otras anomalías oculares, especialmente aquellas de la retina neurosensible, pueden prevenirse o aliviarse sin sedación concomitante usando los agonistas selectivos de la invención.

Además de prevenir o aliviar enfermedades reforzadas por el sistema nervioso simpático, dolencias neuronales, afecciones oculares y dolor crónico, un agonista selectivo α -2A/ α -1A puede ser útil para prevenir o

aliviar otros trastornos sin sedación concomitante Tal trastorno puede ser, por ejemplo, trastorno de falta de atención (ADHD/ADD), que es un trastorno caracterizado principalmente por desatención, distracción e impulsividad que se inicia antes de los siete años de edad Los síntomas pueden incluir, sin limitación, movimientos nerviosos y contorsivos, dificultad en permanecer sentado, distracción fácil, dificultad en esperar su turno, dificultad en abstenerse de farfullar respuestas, incapacidad de seguir instrucciones, conversación excesiva, y otra conducta inquietante (Anderson, mas arriba, 1994) Mas aun, aunque reconocido originalmente en niños, el ADHD/ADD continua en la adultez en muchos individuos (vease, por ejemplo, Block, Pediatr Clin North Am 45 1053-1083 (1998), y Pary y colaboradores, Ann Clin Psychiatry 14 105-111 (2002)) Un experto en el arte entiende que un metodo de la invencion puede ser util para prevenir o aliviar ADHD/ADD en niños y adultos con formas moderadas y severas del trastorno

Un agonista selectivo α -2A/ α -1A puede ser util asimismo para prevenir o aliviar la congestión nasal, diarrea, trastornos urinarios tales como micción hiperactiva o vejiga superactiva, insuficiencia cardiaca congestiva, o una psicosis tal como un trastorno maniaco Mas aun, un agonista selectivo α -2A/ α -1A puede ser util para prevenir o aliviar uno o más síntomas asociados con anestesia, tales como nauseas, vomito, estremecimiento o pánico, o para aumentar la memoria y los procesos cognitivos, sin sedación concomitante

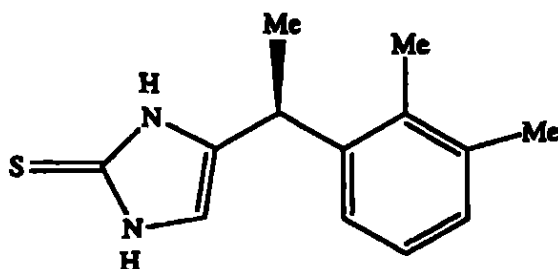
Como se divulga aqui, un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invencion se caracteriza, en parte, por la capacidad de prevenir o aliviar cualquiera de una variedad de enfermedades reforzadas por el sistema nervioso simpático, dolencias neuronales, trastornos oculares y tipos de dolor cronico sin sedación concomitante El término "aliviar", tal como se emplea aqui, significa reducir en por lo menos alrededor del 50% como minimo de un sintoma de la enfermedad particular o tipo de dolor cronico

que se está tratando

Como es bien sabido en el arte, sedación es un término que significa una reducción en la actividad motora. La expresión "sin sedación concomitante", tal como se emplea aquí en referencia a un agonista selectivo, significa que, luego de la administración periférica, el agonista selectivo produce menos de alrededor del 30% de sedación con una dosis 10 veces mayor que la dosis de agonista selectivo, requerido para producir una reducción del 50% de uno o más síntomas de la afección particular o tipo de dolor crónico que se está tratando. Por ejemplo, como se indica en Figura 2 (panel izquierdo inferior), Compuesto 1 se administra oralmente con una dosis de 1 µg/kg para producir una reducción del 50% en el puntaje de sensibilización (línea gruesa, eje izquierdo) con menos del 30% de sedación (diamante abierto, eje derecho) con dosis 100 veces e incluso 1 000 veces mayores que la dosis terapéuticamente efectiva de 1 µg/kg. Por consiguiente, el agonista selectivo α -2A/ α -1A representado por Compuesto de fórmula 1 tiene actividad terapéutica efectiva "sin sedación concomitante". En contraste, muchos agonistas α -2 tales como dexmedetomidina son completamente sedantes con dosis 10 veces mayores que la dosis requerida para producir una reducción del 50% en el puntaje de sensibilización.

Como ejemplos no limitantes, la dosis de agonista selectivo α -2A/ α -1A requerida para producir alrededor del 30% de sedación (reducción en la actividad motora) puede ser por lo menos 25 veces mayor que, 50 veces mayor que, 100 veces mayor que, 250 veces mayor que, 500 veces mayor que, 1 000 veces mayor que, 2 500 veces mayor que, 5 000 veces mayor que, o 10 000 veces mayor que la dosis requerida para producir una reducción del 50% en uno o más síntomas de la enfermedad particular o tipo de dolor crónico que se está tratando. Métodos para determinar la magnitud de una reducción en un síntoma, así como la magnitud de la sedación se describen aquí y, además, son bien conocidos en el arte.

De igual forma, la presente invencion provee una composicion farmaceutica que contiene un excipiente farmaceutico y una cantidad terapeuticamente efectiva de un agonista selectivo α -2A/ α -1A que incluye un compuesto representado por



(ESTRUCTURA 1) o su sal farmacéuticamente aceptable, ester, amida, estereoisomero o mezcla racémica. En una composicion farmaceutica de la invención, el agonista selectivo puede tener, por ejemplo, una eficacia α -1A menor de la de brimonidina o un índice de potencia α -1A/ α -2A mayor que el de brimonidina. En una incorporacion, el agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención incluido en una composición farmacéutica de la invención contiene un compuesto representado por Estructura 1

Por consiguiente, la invencion provee una composicion farmaceutica que contiene una cantidad efectiva de un excipiente farmaceutico y una cantidad terapeuticamente efectiva de un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención. Tal composición farmaceutica puede ser util para prevenir o aliviar, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades reforzadas por el sistema nervioso simpatico, neuronales, u oculares o tipos de dolor cronico divulgados aqui, mas arriba en el texto, sin sedacion concomitante. Una composicion farmaceutica de la invencion incluye un agonista selectivo α -2A/ α -1A y comprende ademas un excipiente farmacéuticamente aceptable, que es cualquier vehiculo, excipiente o diluyente que, sustancialmente, no posea un efecto perjudicial permanente o a largo plazo cuando se administre a un sujeto. Generalmente un excipiente se mezcla con un agonista selectivo α -2A/ α -1A activo, o se permite para diluir o incluir el agonista

selectivo Un vehiculo puede ser una agente solido, semi-sólido, o liquido que actua como un excipiente o vehiculo para el agonista selectivo activo Ejemplos de vehiculos solidos utiles en composiciones farmaceuticas de la invención incluyen, sin limitación, grados farmaceuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sodica, polialquilen glicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio Formulaciones de supositorios pueden incluir, por ejemplo, propilen glicol como un excipiente Ejemplos de vehiculos farmacéuticamente aceptables incluyen ademas, sin limitación, agua, tal como agua destilada o desionizada, solucion salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares Se entiende que los ingredientes activos en una composición farmacéutica pueden ser solubles o pueden integrarse como una suspensión en el excipiente o diluyente deseado

De manera opcional, una composicion farmacéutica puede incluir uno o más agentes tales como, sin limitacion, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o saborizantes, ajustadores de tonicidad, preservantes, tampones o anti-oxidantes Ajustadores de tonicidad utiles en una composicion farmaceutica de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales tales como acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina y otros ajustadores de tonicidad farmacéuticamente aceptables Preservantes utiles en las composiciones farmacéuticas de la invencion incluyen, sin limitacion, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurico y nitrato fenilmercurico Varios tampones y medios para ajustar el pH pueden usarse para preparar una composicion farmacéutica, incluidos, pero no limitados a, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato Analogamente, anti-oxidantes utiles en composiciones farmaceuticas son bien conocidos en el arte e incluyen, por ejemplo, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteina, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en el arte de la farmacologia pueden incluirse en una composicion farmacéutica de la invención Vease, por

ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company, Easton, PA 16th Edition 1980 Se entiende igualmente que una composicion farmaceutica que contenga un agonista selectivo α -2A/ α -1A puede administrarse en forma opcional, en conjunción con una o mas sustancias terapeuticas distintas, en la misma o en una composicion farmacéutica diferente y por las mismas o diferentes vias de administracion

Un agonista selectivo α -2A/ α -1A se administra perifericamente a un sujeto en una cantidad terapeuticamente efectiva Tal cantidad terapéuticamente efectiva es por lo general la dosis minima necesaria para lograr la prevencion o alivio deseado de uno o mas sintomas de, por ejemplo, una enfermedad reforzada por el sistema nervioso simpático, trastorno neuronal, afección ocular o dolor crónico, tal como la cantidad aproximadamente necesaria para reducir a niveles tolerables el malestar causado por la enfermedad reforzada por el sistema nervioso simpático, dolencia neuronal, afeccion ocular o dolor cronico Tal dosis puede ser una cantidad que reduzca por lo menos un sintoma de la enfermedad o tipo de dolor en como minimo 50% y, por lo general, esta en el margen de 0.1-1000 mg/dia y puede estar, por ejemplo, en el margen de 0.1-500 mg/dia, 0.5-500 mg/dia, 0.5-100 mg/dia, 0.5-50 mg/dia, 0.5-20 mg/dia, 0.5-10 mg/dia o 0.5-5 mg/dia, determinándose la cantidad efectiva a administrarse por un medico, tomando en cuenta las circunstancias relevantes, incluidas la gravedad y el tipo de enfermedad reforzada por el sistema nervioso simpatico, dolencia neuronal, afeccion ocular o dolor crónico, la edad y el peso del sujeto, el estado fisico general del sujeto, y la formulacion farmacéutica y via de administracion Como se discute con más detalle a continuacion, una composicion farmacéutica de la invencion puede ser igualmente util en la forma de un supositorio o formulacion de liberacion extendida tal como, sin limitacion, un parche cutaneo, una formulacion para depositarla sobre o bajo la piel, o formulacion para inyeccion intramuscular

En una incorporación, una composicion farmaceutica de la invencion

es una composicion oftálmica. Una composición oftálmica contiene un excipiente oftálmicamente aceptable, que es cualquier excipiente que no posee, de manera sustancial, un efecto perjudicial permanente o a largo plazo sobre el ojo al cual se administra. Ejemplos de excipientes oftalmológicamente aceptables incluyen, sin limitación, agua, tal como agua destilada o desionizada, solución salina, y otros medios acuosos. Las composiciones oftálmicas pueden incorporar, por ejemplo, un agonista selectivo α -2A/ α -1A soluble, o un agonista selectivo α -2A/ α -1A como una suspensión en un excipiente apropiado.

Son también útiles composiciones oftálmicas de uso externo. Tales composiciones abarcan, sin limitación, gotas oftálmicas, ungentos oftálmicos, geles oftálmicos y cremas oftálmicas. Tales composiciones oftálmicas son fáciles de aplicar y liberan el agonista selectivo en forma efectiva. Componentes de una composición oftálmica de uso externo, ejemplar no limitante se muestran en la siguiente Tabla 2.

TABLA 2

Ingrediente	Cantidad (% P/V)
Compuesto 1	alrededor de 0.0001 a alrededor de 0.1
Preservante	0-0.10
Vehículo	0-40
Ajustador de Tonicidad	1-10
Tampon	0.01-10
Ajustador de pH	c s p pH 4.5-7.5
Antioxidante	según sea necesario
Agua Purificada	según se necesite para completar 100%

Si se desea, puede incluirse un preservante en una composición oftálmica de la invención. Tal preservante puede ser, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurico, o nitrato fenilmercurico. Vehículos útiles en una composición oftálmica de uso externo incluyen, aunque no limitados a, alcohol polivinílico, povidona,

hidroxipropilmetilcelulosa, poloxameros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Si se desea, puede incluirse un ajustador de tonicidad en una composición oftálmica de la invención. Tal ajustador de tonicidad puede ser, sin limitación, una sal tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina, u otro ajustador de tonicidad farmacéutica u oftálmicamente aceptable.

Pueden usarse varios tampones y medios para ajustar el pH en la preparación de una composición oftálmica en la invención, a condición de que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Tales tampones incluyen, pero no se limitan a, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Se entiende que pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de la composición, según sea necesario. Anti-oxidantes oftálmicamente aceptables útiles en preparar una composición oftálmica incluyen, aunque no se limitan a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención o una composición farmacéutica que contenga tal agonista selectivo se administra periféricamente a un sujeto. Tal como se emplea aquí con referencia a un agonista selectivo α -2A/ α -1A, el término "administrar periféricamente" o "administración periférica" significa introducir el agonista selectivo α -2A/ α -1A en un sujeto fuera del sistema nervioso central. Por consiguiente, la administración periférica abarca cualquier vía de administración distinta de la administración directa en la médula espinal o el cerebro.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista selectivo α -2A/ α -1A puede administrarse periféricamente a un sujeto por cualquiera de una variedad de medios dependiendo, por ejemplo, del tipo de enfermedad

o dolor crónico a prevenirse o aliviarse, la formulación farmacéutica, y la historia clínica, factores de riesgo y síntomas del sujeto. Vías apropiadas de administración periférica incluyen administración sistémica y local. Como ejemplos no limitantes, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista selectivo α -2A/ α -1A puede administrarse oralmente, parenteralmente, por bomba subcutánea, por parche cutáneo, por inyección intravenosa, intra-articular, subcutánea o intramuscular, por gotas de uso externo, cremas, geles o ungüentos, como una formulación de liberación extendida inyectada o implantada, o por mini-bomba subcutánea u otro dispositivo implantado.

Un experto en el arte entiende que la administración periférica puede ser local o sistémica. La administración local tiene como resultado que, al sitio de administración local o alrededor de él, se suministre una cantidad de un agonista selectivo α -2A/ α -1A significativamente mayor que a regiones distales al sitio de administración. La administración sistémica resulta en la liberación de un agonista selectivo α -2A/ α -1A esencialmente a través de por lo menos el sistema periférico total del sujeto.

Vías de administración periférica útiles para liberación de un agonista selectivo α -2A/ α -1A o composición farmacéutica de la invención abarca, sin limitación, administración oral, administración externa, inyección intravenosa u otra inyección, y mini-bombas implantadas u otros dispositivos de liberación extendida o formulaciones. Un agonista selectivo α -2A/ α -1A o composición farmacéutica de la invención puede administrarse periféricamente, sin limitación, oralmente en cualquier forma aceptable tal como en una tableta, píldora, capsula, polvo, líquido, suspensión, emulsión o similares, como un aerosol, como un supositorio, por inyección intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o parenteral, por difusión transdérmica o electroforesis, tópicamente en cualquier forma aceptable tal como gotas, cremas, geles o ungüentos, y por mini-bomba u otro dispositivo de liberación extendida, implantado o

formulación De manera opcional, un agonista selectivo α -2A/ α -1A puede empacarse en una presentación farmacéutica unitaria apropiada para administración única de posologías precisas, o en una presentación farmacéutica de liberación sostenida para administración controlada continua

La administración crónica de un agonista selectivo α -2A/ α -1A o composición farmacéutica de la invención puede ser útil, por ejemplo, para la prevención o alivio de dolor crónico u otra enfermedad crónica tal como, sin limitación, una afección neuronal crónica. Medios para administración periférica continua o repetida incluyen, sin limitación, administración externa u oral repetida, y administración mediante mini-bomba subcutánea. Como ejemplos no limitantes, un agonista selectivo α -2A/ α -1A o composición farmacéutica de la invención puede administrarse periférica y crónicamente mediante administración intravenosa continua por una mini-bomba de infusión implantada, o usando una formulación de liberación extendida.

Se entiende que formulaciones de liberación lenta pueden ser útiles para prevenir o aliviar dolor crónico u otra enfermedad crónica tal como, sin limitación, una afección neurodegenerativa crónica. Se entiende además que la frecuencia y duración de la dosificación de tal formulación de liberación lenta dependerá, en parte, de la prevención o magnitud del alivio deseado y la semivida del agonista selectivo α -2A/ α -1A, y que una variedad de vías de administración son útiles para aplicar formulaciones de liberación lenta, como se discute más arriba en el texto.

Un agonista selectivo α -2A/ α -1A o composición oftálmica de la invención puede administrarse periféricamente a un sujeto para prevenir o aliviar una afección ocular por cualquiera de una variedad de medios dependiendo, en parte, de las características del agonista selectivo a administrarse y la historia clínica, factores de riesgo y síntomas del sujeto. Vías periféricas de administración apropiadas para prevenir o aliviar una

afección ocular incluyen administración sistémica y local. En incorporaciones particulares, una composición oftálmica que contenga un agonista selectivo α -2A/ α -1A se administra tópicamente tal como mediante gotas oftálmicas, o por inyección local, o se libera de un implante intraocular o peri-ocular.

Vías sistémicas y locales de administración útiles en prevenir o aliviar una afección ocular mediante la administración de un agonista selectivo α -2A/ α -1A o composición oftálmica de la invención abarcan, sin limitación, administración oral por sonda gástrica, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección intramuscular, inyección subcutánea, difusión transdérmica y electroforesis, gotas oftálmicas tópicas y ungüentos, inyección periocular e intraocular incluida inyección subconjuntival, dispositivos de aplicación de liberación extendida tales como dispositivos de liberación extendida implantados localmente, e implantes intraoculares y peri-oculares incluidos implantes bio-erosionables y a base de depósito.

En una incorporación, una composición oftálmica que contiene un agonista selectivo α -2A/ α -1A se administra tópicamente al ojo. El agonista selectivo α -2A/ α -1A puede administrarse, por ejemplo, como parte de una solución oftálmica tal como gotas oftálmicas. En otra incorporación, una composición oftálmica que contenga un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención se inyecta directamente en el ojo. En una incorporación adicional, una composición oftálmica que contenga un agonista selectivo α -2A/ α -1A de la invención se libera de un implante intraocular o peri-ocular tal como un implante bio-erosionable o a base de depósito.

Como ya se indicó, una composición oftálmica que contenga un agonista selectivo α -2A/ α -1A puede administrarse localmente mediante un implante intraocular o peri-ocular, que puede ser, sin limitación, bio-erosionable o a base de depósito. Tal como se emplea aquí, el término

"implante" se refiere a cualquier material que no migre significativamente del sitio de inserción luego de la implantación. Un implante puede ser biodegradable, no biodegradable, o compuesto de ambos materiales, biodegradables y no biodegradables, un implante no biodegradable puede incluir, si se desea, un depósito recargable. Implantes útiles para prevenir o aliviar una afección ocular incluyen, por ejemplo, parches, partículas, hojas, placas, microcápsulas y similares, y pueden ser de cualquier forma y tamaño compatibles con el sitio seleccionado de inserción, que puede ser, sin limitación, la cámara posterior, la cámara anterior, supracoroides o subconjuntiva del ojo. Se entiende que un implante útil libera, por lo general, la composición oftálmica implantada en una dosis terapéuticamente efectiva al ojo del sujeto durante un período extendido de tiempo. Una variedad de implantes oculares y formulaciones de liberación extendida apropiadas para liberación ocular son bien conocidas en el arte, como se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos No. 5,869,079 y 5,443,505.

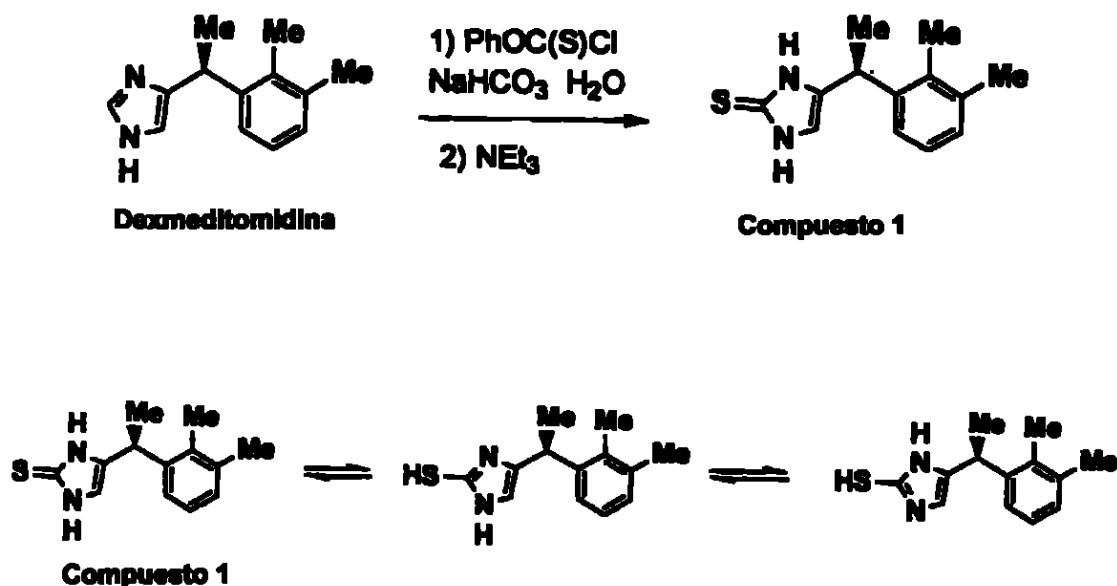
Los siguientes ejemplos tienen como propósito ilustrar y no limitar la presente invención.

EJEMPLO I

PREPARACIÓN DE COMPUESTO 1

Este ejemplo describe la preparación del agonista selectivo α -2A/ α -1A, Compuesto 1.

A Preparación de Compuesto 1 ((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona)

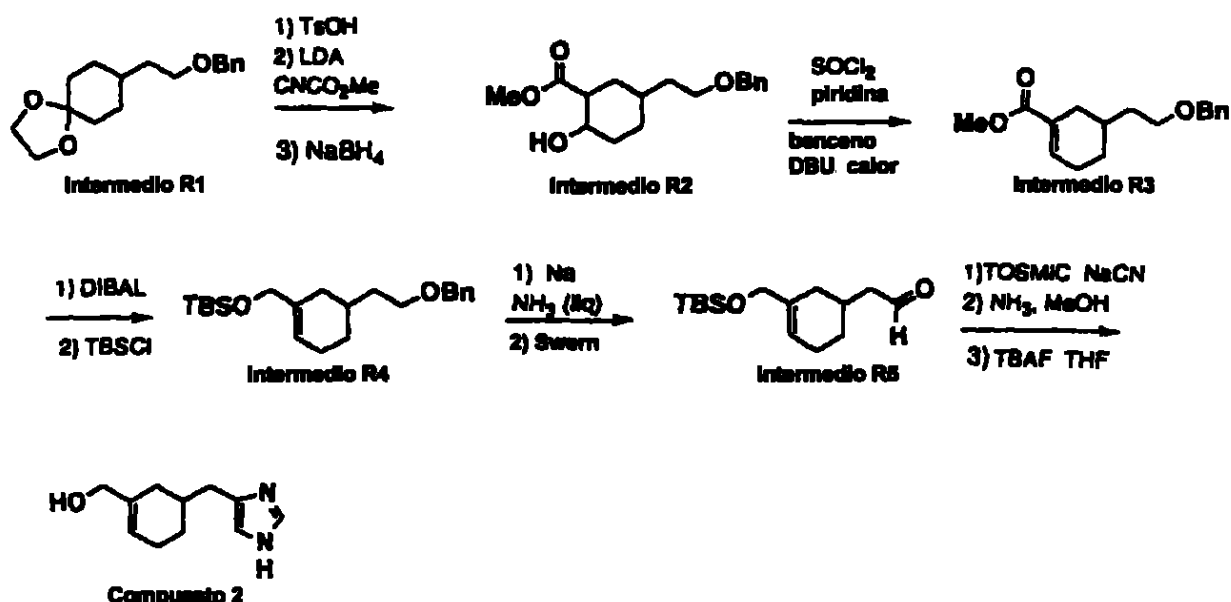


Una mezcla de (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazol (dexmedetomidina, 2 00 g, 10 0 mmol) preparada como se describe en Cordi y colaboradores, Synth Comm 26 1585 (1996), en THF (45 mL) y agua (40 mL) se trató con NaHCO₃ (8 4 g, 100 mmol) y fenilclorotionoformiato (3 7 mL, 27 4 mmol). Luego de agitar durante cuatro horas a temperatura de la sala, la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y eter (75 mL). Se retiró la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo dos veces con un volumen de 50 ml de eter. Las capas organicas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El residuo se concentro bajo vacio, se diluyo con MeOH (54 mL) y se hizo reaccionar con NEt₃ (6 5 mL) a temperatura de la sala durante 16 horas. El disolvente se retiró bajo vacio y se reemplazo con 30% CH₂Cl₂ hexano. El disolvente se retiró nuevamente, y se formaron solidos. Luego de una re-suspension adicional en 30% CH₂Cl₂ hexano, el solido se recogió en un filtro, se lavó con CH₂Cl₂ hexano y se seco bajo vacio para producir Compuesto 1 ((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazol-2-tiona) 1 23 g (53%). Un esquema de la preparacion de Compuesto 1 se muestra mas arriba.

La caracterización del producto produjo los siguientes datos

Rotación óptica $[\alpha]_{D20} +14^{\circ}$ (c 1.25 en MeOH) ^1H NMR. (300 MHz, DMSO) δ 11.8 (s, 1H), 11.6 (s, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.15 (q, J= 6.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.38 (d, J= 6.9 Hz, 3H)

B Procedimiento para la preparación de Compuesto 2 (5-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-ciclohex-1-enil]-metanol)



8-(2-Benciloxi-etil)-1,4-dioxa-spiro[4.5]decano (*Intermedio R1* 1.02 g, 3.70 mmol) se preparó como se describe en Ciufolini y colaboradores, J Amer Chem Soc 113 8016 (1991). Este compuesto se disolvió en acetona (100 mL), H_2O (5 mL) y se hizo reaccionar con TsOH (140 mg, 0.74 mmol) a $45^{\circ}C$ durante 5 horas. Luego de un desarrollo acuoso estándar ("after a standard aqueous work-up") el material se purificó por cromatografía en SiO_2 para producir 4-(2-benciloxi-etil)-ciclohexanona como un aceite incoloro (97%).

Una solución de LDA (diisopropilamida de litio) (33 mL, 1.5 M en Et_2O) en THF (50 mL) a $-78^{\circ}C$ se trató con 4-(2-benciloxi-etil)-ciclohexanona (9.5 g, 40.2 mmol). La mezcla se calentó a $0^{\circ}C$ durante 30 minutos antes de volver a enfriar a $-78^{\circ}C$ y agregar HMPA (hexametilfosforamida) (7 mL). Se agregó cianoformiato de metilo (4.1

mL, 85 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la extinción acuosa y el desarrollo. El producto se purificó por cromatografía en SiO₂ con 10% EtOAc Hx. Se aisló éster metílico de ácido 5-(2-benciloxi-etil)-2-oxo-ciclohexanocarboxílico, 5.8 g (49%), y se redujo con un equivalente de NaBH₄ en MeOH a -10°C. El alcohol (*Intermedio R2*, mas arriba), se purificó por cromatografía en SiO₂ con 30 a 50 % EtOAc Hx (rendimiento ~90%).

Una solución de éster metílico de ácido 5-(2-benciloxi-etil)-2-hidroxí-ciclohexanocarboxílico (*Intermedio R2*, 0.72 g, 2.48 mmol) en piridina (10 mL) se trató con SOCl₂ (0.73 mL, 12.4 mmol) a -20 °C. La mezcla se dejó reaccionar durante 15 minutos y luego se calentó a 55 °C durante 16 horas. Los disolventes se retiraron bajo vacío y el residuo se diluyó en éter a 0°C. La solución se extinguió con agua, se lavó con 1M HCl, 5% NaOH y salmuera. El material orgánico se seco sobre MgSO₄, se filtró y se liberó del disolvente. La mezcla se diluyó con benceno, y el agua se retiró por destilación azeotrópica bajo vacío. El residuo se disolvió en benceno (15 mL), y se agregó DBU (0.76 mL, 5 mmol). La mezcla se hizo reaccionar durante 30 minutos a temperatura de la sala. Luego del desarrollo y cromatografía en SiO₂ con 20% EtOAc Hx, se aisló éster metílico de ácido 5-(2-benciloxi-etil)-ciclohex-1-enocarboxílico (*Intermedio R3*) (0.56 g (82%)).

Intermedio R3 se disolvió en THF (100 mL) y se agregó a una solución de DIBAL (70 mL, 1M en hexanos) en THF (160 mL) a -35°C durante 35 minutos. La mezcla se extinguió con solución de sal de Rochelle, y se extrajo con éter. El residuo seco se purificó por cromatografía en SiO₂ con 30% EtOAc Hx para producir [5-(2-benciloxi-etil)-ciclohex-1-enil]-metanol 4.6 g (80%). Una solución del alcohol (4.0 g, 18.7 mmol) en DMF (60 mL) se trató con trietilamina (3 mL) seguida por TBSCl (3.0 g, 22.4 mol) durante 20 minutos a temperatura de la sala. El residuo se aisló de un desarrollo acuoso y se purificó por cromatografía para producir [5-(2-benciloxi-etil)-ciclohex-1-enilmetoxi]-*terc*-butil-dimetil-

silano (*Intermedio R4*) 3.6 g (63%)

El alcohol protegido con bencilo (*Intermedio R4*) (2.0 g, 5.55 mmol) en THF (20 mL) se enfrió a -70°C , y NH_3 se condensó en este matraz (-20 mL). Se agregaron trozos de Na, y la mezcla se dejó agitar a -70°C durante 15 minutos. La mezcla se calentó a -30°C durante 20 minutos, se extinguió con NH_4Cl , y se aisló por extracción. El residuo se purificó por cromatografía en SiO_2 con 25 % EtOAc/Hx (99%). El alcohol se oxidó por el protocolo "Swern" estándar. El alcohol 2-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enil]-etanol (1.8 g, 4.8 mmol) se agregó a una solución de cloruro de oxalilo (3.55 mL, 7.1 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) con DMSO (0.63 mL, 8.9 mmol) a -78°C . Pasados 40 minutos, se agregó NEt_3 (2.51 mL), y la mezcla se calentó a temperatura de la sala. Luego de un desarrollo acuoso estándar y purificación, se aisló [3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enil]-acetaldehído (*Intermedio R5*) (~95%).

La siguiente preparación siguió el procedimiento de Home y colaboradores, *Heterocycles* 39 139' (1994). Una solución del aldehído (*Intermedio R5*) (0.34 g, 1.3 mmol) en EtOH (5 mL) se trató con isocianuro de tosilmetilo (TosMIC, Aldrich, 0.25 g, 1.3 mmol) y NaCN (~15 mg, catalizador ("cat")) y se dejó agitar a temperatura de la sala durante 20 minutos. El disolvente se retiró *in vacuo*, el residuo se disolvió en ~7M NH_3 en MeOH y se pasó a un tubo re-sellable antes de calentar a 100°C durante 15 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en SiO_2 con 5% MeOH (saturado con NH_3)/ CH_2Cl_2 . Una solución del producto en THF con TBAF (1.5 eq) se agitó a temperatura de la sala luego de un desarrollo acuoso. El producto crudo se cromatografió (5-7% NH_3/MeOH en CH_2Cl_2) y se designó Compuesto 2.

La caracterización de Compuesto 2 produjo los siguientes datos: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.54 (brs, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.46 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 1.5-2.1 (m, 6H), 1.0-1.55 (m, 1H).

EJEMPLO II
CARACTERIZACIÓN DE UN AGONISTA α -2 CON SELECTIVIDAD
FUNCIONAL α -2A/ α -1A MAYOR QUE BRIMONIDINA

Este ejemplo demuestra que la selectividad α -2A/ α -1A en análisis funcionales proximales de receptor se correlaciona con actividad *in vivo* no sedante

A. Analisis funcionales in vitro

La actividad funcional proximal en los receptores α -1A y α -2A adrenérgicos se comparo para brimonidina, dexmedetomidina, Compuesto 1 y Compuesto 2. La brimonidina se obtuvo de Sigma, la dexmedetomidina se preparo como se describe en Cordi y colaboradores, más arriba, 1996, y Compuestos 1 y 2 se sintetizaron como se describe en Ejemplo I más arriba. Los perfiles farmacológicos de receptor α -adrenérgico se valoraron en análisis que utilizaban estirpes celulares que expresan en forma estable receptores α -2A o α -1A, descritas mas adelante.

Para evaluar la actividad α -1A, los compuestos se analizaron funcionalmente en cuanto a la capacidad de estimular un aumento en el calcio intracelular en células HEK293 que expresan en forma estable el receptor α -1A bovino. La eficacia relativa α -1A se determinó en referencia al agonista total, fenilefrina, como se describe más adelante. Como se resume en Tabla 1 mostrada más arriba, la dexmedetomidina y el Compuesto 2 tuvieron eficacias relativas α -1A mayores que la de la brimonidina, mientras que la eficacia relativa α -1A de Compuesto 1 fue tan baja como para no ser detectable en este análisis.

Los mismos compuestos se analizaron además funcionalmente con respecto a la función α -2A proximal valorando la inhibición de la

acumulación de cAMP inducida por forskolina en células PC12 que expresan en forma estable el receptor α -2A humano. Niveles de cAMP intracelular se determinaron usando el sistema de inmunoanálisis enzimático cAMP Biotrak descrito más adelante. La EC_{50} para la inhibición de cAMP α -2A fue la expresión como un índice con la EC_{50} α -1A para producir un índice de potencia α -1A/ α -2A. Como se muestra en Tabla 1 más arriba, el agonista α -2 adrenérgico, denotado Compuesto 1, fue altamente selectivo α -2A/ α -1A, como se evidenció por el nivel indetectable de actividad α -1A observada para este compuesto. En contraste, la dexmedetomidina, por ejemplo, fue menos selectiva α -2A/ α -1A de lo que fue la brimonidina. Estos resultados indican que Compuesto 1 es altamente selectivo para activación del receptor α -2A comparado con el receptor α -1A.

Estirpes celulares estables que expresan un receptor adrenérgico se establecieron en la siguiente forma. Los cADNs de receptor α -1A bovino, α -1B de hamster, α -2A humano y α -2C humano se subclonaron con extremo romo ("*were blunt-end subcloned*") en los sitios NheI-EcoRI en el vector retroviral pCL BABE Puro. Las creaciones retrovirales se verificaron por secuenciación de ADN de doble hebra. Se produjeron partículas retrovirales pseudotipo con alta valoración de disolución ("*high titer pseudotyped retroviral particles*"), co-transfectando HEK293GP, una estirpe celular HEK293 que expresa en forma estable Gag-Pol del virus de leucemia de Maloney, con el vector retroviral apropiado y pMD G, un factor de expresión para la proteína envolvente del virus de la estomatitis vesicular, VSV-G. Dieciséis horas luego de la transfección, se cambió el medio (DMEM, 10% FCS), se recogió entonces el medio con alta valoración de disolución ($\sim 1 \times 10^6$ pfu/mL) cuarenta y ocho horas después. El sobrenadante se pasó a través de un filtro de $0.4 \mu\text{M}$.

Se agregó el sobrenadante del receptor α -2A humano, en cantidades variables, a células vírgenes PC12, que se incubaron entonces durante 48

horas La poblacion de celulas transducidas se volvio a esparcir en las placas con una densidad menor y se cultivaron en medio que contenia 100 $\mu\text{g/ml}$ de puromicina. Se eliminaron las células no transducidas en el término de tres dias, y focí (focos) individuales crecieron en dos meses Se recogieron los focí, se expandieron y se analizaron con respecto a densidad de receptores mediante fijación de radio-ligando de brimonidina. La actividad de receptor α -2 funcional se confirmó por inhibicion de acumulación de cAMP inducida por forskolina

Se agrego el sobrenadante de receptor α -1A bovino, en cantidades variables, a celulas vírgenes HEK293, las cuales se incubaron luego durante 48 horas La población de celulas transducidas se volvió a esparcir en las placas con una densidad menor y se cultivaron en medio que contenia 0 25 $\mu\text{g/ml}$ de puromicina. Fue evidente una muerte celular significativa en el término de tres dias, con la aparicion de focí individuales en dos semanas Una vez recogidos y expandidos los focí, se analizaron funcionalmente los subclones con respecto a la expresión de receptor α -1 midiendo la acumulacion de Ca_{+2} intracelular inducida por fenilefrina, como se describe a continuación La densidad del receptor se cuantifico en un analisis de fijacion de radio-ligando de prazosina

Las respuestas de Ca_{+2} intracelular se midieron en celulas HEK293 que expresan en forma estable el receptor α -1A adrenérgico bovino Se esparcieron en placas entre 40 000 a 50 000 células por pocillo en placas recubiertas con poli-D-lisina de 96 pocillos en 0 2 ml DMEM que contenian 10% de suero fetal bovino inactivado por calor, 1% de antibiotico-antimicotico y 0 25 g/ml de puromicina un dia antes del uso Las células se lavaron dos veces con HBSS suplementado con 10 mM HEPES, 2 0 mM CaCl_2 y 2 5 mM probenicida y, posteriormente, se incubaron a 37°C durante 60 minutos con 4 M Fluo-4 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) La tintura extracelular se lavo de las placas dos veces antes de ponerlas en el lector de placas por radiografia fluorometrica (FLIPR, Molecular

Devices, Sunnyvale, California) Los compuestos a analizar se diluyeron en HBSS y se dividieron en alícuotas en una microplaca de 96 pocillos, los compuestos se analizaron en un margen de concentración de 0.64 nM a 10 000 nM. Los datos para las respuestas Ca^{2+} se obtuvieron en unidades de fluorescencia arbitrarias.

La eficacia porcentual α -1A (%E) se determinó comparando el efecto máximo de cada agonista con el efecto máximo del agonista total estándar fenilefrina. Los valores representan la media y la SEM de 3-15 experimentos independientes. La selectividad múltiple de los agonistas para los receptores α -2 relativa a los receptores α -1 se calculó a partir del índice de sus EC_{50} s medias para activar los receptores α -1A y α -2A.

La medición del cAMP intracelular se llevó a cabo en la siguiente forma. Celulas PC12 que expresan en forma estable el receptor α -2A adrenérgico humano se esparcieron en placas de 96 pocillos, recubiertas con poli-D-lisina con una densidad de 30 000 células por pocillo en 100 μ l DMEM suplementado con 10% suero equino, 5% suero fetal bovino inactivado por calor, 1% antibiótico-antimicótico y 100 μ g/ml de puromicina. Las células se cultivaron de un día para otro a 37 °C y 5% CO_2 . Las células se dosificaron agregando un volumen igual de medio que contenía IBMX (a una concentración final de 1 mM), forskolina (a una concentración final de 10 M) y la dilución apropiada del medicamento (a una concentración final de entre 10⁻⁵ M y 10⁻¹² M). Luego de 10 minutos de incubación, se aspiró el medio, y las células se sometieron a lisis con 200 μ l de tampón de lisis (Amersham Biosciences, Piscataway, New Jersey). Se almacenaron las placas a -20°C durante hasta 24 horas antes del análisis. El cAMP intracelular se determinó usando un sistema de inmunoanálisis enzimático de cAMP Biotrak (Amersham Biosciences) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las placas se leyeron en un lector de placas a 450nm.

Las curvas de respuesta a la dosis para análisis *in vitro* se generaron usando KaleidaGraph (Synergy Software, Reading, PA) por ajustes de mínimos cuadrados a la ecuación, $\text{respuesta} = \text{respuesta máxima} + ((\text{respuesta mínima} - \text{respuesta máxima}) / (1 + (\text{concentración de ligando} / \text{EC}_{50})))$. La eficacia α -1A porcentual se determinó comparando el efecto máximo del compuesto con el efecto del agonista total estandar fenilefrina.

B Eficacia *in vivo* y efectos sedantes

Aparte de los análisis a base de células descritos anteriormente, los diferentes agonistas α -2 se valoraron con respecto a la capacidad de aliviar la hipersensibilidad táctil inducida por la sulprostona y con respecto a la actividad sedante con diversas dosis. La hipersensibilidad táctil de 5-6 ratones por grupos se registró cada cinco minutos entre 15 y 50 minutos luego de la dosificación intraperitoneal. Los animales tratados con vehículo tuvieron típicamente un puntaje de alrededor de 4. Adicionalmente, se midió la actividad locomotora de 5-6 ratones por grupo en periodos de cinco minutos luego de 30 minutos de la dosificación intraperitoneal. La actividad locomotora relativa a los animales tratados con excipiente se expresó como un porcentaje, la sedación porcentual se calculó como 100% menos la actividad locomotora porcentual.

Como se indica en Figura 2 (panel izquierdo superior), la brimonidina fue aproximadamente 60% sedante con una dosis 10 veces mayor que la dosis de 100 $\mu\text{g/kg}$, lo cual produjo una reducción del 50% en la sensibilización de la sulprostona. Más aun, la dexmedetomidina, mostrada en el panel derecho superior de Figura 2, fue completamente sedante con una dosis 10 veces mas grande que la dosis requerida para producir una reducción del 50% en el puntaje de sensibilización. En contraste, Compuesto 1 administrado oralmente con una dosis de 1 $\mu\text{g/kg}$, produjo una reducción del 50% en el puntaje de sensibilización (línea gruesa, eje izquierdo) con menos del 30% de sedación (diamante abierto, eje derecho).

con dosis 100 veces e incluso 1 000 veces mayores que la dosis de 1 $\mu\text{g/kg}$ (vease Figura 2, panel izquierdo inferior) Resultados similares se observaron luego de la administracion intraperitoneal de Compuesto 1 La administraci3n intraperitoneal de Compuesto 2 produjo asimismo una reducci3n de mas del 50% en el puntaje de sensibilizaci3n con 10 $\mu\text{g/kg}$ (linea gruesa, eje izquierdo) con menos del 30% de sedaci3n con una dosis 10 veces mas grande Por consiguiente, Compuesto 1, que tuvo una eficacia relativa α -1A extremadamente baja (indetectable), alivio la hipersensibilidad tactil sin sedaci3n concomitante luego de la administracion periferica. An3logamente, Compuesto 2, que tiene un indice de potencia α -1A/ α -2A mayor que el de la brimonidina, alivio asimismo la hipersensibilidad tactil sin sedaci3n concomitante luego de la administracion periferica.

Experimentos *in vivo* se llevaron a cabo en la siguiente forma Sulprostona (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan) se disolvio en sulfoxido de dimetilo (DMSO), y brimonidina, fenilefrina, y clonidina se obtuvieron de Sigma (St Louis, MO) y se disolvieron en soluci3n salina. Se realizaron inyecciones lumbares del medicamento en la siguiente forma Se inyectaron ratones intratecalmente (20-30 μg), como se describe en Hylden and Wilcox, Eur J Pharmacol 67 313-316 (1980) En pocas palabras, una aguja est3ril de 1,27 cm, calibre 30, unida a una micro-jeringa se insert3 entre las vertebrae L5 L6 El rat3n se sujeto fuertemente por la cintura p3lvica en una mano, mientras la jeringa se sostenia en la otra mano en un angulo de aproximadamente 20° sobre la columna vertebral La aguja se insert3 en el tejido a un lado de la apofisis espinosa L6, en el surco entre las apofisis espinosas y transversales El angulo de la aguja se disminuy3 a alrededor de 10°, y se avanz3 lentamente la aguja hacia el espacio intervertebral hasta que se escucho un chasquido y hubo un movimiento visible de la cola en serpentina. Se inyectaron lentamente los compuestos en el espacio subaracnoideo en un volumen de 5 μl Cada compuesto se prob3 en multiples dosis La dosis eficaz minima se utiliz3 para todos los

experimentos subsiguientes

La sensibilidad al toque ligero se cuantifico registrando la respuesta de los ratones a la palpación ligera de sus flancos con un pequeño pincel que no es normalmente dolorosa. Los ratones se clasificaron en la siguiente escala una vez cada 5 minutos entre 15 y 50 minutos después de la inyección se asigno un puntaje de "2" a los animales que mostraban respuestas de fuga agresivas junto con chillidos y mordiscos al pincel, un puntaje de "1" se dio a los animales que exhibían un chillido moderado con intentos de fuga, se otorgo un puntaje de "0" si el animal no mostraba respuesta a la palpación ligera de la brocha. Los puntajes se recopilaron para generar un puntaje acumulativo de 0 a 16, como se describe en Minami y colaboradores, Pain 57 217-223 (1994). Se realizaron cálculos estadísticos de significancia para estudios *in vivo* usando una prueba *t* de Student de dos colas.

En síntesis, estos resultados indican que la selectividad funcional del receptor α -2A/ α -1A adrenérgico de agonistas α -2 en análisis funcionales a base de células *in vitro* se asocia con falta de actividad sedante con la dosis terapéutica luego de la dosificación sistémica u otra. Estos resultados indican además que Compuesto 1, el cual exhibe una selectividad funcional *in vitro* del receptor α -2A/ α -1A adrenérgico mejor que la selectividad de la brimonidina, es un agonista α -2 particularmente útil debido a la falta de efectos sedantes *in vivo* con dosis terapéuticas.

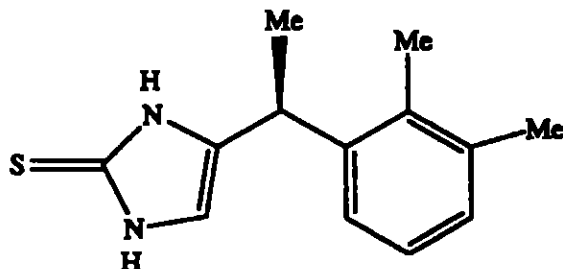
Todas las citas de artículos de revistas científicas, referencias y patentes expuestas más arriba en el texto, entre parentesis o bajo otra modalidad, indicadas previamente o no, se incorporan aquí por referencia en su integridad.

Aunque la invención se ha descrito con referencia a los ejemplos dados anteriormente, debe entenderse que pueden introducirse varias

modificaciones sin desviarse del espíritu de la invención. Por consiguiente, la invención está limitada únicamente por las reivindicaciones

Reivindicamos

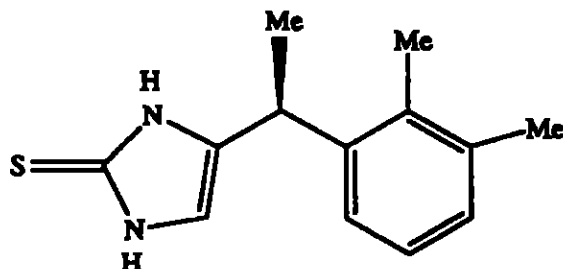
1 Un agonista selectivo α -2A/ α -1A, que comprende un compuesto representado por



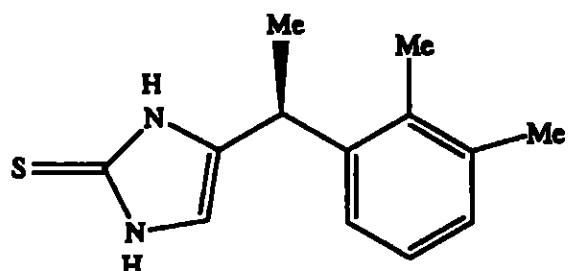
o su sal farmacéuticamente aceptable, ester, amida, estereoisomero o mezcla racémica.

2 El agonista selectivo α -2A/ α -1A de la reivindicación 1, en donde dicho agonista selectivo tiene una eficacia α -1A menor que la de la brimonidina o un índice de potencia α -1A/ α -2A mayor que el de la brimonidina.

3 El agonista selectivo α -2A/ α -1A de la reivindicación 1, que comprende un compuesto representado por



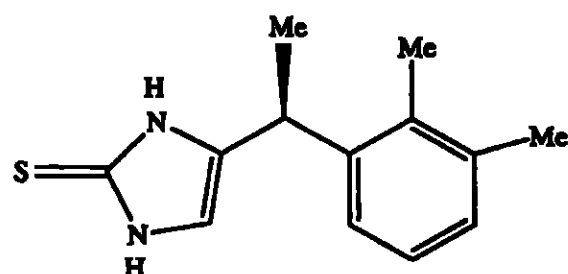
4 Una composición farmacéutica, que comprende un excipiente farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista selectivo α -2A/ α -1A que comprende un compuesto representado por

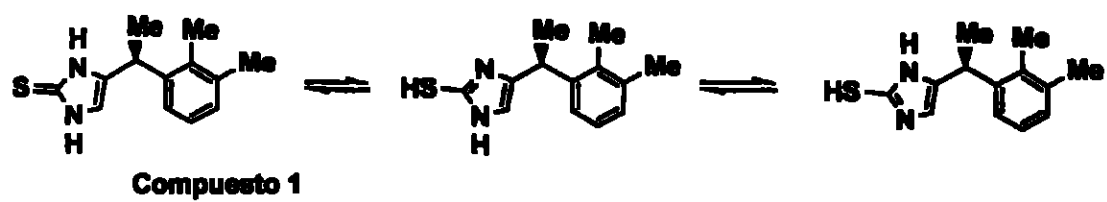


o su sal farmacéuticamente aceptable, ester, amida, estereoisomero o mezcla racémica

5 La composicion farmaceutica de la reivindicacion 4, agonista selectivo que tiene una eficacia α -1A menor que la de brimonidina o un indice de potencia α -1A/ α -2A mayor que el de brimonidina

6 La composicion farmaceutica de la reivindicacion 4, agonista selectivo que comprende un compuesto representado por



**FIGURA 1**

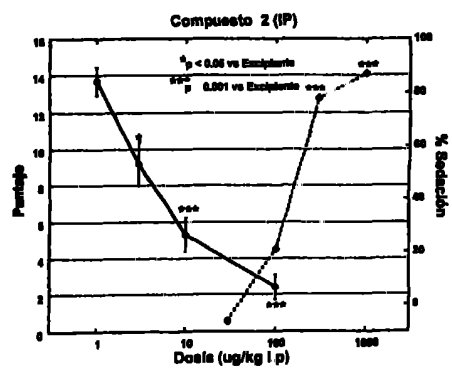
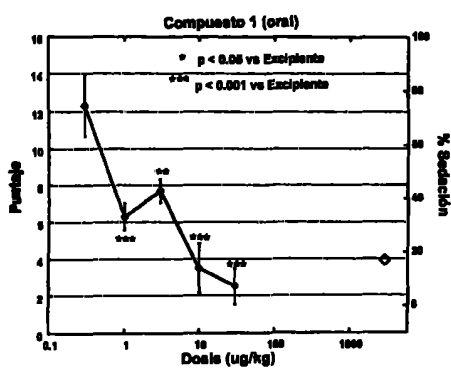
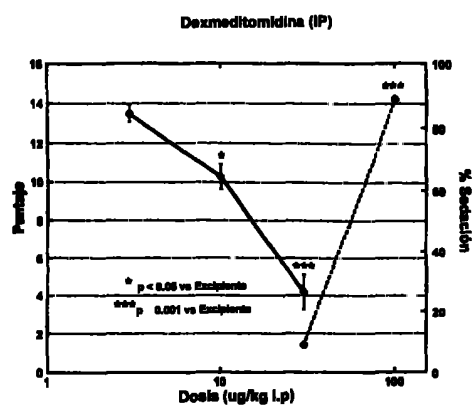
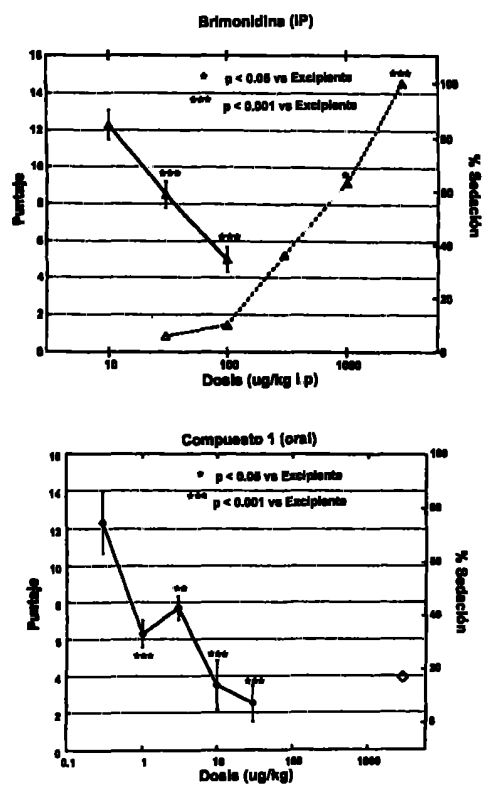


FIGURA 2

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (17 characters maximum) 17623PCT7P

Box No. I TITLE OF INVENTION NONSEDATING α -2 AGONISTS	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (the State of residence is indicated below.)	
Allergan, Inc 2525 Dupont Drive Irvine, CA 92612 United States of America	Telephone No. (714) 246-4920 Facsimile No. (714) 246-4249 Teleprinter No. None Applicant's registration No. with the Office 36,510
State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (the State of residence is indicated below.)	
CHOW, Ken 20 Tidal Surf Newport Coast, CA 92657 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventions are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
FISHER Carlos A. BARAN, Robert J. DONOVAN Stephen, JOHNSON Brent A.; STATHAKIS, Dean G VOET Martin A c/o Allergan, Inc 2525 Dupont Drive Irvine, CA 92612 United States of America	Telephone No. (714) 246-4920 Facsimile No. (714) 246-4249 Teleprinter No. None Agent's registration No. with the Office 36,510
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) HEIDELBAUGH Todd M 18886 Mt. Castile Circle Fountain Valley, CA 92708 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) DONELLO, John E 34041 Reguito Drive Dana Point, CA 92629 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) GIL, Daniel W 2541 Point Del Mar Corona del Mar CA 92625 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATIONS				
The filing of this request constitutes under Rule 4.3(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection <i>(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the crossing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)</i>				
Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) (12 09 03) 12 September 2003	60/502,562	US		
item (2) (19 07 04) 15 July 2004	10/891,953	US		
item (3)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) <i>(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)</i> identified above as: ☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other see Supplemental Box <i>Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).</i>				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / EP Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)				
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			

Box No. IX CHECK LIST LANGUAGE OF FILING																														
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: <table><tr><td>request (including declaration sheets)</td><td>4</td></tr><tr><td>description (including sequence listing and/or tables related thereto)</td><td>43</td></tr><tr><td>claims</td><td>2</td></tr><tr><td>abstract</td><td>1</td></tr><tr><td>drawings</td><td>2</td></tr><tr><td>Sub-total number of sheets</td><td>52 0</td></tr><tr><td>sequence listing tables related thereto (for both actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</td><td></td></tr><tr><td>Total number of sheets</td><td>52 0</td></tr></table> (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(1)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(1)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (discette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the: ☐ sequence listing. ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(i) and/or 10(i), in right column)		request (including declaration sheets)	4	description (including sequence listing and/or tables related thereto)	43	claims	2	abstract	1	drawings	2	Sub-total number of sheets	52 0	sequence listing tables related thereto (for both actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)		Total number of sheets	52 0	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table><tr><td>1 ☒ fee calculation sheet</td><td rowspan="11">Number of items</td></tr><tr><td>2 ☐ original separate power of attorney</td></tr><tr><td>3 ☐ original general power of attorney</td></tr><tr><td>4 ☐ copy of general power of attorney reference number if any</td></tr><tr><td>5 ☐ statement explaining lack of signature</td></tr><tr><td>6 ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</td></tr><tr><td>7 ☐ translation of international application into (language):</td></tr><tr><td>8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td></tr><tr><td>9 ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)</td></tr><tr><td>(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13a only (and not as part of the international application)</td></tr><tr><td>(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13a</td></tr></table> (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column 11 ☒ other (specify): Postcard; Transmittal Letter to US/RO Re Certification Under 37CFR1 10	1 ☒ fee calculation sheet	Number of items	2 ☐ original separate power of attorney	3 ☐ original general power of attorney	4 ☐ copy of general power of attorney reference number if any	5 ☐ statement explaining lack of signature	6 ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	7 ☐ translation of international application into (language):	8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	9 ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13a only (and not as part of the international application)	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13a
request (including declaration sheets)	4																													
description (including sequence listing and/or tables related thereto)	43																													
claims	2																													
abstract	1																													
drawings	2																													
Sub-total number of sheets	52 0																													
sequence listing tables related thereto (for both actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)																														
Total number of sheets	52 0																													
1 ☒ fee calculation sheet	Number of items																													
2 ☐ original separate power of attorney																														
3 ☐ original general power of attorney																														
4 ☐ copy of general power of attorney reference number if any																														
5 ☐ statement explaining lack of signature																														
6 ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):																														
7 ☐ translation of international application into (language):																														
8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																														
9 ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)																														
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13a only (and not as part of the international application)																														
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13a																														
Figure of the drawings which should accompany the abstract: 1		Language of filing of the international application: English																												
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE																														
Mark to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs if such capacity is not obvious from reading the request.																														
Carlos A. FISHER																														

For receiving Office use only	
1 Date of actual receipt of the purported international application:	2 Drawings: ☐ received ☐ not received
3 Corrected date of actual receipt due to later but clearly received papers or drawings completing the purported international application.	
4 Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5 International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only	
Date of receipt of the second copy by the International Bureau:	

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

Applicant's or agent's file reference: 17623PCTAP Applicant: Allergan, Inc CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. TRANSMITTAL FEE 300 ☐ T 2. SEARCH FEE 1,818 ☐ S International search to be carried out by <u>ISA/EP</u> <i>(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)</i> 3. INTERNATIONAL FILING FEE Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply: enter Sub-total number of sheets } <u>52</u> Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply: enter Total number of sheets } ☐ first 30 sheets 1,134 ☐ II ☐ <u>22</u> 264 ☐ II number of sheets in excess of 30 fee per sheet ☐ additional component (only if sequence listing and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(a)(7), or both in that form and on paper under Section 801(a)(8)): <math>400 \times \text{fee per sheet} = \text{ } ☐ \text{ III}</math> Add amounts entered at ☐ II and ☐ III and enter total at ☐ I 1,398 ☐ I <i>(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international filing fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 33% of the international filing fee.)</i> 4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) 40 ☐ P 5. TOTAL FEES PAYABLE 3,556 (USD) ☐ Add amounts entered at T, S, I and P and enter total in the TOTAL box TOTAL	International Application No. _____ Date stamp of the receiving Office _____
---	--

MODE OF PAYMENT ☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupon ☐ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify): _____			
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)</i>		Receiving Office: RO/ <u>US</u>	
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office are partly) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.</i> ☒ Authorization to charge the fee for priority document.		Deposit Account No. <u>01-0885</u> Date: <u>August 20, 2004</u> Name: <u>Carlos A. FISHER</u> Signature: <u><i>Carlos A. Fisher</i></u>	

RECEIVED

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY OF 2005

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



LEGAL PATENTS

(43) International Publication Date
21 April 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/034946 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/4164, (74) Agent: FISHER, Carlos, A., c/o Allergan Inc., 2525
A61P 1/00, 9/00, C07D 233/74 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US)

(21) International Application Number PCT/US2004/027134 (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) International Filing Date: 20 August 2004 (20.08.2004)

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

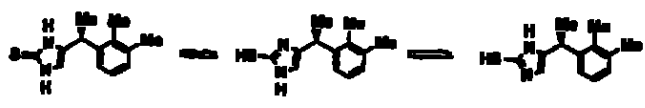
(30) Priority Data:
60/502,562 12 September 2003 (12.09.2003) US
10/891,933 15 July 2004 (15.07.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ALLERGAN, INC. [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).
(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): CHOW, Ken [US/US]; 20 Tidal Surf, Newport Coast, CA 92657 (US); HEIDELBAUGH, Todd, M. [US/US]; 18886 ML Castle Circle, Fountain Valley, CA 92708 (US); DONELLO, John, E. [US/US]; 34041 Pequito Drive, Dana Point, CA 92639 (US); GIL, Daniel, W. [US/US]; 2541 Point Del Mar, Carona Del Mar, CA 92625 (US).
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide to the Preparation of International Search Reports" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NONSEDATING α -3 AGONIST 1 (2, 3-DIMETHYL-PHENYL) ETHYL-1, 3 DIHYDRO-IMIZADOLE-3-THIONE



Compound 1

(57) Abstract: The present invention provides an α -2A/ α -1A selective agonist that includes a compound represented by Structure 1 or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, stereoisomer or racemic mixture thereof. The present invention further provides a pharmaceutical composition that contains a pharmaceutical carrier and a therapeutically effective amount of an α -2A/ α -1A selective agonist that includes a compound represented by Structure 1 or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, stereoisomer or racemic mixture thereof.

WO 2005/034946 A1

NONSEDATING α -2 AGONIST

1-(2,3-DIMETHYL-PHENYL)-ETHYL-1,3-DIHYDRO-IMIDAZOLE-2-THIONE

This patent application claims benefit of priority under 35 USC § 119(e) to provisional patent application 60/502 562 filed September 12 2003 which is hereby incorporated by reference herein

BACKGROUND OF THE INVENTIONFIELD OF THE INVENTION

The invention relates generally to molecular medicine and more particularly to α -2 adrenergic agonists that are highly selective for the α -2A adrenergic receptor as compared to the α -1A adrenergic receptor

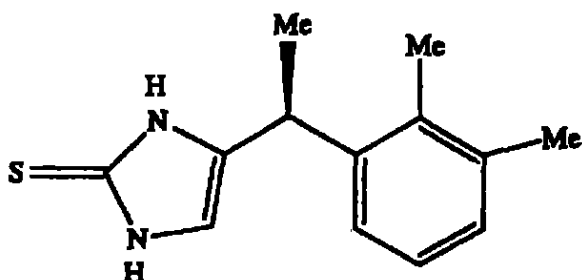
BACKGROUND INFORMATION

A variety of conditions can be mediated at least in part by the sympathetic nervous system including a variety of conditions associated with stress. Sympathetically-enhanced conditions include without limitation sensory hypersensitivity such as sensory hypersensitivity associated with fibromyalgia or headache such as migraine gastrointestinal diseases such as irritable bowel syndrome and dyspepsia dermatological conditions such as psoriasis cardiovascular disorders tachycardias disorders of peripheral vasoconstriction including Raynaud's Syndrome and scleroderma panic attack metabolic disorders such as type II diabetes insulin-resistance and obesity disorders of muscle contraction including disorders of skeletal muscle contraction disorders of smooth muscle contraction spasticity and disorders of muscle contraction associated with tension-type headache behavioral disorders such as but not limited to over-eating and drug dependence and sexual dysfunction

Although α -2 adrenergic agonists have shown promise in treating symptoms of sympathetically-enhanced conditions use of these α -2 adrenergic agonists can be unsatisfactory due to concomitant sedative effects. This same problem limits effective α -2 adrenergic agonist treatment of other conditions including neurological conditions, ocular conditions and chronic pain. Thus there is a need for novel effective non-sedating α -2 adrenergic agonists for use as therapeutics. The present invention satisfies this needs and provides related advantages as well.

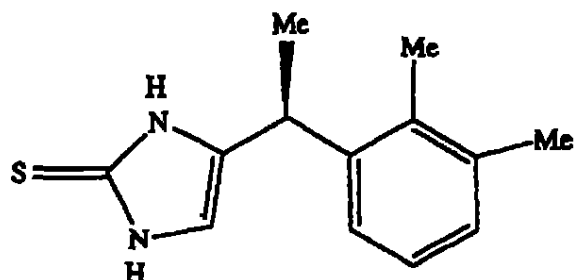
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides an α -2A/ α -1A selective agonist that includes a compound represented by



or a pharmaceutically acceptable salt ester amide stereoisomer or racemic mixture thereof. The present invention further provides a pharmaceutical composition that contains a pharmaceutical carrier and a therapeutically effective amount of an α -2A/ α -1A selective agonist that includes a compound represented by

5



1

10 (STRUCTURE 1) or a pharmaceutically acceptable salt
ester amide stereoisomer or racemic mixture thereof

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

15

Figure 1 shows Compound 1
((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethyl-phenyl)-
ethyl]-1,3-dihydro-imidazole-2-thione) from
(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethyl-
20 phenyl)-ethyl]-1H-imidazole

Figure 2 shows that Compound 1 is superior to
brimonidine in its ability to alleviate
sulprostone-induced tactile hypersensitivity in the
25 absence of sedation. The dose-responsive
anti-hypersensitive and sedative effects of four α -2
agonists were compared in models of sulprostone-induced
tactile hypersensitivity and locomotor activity. Upper
left panel: I.P. Brimonidine. Upper right panel:
30 I.P. Dexmedetomidine. Lower left panel: Oral
Compound 1. Lower right panel: I.P. Compound 2. The
mean total sensitivity score and standard error of the
mean were calculated (see solid line and solid symbols
left axis). Locomotor activity relative to

vehicle-treated animals was expressed as a percentage and the percent sedation calculated as 100% minus the percent locomotor activity (see hatched line and open symbols right axis)

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Adrenergic receptors mediate physiological responses to the catecholamines norepinephrine and epinephrine and are members of the superfamily of G protein-coupled receptors having seven transmembrane domains. These receptors which are divided pharmacologically into α -1, α -2 and β -adrenergic receptor types are involved in diverse physiological functions including functions of the cardiovascular and central nervous systems. The α -adrenergic receptors mediate excitatory and inhibitory functions. α -1 adrenergic receptors are typically excitatory post-synaptic receptors which generally mediate responses in the effector organ while α -2 adrenergic receptors are located postsynaptically as well as presynaptically where they inhibit release of neurotransmitters. Agonists of α -2 adrenergic receptors currently are used clinically in the treatment of hypertension, glaucoma, spasticity and attention-deficit disorder, in the suppression of opiate withdrawal, as adjuncts to general anesthesia and in the treatment of cancer pain.

30

α -2 adrenergic receptors are presently classified into three subtypes based on their pharmacological and molecular characterization: α -2A/D (α -2A in human and α -2D in rat), α -2B and α -2C (Bylund et al. Pharmacol. Rev. 46:121-136 (1994) and

35

Hein and Kobilka Neuropharmacol. 34 357-366 (1995))
The α -2A and α -2B subtypes can regulate arterial
contraction in some vascular beds and the α -2A and
 α -2C subtypes mediate feedback inhibition of
5 norepinephrine release from sympathetic nerve endings
The α -2A subtype also mediates many of the central
effects of α -2 adrenergic agonists (Calzada and
Artiñano Pharmacol. Res. 44 195-208 (2001) Hein et
al Ann NY Acad Science 881 265-271 (1999) and
'10 Ruffolo (Ed) α Adrenoreceptors. Molecular Biology,
Biochemistry and Pharmacology S Karger Publisher s
Inc Farmington CT (1991))

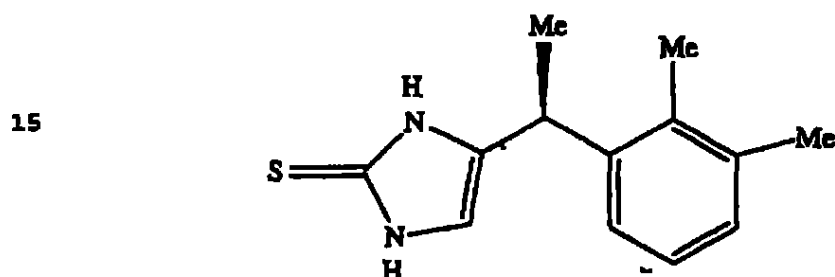
As disclosed herein several α -2 agonists
15 were assayed for α -2A/ α -1A functional selectivity using
in vitro cell-based assays Example I discloses
preparation of the α -2 adrenergic agonist
(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-
1,3-dihydro-imidazole-2-thione) from
20 (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethyl-Phenyl)-ethyl]-1H-imidazole
(see also Figure 1) As shown in Table 1 this α -2
adrenergic agonist denoted Compound 1 was highly
 α -2A/ α -1A selective as evidenced by the undetectable
level of α -1A activity observed for this compound in a
25 cell-based functional assay (see also, Example II)
In contrast dexmedetomidine was less α -2A/ α -1A
selective than was brimonidine (see Table 1) These
results indicate that Compound 1 is highly selective
for activation of the α -2A receptor as compared to the
30 α -1A receptor

Table 1		
α -1A relative efficacy and α -1A/ α -2A potency ratios of several α -2 agonists		
5	Compound	α -1A rel eff* α -1A/ α -2A potency ratio
	Brimonidine	0.2 744
	Dexmedetomidine	0.5 539
	Compound 1	NA ---
	Compound 2	0.8 980
10	*Efficacy relative to the reference full agonist phenylephrine NA = not active	

As further disclosed herein in Example II,
15 the α -2A/ α -1A functional selectivity exhibited in in
vitro cell-based assays correlated inversely with in
vivo sedative activity at the therapeutic dose. As
revealed in Figure 2, the α -2 agonist which was most
highly selective for α -2A/ α -1A function in vitro also
20 exhibited the greatest separation between the
therapeutic dose which alleviated sulprostone-induced
tactile sensitivity and dose resulting in significant
sedation. In particular, Compound 1 administered
orally at a dose of 1 μ g/kg produced a 50% reduction
25 in sensitization (solid line, left axis) with less
than 30% sedation (open diamond, right axis) at doses
100-fold and even 1000-fold greater than the 1 μ g/kg
therapeutically effective dose (see Figure 2, lower
left panel). This separation between therapeutically
30 effective and sedative doses was greater than that
observed for any other α -2 agonist assayed. These
results indicate that α -2A/ α -1A adrenergic receptor
selectivity of α -2 agonists defined using in vitro

cell-based functional assays is inversely correlated with sedative activity at therapeutic doses in vivo following systemic or other peripheral dosing. These results further indicate that particularly useful α -2 agonists with wide separation between therapeutically effective and sedative doses are those exhibiting α -2A/ α -1A adrenergic receptor functional selectivity.

Based on these discoveries, the present invention provides an α -2A/ α -1A selective agonist that includes a compound represented by



(STRUCTURE 1) or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, stereoisomer, or racemic mixture thereof. A selective agonist of the invention can have, for example, an α -1A efficacy less than that of brimonidine or a ratio of α -1A/ α -2A potency greater than that of brimonidine. In one embodiment, an α -2A/ α -1A selective agonist of the invention includes a compound represented by FORMULA 1.

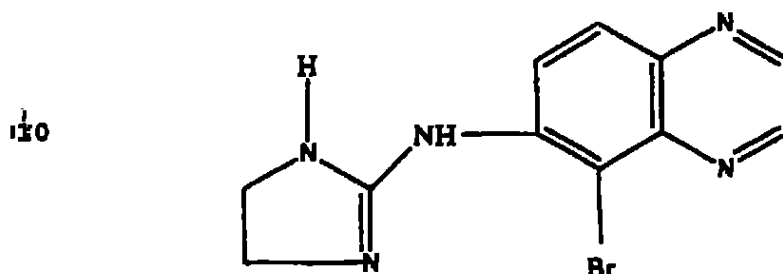
An " α -2A/ α -1A selective agonist" of the invention can be characterized in part by (1) having greater than 25% efficacy relative to brimonidine at one or more α -2 adrenergic receptors including the α -2A adrenergic receptor and (2) further having an α -1A efficacy less than that of brimonidine or a ratio of α -1A/ α -2A potency greater than that of brimonidine. In

particular embodiments an α -2A/ α 1A selective agonist of the invention has an α 1A/ α -2A EC_{50} ratio which is at least two fold greater than the α -1A/ α -2A EC_{50} ratio of brimonidine or an α -1A/ α -2A EC_{50} ratio which is at least five-fold ten-fold twenty-fold thirty-fold forty-fold fifty-fold sixty-fold seventy-fold eighty-fold ninety-fold or 100-fold greater than the α -1A/ α -2A EC_{50} ratio of brimonidine. It is understood that in addition to α -2A agonist activity an α -2A/ α -1A selective agonist of the invention may optionally have agonist or antagonist activity at one or more additional adrenergic or other receptors provided that the selective agonist satisfies the criteria set forth above in regard to α -2A/ α -1A selectivity.

Efficacy also known as intrinsic activity is a measure of maximal receptor activation achieved by an agent. For the purposes of determining α -2A/ α -1A selectivity efficacy is preferably determined using any functional assay that does not significantly amplify receptor response. Efficacy can be represented as a ratio or percentage of the maximal effect of the agent to the maximal effect of a standard agonist for each receptor subtype. Brimonidine (UK14304) generally is used as the standard agonist for the α -2A, α -2B and α -2C receptors and is used as the standard herein where relative efficacy of an α -2 receptor is defined. Phenylephrine is an accepted standard agonist for the α -1A α -1B and α -1D receptors and is used herein as the standard where relative efficacy of an α -1 receptor is defined.

173

In functionally characterizing an α -2A/ α 1A selective agonist of the invention α -1A efficacy or the ratio of α -1A/ α -2A potencies or both are compared to that of brimonidine. As used herein the term "brimonidine" means a compound having the formula that follows



15 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof. The term brimonidine encompasses without limitation, 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ylamino) quinoxaline D-tartrate (1:1). Alphagan[™] and UK14304. Brimonidine and pharmaceutically acceptable derivatives thereof can be purchased from commercial sources or prepared by routine methods for example as described in U.S. Patent No. 6,323,204.

Any of a variety of assays are useful to determine α -2A/ α -1A functional selectivity. As non-limiting examples, potency, activity or EC_{50} at an α -2A receptor can be determined by assaying for inhibition of adenylate cyclase activity. Furthermore, inhibition of adenylate cyclase activity can be assayed without limitation in PC12 cells stably expressing an α -2A receptor such as a human α -2A receptor. As further non-limiting examples, potency, activity or EC_{50} at an α -1A receptor can be determined by assaying for intracellular calcium. Intracellular calcium can be assayed without limitation in HEK293

As another non-limiting example a GTPyS assay is an assay useful for determining α -2A/ α -1A functional selectivity α -2 adrenergic receptors mediate incorporation of guanosine 5'-O-(gamma-thio) triphosphate ($[^3S]$ GTPyS) into G-proteins in isolated membranes via receptor-catalyzed exchange of $[^3S]$ GTPyS for GDP. An assay based on $[^3S]$ GTPyS incorporation can be performed essentially as described in Jasper et al *supra* 1998. Briefly confluent cells treated with an agent to be tested are harvested from tissue culture plates in phosphate buffered saline before centrifuging at 300 x g for five minutes at 4°C. The cell pellet is resuspended in cold lysis buffer (5 mM Tris/HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 0.1 mM PMSF, pH 7.5) using a Polytron Disrupter (setting #6 five seconds) and centrifuged at 34,000 x g for 15 minutes at 4°C before being resuspended in cold lysis buffer and centrifuged again as above. Following the second wash step aliquots of the membrane preparation are placed in membrane buffer (50 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂ and 0.1 mM PMSF, pH 7.4) and frozen at -70°C until used in the binding assay.

GTPyS incorporation is assayed using $[^3S]$ GTPyS at a specific activity of 1250 Ci/mmol. Frozen membrane aliquots are thawed and diluted in incubation buffer (50 mM Tris/HCl, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 1 mM propranolol, 2 mM GDP, pH 7.4) and incubated with radioligand at a final concentration of 0.3 nM at 25°C for 60 minutes. After incubation samples are filtered through glass fiber filters (Whatman GF/B pretreated with 0.5% bovine serum albumin) in a 96-well cell harvester and rapidly washed four times with four ml of ice-cold wash buffer (50 mM Tris/HCl, 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, pH 7.5).

After being oven dried the filters are transferred to scintillation vials containing five mls of Beckman's Ready Protein® scintillation cocktail for counting. The EC₅₀ and maximal effect (efficacy) are then determined for the α-2A receptor.

It is understood that useful assays generally are performed using cells that naturally express significant levels of only a single α-adrenergic receptor subtype or using transfected cells that express significant levels of only a single recombinant α-adrenergic receptor subtype. As a non-limiting example, the adrenergic receptor can be a human receptor or homolog thereof having a similar pharmacology. As disclosed herein, α-2A/α-1A selectivity is preferably determined with receptor-proximal assays, i.e., those in which receptor response is unamplified or amplified only minimally or those in which a rapid signal is assayed. In view of the above, one skilled in the art will prefer to use assays other than Receptor Selection and Amplification Technology (RSAT) assays and similar assays in which partial and full agonism are not well differentiated.

A pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, stereoisomer or racemic mixture of Compound 1 can be prepared by routine methods. The α-2A/α-1A selective agonist shown by Structure 1 is merely exemplary of a variety of salts, esters, amides, etc. of this compound that can be readily prepared by one skilled in the art in a similar manner as that disclosed herein using well known methods of chemical synthesis, including methods similar to those exemplified herein (see Example I).

35

One skilled in the art understands that in addition to the synthetic scheme shown in Example I a variety of routes can be used to prepare, for example, the imidazole ring system of Compound 1. Such syntheses are well known in the art, as described, for example in Grimmett, "Imidazole and Benzimidazole Synthesis," Ross Academic Press (1997). Furthermore, alternative routes for producing imidazole-2-thiones from imidazoles also can be useful in preparing the selective agonist of Compound 1. As a non-limiting example, the imidazole-2-thione ring system can be prepared from an imidazole ring by selectively protecting the N1 nitrogen by a trityl group, followed by deprotonation with a strong base such as n-BuLi or LDA to form the anion at C2. The anion can subsequently be reacted with sulfur to give the desired imidazole-2-thione. As a further non-limiting example, an imidazole ring can be reacted with phenylchloroformate to produce 2-imidazolone, which can be converted to the thione, for example, using Lawesson's reagent. These and similar methods are well known in the art for preparation of Compound 1 and other α -2A/ α -1A selective agonists of the invention.

25

An α -2A/ α -1A selective agonist provided herein can be useful, for example, for prevention or alleviation of a sympathetically-enhanced condition without concomitant sedation upon peripheral administration. Any of a variety of sympathetically-enhanced conditions can be prevented or alleviated without concomitant sedation by an α -2A/ α -1A selective agonist of the invention, including without limitation, sensory hypersensitivity such as that associated with fibromyalgia or headaches such as

35

migraines gastrointestinal diseases such as irritable
bowel syndrome and dyspepsia dermatological conditions
such as psoriasis cardiovascular disorders
tachycardias disorders of peripheral vasoconstriction
5 including Raynaud's Syndrome and scleroderma panic
attacks metabolic disorders such as type II diabetes
insulin-resistance and obesity disorders of muscle
contraction including disorders of skeletal muscle
contraction disorders of smooth muscle contraction
10 spasticity and disorders of muscle contraction
associated with tension-type headache behavioral
disorders such as but not limited to over-eating and
drug dependence and sexual dysfunction

15 An α -2A/ α -1A selective agonist provided
herein also can be useful for example for prevention
or alleviation of chronic pain without concomitant
sedation upon peripheral administration Chronic pain
is a term which means pain other than acute pain and
20 includes without limitation neuropathic pain
visceral pain inflammatory pain headache pain muscle
pain and referred pain It is understood that chronic
pain is of relatively long duration for example
several years and can be continuous or intermittent
25 Chronic pain is distinguished from acute pain which is
immediate generally high threshold pain brought about
by injury such as a cut crush burn or by chemical
stimulation such as that experienced upon exposure to
capsaicin the active ingredient in chili peppers

30

Any of a variety of types of chronic pain can
be prevented or alleviated without concomitant sedation
by an α -2A/ α -1A selective agonist of the invention
including but not limited to neuropathic pain such as
35 neuropathic pain associated with diabetic neuropathy or

post-herpetic neuralgia chronic pain associated with
cancer post-operative pain allodynic pain such as
fibromyalgic pain chronic pain associated with Complex
Regional Pain Syndrome (CRPS) chronic visceral pain
5 such as that associated with irritable bowel syndrome
or dysmenorrhea chronic headache pain such as migraine
pain non-vascular headache pain cluster headache pain
or daily tension headache pain and chronic muscle pain
such as yet not limited to that associated with back
10 spasm

An α -2A/ α -1A selective agonist provided
herein additionally can be useful for example for
prevention or alleviation of a neurological condition
15 without concomitant sedation upon peripheral
administration Such a neurological condition can be
without limitation an acute or chronic neurological
condition As non-limiting examples acute
neurological conditions which can be prevented or
20 alleviated without concomitant sedation by an α -2A/ α -1A
selective agonist of the invention include stroke head
and spinal cord trauma, and seizure Furthermore
chronic neurological conditions which can be prevented
or alleviated without concomitant sedation by an
25 α -2A/ α -1A selective agonist of the invention include
but are not limited to neurodegenerative diseases such
as Alzheimer's disease Parkinson's disease
Huntington's disease amyotrophic lateral sclerosis and
multiple sclerosis HIV associated dementia and
30 neuropathy ocular diseases such as glaucoma diabetic
neuropathy and age-related macular degeneration and
schizophrenia drug addiction withdrawal and
dependency and depression and anxiety

The term neurological condition encompasses all acute and chronic disorders which affect at least in part neurons. Thus the term neurological condition encompasses without limitation

- 5 hypoxia-ischemia (stroke) head and spinal cord injury epilepsy neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease Parkinson's disease Parkinsonism Huntington's disease amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis optic neuropathies such as
- 10 glaucoma light-induced retinal degeneration such as photoreceptor degeneration and macular degeneration disorders of photoreceptor degeneration such as retinitis pigmentosa HIV-associated dementia (acquired immunodeficiency syndrome dementia complex) and
- 15 HIV-associated neuropathy metabolic mitochondrial and infectious brain abnormalities such as but not limited to encephalitis, neuropathic pain syndromes such as causalgia or painful peripheral neuropathies olivopontocerebellar atrophy mitochondrial
- 20 abnormalities and other biochemical disorders such as MELAS syndrome MERRF Leber's disease Wernicke's encephalopathy, Rett syndrome homocysteinuria hyperhomocysteinemia hyperprolinemia nonketotic hyperglycinemia, hydroxybutyric aminoaciduria sulfite
- 25 oxidase deficiency combined systems disease lead encephalopathy hepatic encephalopathy Tourette's syndrome drug addiction and drug dependency drug withdrawal such as withdrawal from alcohol or opiates and depression or anxiety syndromes (see for example
- 30 Lipton and Rosenberg New Engl. J. Med. 330 613 (1994))

An α -2A/ α -1A selective agonist provided herein further can be useful for example for prevention or alleviation of an ocular condition
5 without concomitant sedation upon peripheral administration. Ocular conditions to be prevented or alleviated without concomitant sedation by an α -2A/ α -1A selective agonist of the invention include without limitation glaucoma, macular degeneration and
10 retinopathies such as diabetic retinopathy.

Any of a variety of ocular conditions can be prevented or alleviated without concomitant sedation following peripheral administration of an α -2A/ α -1A
15 selective agonist of the invention. Such conditions include yet are not limited to diabetic retinopathy, macular edema such as that associated with diabetes, conditions of retinal degeneration such as glaucoma, macular degeneration such as age-related macular
20 degeneration (ARMD) and retinitis pigmentosa, retinal dystrophies, inflammatory disorders of the retina, vascular occlusive conditions of the retina such as retinal vein occlusions or branch or central retinal artery occlusions, retinopathy of prematurity,
25 retinopathy associated with blood disorders such as sickle cell anemia, elevated intraocular pressure, ocular itch, damage following retinal detachment, damage or insult due to vitrectomy, retinal or other surgery, and other retinal damage including therapeutic
30 damage such as that resulting from laser treatment of the retina, for example pan-retinal photocoagulation for diabetic retinopathy or photodynamic therapy of the retina. Ocular conditions that can be prevented or alleviated without concomitant sedation by peripheral
35 administration of an α -2A/ α -1A selective agonist of the

invention further include without limitation genetic and acquired optic neuropathies such as optic neuropathies characterized primarily by loss of central vision for example Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) autosomal dominant optic atrophy (Kjer disease) and other optic neuropathies such as those involving mitochondrial defects aberrant dynamin-related proteins or inappropriate apoptosis and optic neuritis such as that associated with multiple sclerosis retinal vein occlusions or photodynamic or laser therapy See for example Carelli et al Neurochem. Intl. 40 573-584 (2002) and Olichon et al J. Biol. Chem. 278 7743-7746 (2003) It is understood that these and other ocular abnormalities especially those of the neurosensory retina can be prevented or alleviated without concomitant sedation using the selective agonists of the invention

20 In addition to preventing or alleviating sympathetically-enhanced conditions neurological conditions ocular conditions and chronic pain an α -2A/ α -1A selective agonist can be useful for preventing or alleviating other disorders without concomitant sedation Such a disorder can be for example attention deficit disorder (ADHD/ADD) which is a disorder primarily characterized by inattention distractibility and impulsiveness starting before the age of seven Symptoms can include, without limitation fidgeting and squirming difficulty in remaining seated easy distractibility difficulty awaiting one's turn difficulty in refraining from blurting out answers inability to follow instructions excessive talking and other disruptive behavior (Anderson *supra* 1994) Furthermore while originally

recognized in children ADHD/ADD continues into adulthood in many individuals (see for example Block Pediatr. Clin. North Am. 45 1053-1083 (1998) and Pary et al Ann. Clin. Psychiatry 14 105-111 (2002)) One skilled in the art understands that a method of the invention can be useful for preventing or alleviating ADHD/ADD in children and adults having mild as well as severe forms of the disorder

10 An α -2A/ α -1A selective agonist also can be useful to prevent or alleviate nasal congestion diarrhea urinary disorders such as hyperactive micturition and overactive bladder congestive heart failure or a psychosis such as a manic disorder
15 Furthermore an α -2A/ α -1A selective agonist can be useful to prevent or alleviate one or more symptoms associated with anesthesia such as nausea vomiting shivering or panic or to enhance memory and cognitive processes without concomitant sedation

20 As disclosed herein an α -2A/ α -1A selective agonist of the invention is characterized in part by the ability to prevent or alleviate any of a variety of sympathetically-enhanced conditions neurological conditions ocular conditions and types of chronic pain without concomitant sedation The term "alleviating" as used herein means reducing by at least about 50% at least one symptom of the particular condition or type of chronic pain being treated

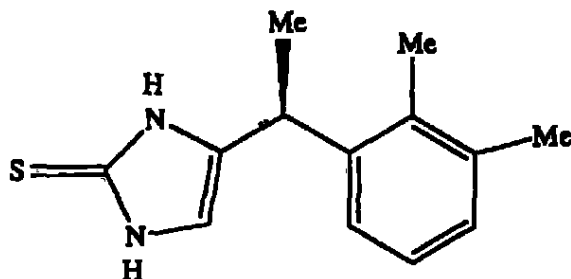
30 As is well known in the art sedation is a term that means a reduction in motor activity The phrase "without concomitant sedation" as used herein in reference to a selective agonist means that upon
35 peripheral administration the selective agonist

produces less than about 30% sedation at a dose 10-fold greater than the dose of selective agonist required to produce a 50% reduction of one or more symptoms of the particular condition or type of chronic pain being treated. For example, as shown in Figure 2 (lower left panel), Compound 1 was administered orally at a dose of 1 µg/kg to produce a 50% reduction in sensitization score (solid line, left axis) with less than 30% sedation (open diamond, right axis) at doses 100-fold and even 1000-fold greater than the 1 µg/kg therapeutically effective dose. Thus, the α -2A/ α -1A selective agonist represented by formula Compound 1 has effective therapeutic activity "without concomitant sedation." In contrast, many α -2 agonists such as dexmedetomidine are completely sedating at doses 10-fold greater than the dose required to produce a 50% reduction in sensitization score.

As non-limiting examples, the dose of α -2A/ α -1A selective agonist required to produce about 30% sedation (reduction in motor activity) can be at least 25-fold greater than, 50-fold greater than, 100-fold greater than, 250-fold greater than, 500-fold greater than, 1000-fold greater than, 2500-fold greater than, 5000-fold greater than, or 10,000-fold greater than the dose required to produce a 50% reduction in one or more symptoms of the particular condition or type of chronic pain being treated. Methods for determining the extent of a reduction in a symptom as well as the extent of sedation are described herein and further are well known in the art.

The present invention further provides a pharmaceutical composition that contains a pharmaceutical carrier and a therapeutically effective

amount of an α -2A/ α -1A selective agonist that includes
a compound represented by



10

(STRUCTURE 1) or a pharmaceutically acceptable salt
ester amide stereoisomer or racemic mixture thereof
In a pharmaceutical composition of the invention the
selective agonist can have for example an α -1A
15 efficacy less than that of brimonidine or a ratio of
 α -1A/ α -2A potency greater than that of brimonidine In
one embodiment the α -2A/ α -1A selective agonist of the
invention included in a pharmaceutical composition of
the invention contains a compound represented by
20 Structure 1

Thus the invention provides a pharmaceutical
composition containing an effective amount of a
pharmaceutical carrier and a therapeutically effective
25 amount of an α -2A/ α -1A selective agonist of the
invention Such a pharmaceutical composition can be
useful for preventing or alleviating for example, any
of the sympathetically-enhanced neurological or
ocular conditions or types of chronic pain disclosed
30 herein above without concomitant sedation A
pharmaceutical composition of the invention includes an
 α -2A/ α -1A selective agonist and further includes a
pharmaceutically acceptable carrier, which is any
carrier excipient or diluent that has substantially no
35 long term or permanent detrimental effect when

administered to a subject. An excipient generally is mixed with an active α -2A/ α -1A selective agonist or permitted to dilute or enclose the selective agonist. A carrier can be a solid, semi-solid, or liquid agent that acts as an excipient or vehicle for the active selective agonist. Examples of solid carriers useful in the pharmaceutical compositions of the invention include, without limitation, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharin, polyalkylene glycols, talcum, cellulose, glucose, sucrose, and magnesium carbonate. Suppository formulations can include, for example, propylene glycol as a carrier. Examples of pharmaceutically acceptable carriers further include, without limitation, water such as distilled or deionized water, saline, aqueous dextrose, glycerol, ethanol, and the like. It is understood that the active ingredients within a pharmaceutical composition can be soluble or can be delivered as a suspension in the desired carrier or diluent.

A pharmaceutical composition can optionally include one or more agents such as, without limitation, emulsifying agents, wetting agents, sweetening or flavoring agents, tonicity adjusters, preservatives, buffers, or anti-oxidants. Tonicity adjusters useful in a pharmaceutical composition of the invention include, but are not limited to, salts such as sodium acetate, sodium chloride, potassium chloride, mannitol, or glycerin and other pharmaceutically acceptable tonicity adjusters. Preservatives useful in the pharmaceutical compositions of the invention include, without limitation, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate, and phenylmercuric nitrate. Various buffers and means for adjusting pH

can be used to prepare a pharmaceutical composition, including but not limited to acetate buffers citrate buffers phosphate buffers and borate buffers. Similarly anti-oxidants useful in pharmaceutical compositions are well known in the art and include for example sodium metabisulfite sodium thiosulfate acetylcysteine butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. It is understood that these and other substances known in the art of pharmacology can be included in a pharmaceutical composition of the invention. See for example Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company Easton PA 16th Edition 1980. It is further understood that a pharmaceutical composition containing an α -2A/ α -1A selective agonist can optionally be administered in conjunction with one or more other therapeutic substances in the same or a different pharmaceutical composition and by the same or different routes of administration.

20

An α -2A/ α -1A selective agonist is peripherally administered to a subject in a therapeutically effective amount. Such a therapeutically effective amount generally is the minimum dose necessary to achieve the desired prevention or alleviation of one or more symptoms of for example a sympathetically-enhanced condition neurological condition ocular condition or chronic pain such as that amount roughly necessary to reduce to tolerable levels the discomfort caused by the sympathetically-enhanced condition neurological condition ocular condition or chronic pain. Such a dose can be an amount which reduces at least one symptom of the condition or type of pain by at least about 50% and generally is in the range of

0 1-1000 mg/day and can be for example in the range
of 0 1-500 mg/day, 0 5-500 mg/day 0 5-100 mg/day
0 5-50 mg/day 0 5-20 mg/day 0 5-10 mg/day or 0 5-5
5 mg/day with the actual amount to be administered
determined by a physician taking into account the
relevant circumstances including the severity and type
of sympathetically-enhanced condition neurological
condition ocular condition or chronic pain the age
and weight of the subject the subject's general
'10 physical condition and the pharmaceutical formulation
and route of administration As discussed further
below a pharmaceutical composition of the invention
also can be useful in the form of a suppository or
extended release formulation such as without
15 limitation a dermal patch formulation for deposit on
or under the skin or formulation for intramuscular
injection

In one embodiment a pharmaceutical
20 composition of the invention is an ophthalmic
composition An ophthalmic composition contains an
ophthalmically acceptable carrier which is any carrier
that has substantially no long term or permanent
detrimental effect on the eye to which it is
25 administered Examples of ophthalmically acceptable
carriers include without limitation water such as
distilled or deionized water saline and other aqueous
media Ophthalmic compositions can incorporate for
example soluble α -2A/ α -1A selective agonist or an
30 α -2A/ α -1A selective agonist as a suspension in a
suitable carrier

Topical ophthalmic compositions also are
useful Such compositions encompass without
35 limitation ocular drops ocular ointments ocular gels

and ocular creams Such ophthalmic compositions are
easy to apply and deliver the selective agonist
effectively Components of a non-limiting exemplary
topical ophthalmic composition are shown below in

5 Table 2

TABLE 2

		Ingredient	Amount (% W/V)
10		Compound 1	about 0.0001 to about 0.1
		Preservative	0-0.10
		Vehicle	0-40
		Tonicity Adjustor	1-10
		Buffer	0.01-10
		pH Adjustor	q.s. pH 4.5-7.5
15		antioxidant	As needed
		Purified Water	As needed to make 100%

A preservative can be included if desired
in an ophthalmic composition of the invention. Such a
20 preservative can be without limitation benzalkonium
chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric
acetate, or phenylmercuric nitrate. Vehicles useful in
a topical ophthalmic composition include, yet are not
limited to polyvinyl alcohol, povidone, hydroxypropyl
25 methyl cellulose, poloxamers, carboxymethyl cellulose,
hydroxyethyl cellulose and purified water.

A tonicity adjustor also can be included if
desired in an ophthalmic composition of the invention.
30 Such a tonicity adjustor can be without limitation, a
salt such as sodium chloride, potassium chloride,
mannitol or glycerin, or another pharmaceutically or
ophthalmically acceptable tonicity adjustor.

Various buffers and means for adjusting pH can be used to prepare anophthalmic composition in the invention provided that the resulting preparation is ophthalmically acceptable. Such buffers include but are not limited to acetate buffers, citrate buffers, phosphate buffers and borate buffers. It is understood that acids or bases can be used to adjust the pH of the composition as needed. Ophthalmically acceptable antioxidants useful in preparing an ophthalmic composition include yet are not limited to sodium metabisulfite, sodium thiosulfate, acetylcysteine, butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene.

An α -2A/ α -1A selective agonist of the invention or a pharmaceutical composition containing such a selective agonist is peripherally administered to a subject. As used herein in reference to an α -2A/ α -1A selective agonist, the term "peripherally administering" or "peripheral administration" means introducing the α -2A/ α -1A selective agonist into a subject outside of the central nervous system. Thus peripheral administration encompasses any route of administration other than direct administration to the spine or brain.

A therapeutically effective amount of an α -2A/ α -1A selective agonist can be peripherally administered to a subject by any of a variety of means depending for example on the type of condition or chronic pain to be prevented or alleviated, the pharmaceutical formulation and the history, risk factors and symptoms of the subject. Suitable routes of peripheral administration include both systemic and local administration. As non-limiting examples, a therapeutically effective amount of an α -2A/ α -1A

selective agonist can be administered orally
parenterally by subcutaneous pump by dermal patch by
intravenous intra-articular subcutaneous or
intramuscular injection by topical drops creams gels
5 or ointments as an implanted or injected extended
release formulation or by subcutaneous minipump or
other implanted device

One skilled in the art understands that
10 peripheral administration can be local or systemic
Local administration results in significantly more of
an α -2A/ α -1A selective agonist being delivered to and
about the site of local administration than to regions
distal to the site of administration Systemic
15 administration results in delivery of an α -2A/ α -1A
selective agonist essentially throughout at least the
entire peripheral system of the subject

Routes of peripheral administration useful
20 for delivery of an α -2A/ α -1A selective agonist or
pharmaceutical composition of the invention encompass
without limitation oral administration topical
administration intravenous or other injection and
implanted minipumps or other extended release devices
25 or formulations An α -2A/ α -1A selective agonist or
pharmaceutical composition of the invention can be
peripherally administered without limitation orally
in any acceptable form such as in a tablet pill
capsule powder liquid suspension emulsion or the
30 like as an aerosol as a suppository by intravenous
intraperitoneal intramuscular subcutaneous or
parenteral injection by transdermal diffusion or
electrophoresis topically in any acceptable form such
as in drops creams gels or ointments,, and by minipump
35 or other implanted extended release device or

formulation An α -2A/ α -1A selective agonist optionally
can be packaged in unit dosage form suitable for single
administration of precise dosages or in sustained
release dosage form for continuous controlled
5 administration

Chronic administration of an α -2A/ α -1A
selective agonist or pharmaceutical composition of the
invention can be useful for example for prevention or
10 alleviation of chronic pain or another chronic
condition such as without limitation a chronic
neurological condition Means for repeated or
continuous peripheral administration include without
limitation repeated oral or topical administration
15 and administration via subcutaneous minipump As
non-limiting examples an α -2A/ α -1A selective agonist
or pharmaceutical composition of the invention can be
peripherally and chronically administered by continuous
intravenous administration via implanted infusion
20 minipump or using an extended release formulation

It is understood that slow-release
formulations can be useful for preventing or
alleviating chronic pain or another chronic condition
25 such as without limitation a chronic
neurodegenerative condition It is further understood
that the frequency and duration of dosing of such a
slow-release formulation will be dependent in part on
the prevention or extent of alleviation desired and the
30 half-life of the α -2A/ α -1A selective agonist and that
a variety of routes of administration are useful for
delivering slow-release formulations, as discussed
hereinabove

An α -2A/ α -1A selective agonist or ophthalmic composition of the invention can be peripherally administered to a subject to prevent or alleviate an ocular condition by any of a variety of means depending in part on the characteristics of the selective agonist to be administered and the history risk factors and symptoms of the subject. Peripheral routes of administration suitable for preventing or alleviating an ocular condition include both systemic and local administration. In particular embodiments an ophthalmic composition containing an α -2A/ α -1A selective agonist is administered topically such as by ocular drops or by local injection or is released from an intraocular or periocular implant.

15

Systemic and local routes of administration useful in preventing or alleviating an ocular condition by administration of an α -2A/ α -1A selective agonist or ophthalmic composition of the invention encompass without limitation oral gavage intravenous injection intraperitoneal injection intramuscular injection subcutaneous injection transdermal diffusion and electrophoresis topical eye drops and ointments periocular and intraocular injection including subconjunctival injection extended release delivery devices such as locally implanted extended release devices and intraocular and periocular implants including bioerodible and reservoir-based implants.

30

In one embodiment an ophthalmic composition containing an α -2A/ α -1A selective agonist is administered topically to the eye. The α -2A/ α -1A selective agonist can be administered, for example as part of an ophthalmic solution such as ocular drops.

35

In another embodiment an ophthalmic composition

containing an α -2A/ α -1A selective agonist of the invention is injected directly into the eye. In a further embodiment, an ophthalmic composition containing an α -2A/ α -1A selective agonist of the invention is released from an intraocular or periorbital implant such as a bioerodible or reservoir-based implant.

As indicated above, an ophthalmic composition containing an α -2A/ α -1A selective agonist can be administered locally via an intraocular or periorbital implant which can be without limitation bioerodible or reservoir-based. As used herein, the term "implant" refers to any material that does not significantly migrate from the insertion site following implantation. An implant can be biodegradable, non-biodegradable, or composed of both biodegradable and non-biodegradable materials. A non-biodegradable implant can include, if desired, a refillable reservoir. Implants useful for preventing or alleviating an ocular condition include, for example, patches, particles, sheets, plaques, microcapsules, and the like, and can be of any shape and size compatible with the selected site of insertion which can be without limitation the posterior chamber, anterior chamber, suprachoroid, or subconjunctiva of the eye. It is understood that a useful implant generally releases the implanted ophthalmic composition at a therapeutically effective dose to the eye of the subject over an extended period of time. A variety of ocular implants and extended release formulations suitable for ocular release are well known in the art, as described, for example, in U.S. Patent No. 5,869,079 and 5,443,505.

The following examples are intended to illustrate but not limit the present invention

5

EXAMPLE I

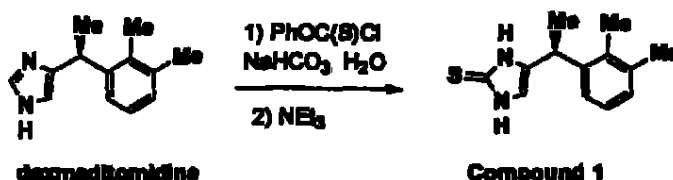
PREPARATION OF COMPOUND 1

This example describes preparation of the α -2A/ α -1A selective agonist Compound 1

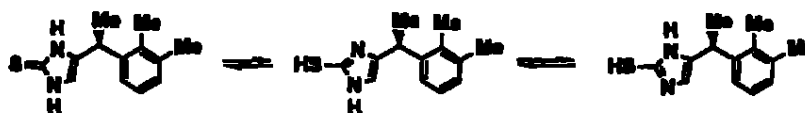
10

A. Preparation of Compound 1 ((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-1,3-dihydro-imidazole-2-thione)

15



20



25

A mixture of (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethyl-phenyl)-ethyl]-1H-imidazole (dexmedetomidine 2.00 g, 10.0 mmol) prepared as described in Cordi et al, Synth. Comm. 26 1585 (1996), in THF (45 mL) and water (40 mL) was treated with NaHCO₃ (8.4 g, 100 mmol) and phenylchlorothionoformate (3.7 mL, 27.4 mmol). After stirring for four hours at room temperature, the mixture was diluted with water (30 mL) and ether (75 mL). The organic layer was removed, and the aqueous

35

layer extracted twice with a 50 ml volume of ether
 The organic layers were dried over MgSO_4 , and filtered
 The residue was concentrated under vacuum diluted with
 MeOH (54 mL) and reacted with NEt_3 (6.5 mL) at room
 5 temperature for 16 hours The solvent was removed
 under vacuum and replaced with 30% CH_2Cl_2 /hexane The
 solvent was removed again and solids formed After
 further resuspension in 30% CH_2Cl_2 /hexane the solid was
 collected on a filter washed with CH_2Cl_2 /hexane and
 10 dried under vacuum to give Compound 1

((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethyl-phenyl)

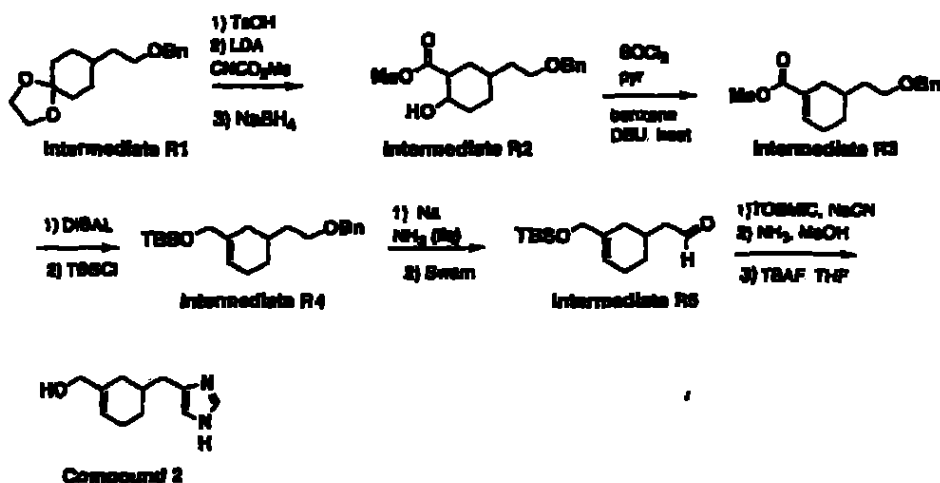
-ethyl]-1,3-dihydro-imidazole-2-thione) 1.23 g (53%)

A schematic of the preparation of Compound 1 is shown
 above

15

Characterization of the product yielded the
 following Optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14^\circ$ (c 1.25 in
 MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.8 (s, 1H) 11.6
 (s, 1H) 7.03-7.01 (m, 2H) 6.95-6.91 (m, 1H) 6.50 (s,
 20 1H) 4.15 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H) 2.25 (s, 3H) 2.20 (s,
 3H) 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)

B. Procedure for the preparation of Compound 2 (5-(1H-
 imidazol-4-ylmethyl)-cyclohex-1-enyl]-methanol)



25

8-(2-Benzylloxy-ethyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (Intermediate R1 1.02 g 3.70 mmol) was prepared as described in Ciufolini et al. J. Amer. Chem. Soc. 113 8016 (1991). This compound was dissolved in acetone (100 mL), H₂O (5 mL) and reacted with TsOH (140 mg 0.74 mmol) at 45°C for 5 hours. After a standard aqueous work-up the material was purified by chromatography on SiO₂ to give 4-(2-benzylloxy-ethyl)-cyclohexanone as a colorless oil (97%).

A solution of LDA (33 mL 1.5 M in Et₂O) in THF (50 mL) at -78°C was treated with 4-(2-benzylloxy-ethyl)-cyclohexanone (9.5 g 40.2 mmol). The mixture was warmed to 0°C over 30 minutes before re-cooling to -78°C and adding HMPA (7 mL). Methyl cyanoformate (4.1 mL 85 mmol) was added, and the mixture stirred for 15 minutes before aqueous quench and work-up. The product was purified by chromatography on SiO₂ with 10% EtOAc/Hx. 5-(2-Benzylloxy-ethyl)-2-oxocyclohexanecarboxylic acid methyl ester was isolated 5.8 g (49%) and reduced with an equivalent of NaBH₄ in MeOH at -10°C. The alcohol (Intermediate R2 above) was purified by chromatography on SiO₂ with 30 to 50 % EtOAc/Hx (-90% yield).

A solution of 5-(2-benzylloxy-ethyl)-2-hydroxy-cyclohexanecarboxylic acid methyl ester (Intermediate R2 0.72 g 2.48 mmol) in pyridine (10 mL) was treated with SOCl₂ (0.73 mL 12.4 mmol) at -20°C. The mixture was allowed to react for 15 minutes and was then warmed to 55 °C for 16 hours. The solvents were removed under vacuum and the residue was diluted in ether at 0°C. The solution was quenched

with water washed with 1M HCl 5% NaOH and brine The organic material was dried over MgSO₄, filtered and freed of solvent The mixture was diluted with benzene and water was removed by azeotropic distillation under vacuum The residue was dissolved in benzene (15 mL) and DBU (0.76 mL, 5 mmol) was added The mixture was reacted for 30 minutes at room temperature After work-up and chromatography on SiO₂, with 20% EtOAc Hx 5-(2-benzyloxy-ethyl)-cyclohex-1-enecarboxylic acid methyl ester (Intermediate R3) was isolated (0.56 g (82%))

Intermediate R3 was dissolved in THF (100 mL) and added to a solution of DIBAL (70 mL, 1M in hexanes) in THF (160 mL) at -35°C for 35 minutes The mixture was quenched with Rochelle's salt solution and extracted with ether The dried residue was purified by chromatography on SiO₂, with 30% EtOAc Hx to yield [5-(2-benzyloxy-ethyl)-cyclohex-1-enyl]-methanol 4.6 g (80%) A solution of the alcohol (4.0 g, 18.7 mmol) in DMF (60 mL) was treated with triethylamine (3 mL) followed by TBSCl (3.0 g, 22.4 mmol) for 20 minutes at room temperature The residue was isolated from an aqueous work-up and purified by chromatography to give [5-(2-benzyloxy-ethyl)-cyclohex-1-enylmethoxy]-tert-butyl-dimethyl-silane (Intermediate R4) 3.6 g (63%)

The benzyl protected alcohol (Intermediate R4) (2.0 g, 5.55 mmol) in THF (20 mL) was cooled to -70°C and NH₃ was condensed in this flask (~20 mL) Na chunks were added and the mixture was allowed to stir at -70°C for 15 minutes The mixture was warmed to -30°C for 20 minutes, quenched with NH₄Cl and isolated by extraction The residue was purified by chromatography on SiO₂, with 25 % EtOAc Hx (99%) The

alcohol was oxidized by the standard "Swern" protocol. The alcohol 2-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclohex-3-enyl]-ethanol (1.3 g, 4.8 mmol) was added to a solution of oxalyl chloride (3.55 mL, 7.1 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) with DMSO (0.63 mL, 8.9 mmol) at -78°C. After 40 minutes, NEt₃ (2.51 mL) was added and the mixture was warmed to room temperature. After standard aqueous work-up and purification, 3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-cyclohex-3-enyl-acetaldehyde (Intermediate R5) was isolated (~95%).

The following preparation followed the procedure by Horne et al. Heterocycles 39, 139 (1994). A solution of the aldehyde (Intermediate R5, 0.34 g, 1.3 mmol) in EtOH (5 mL) was treated with tosylmethyl isocyanide (TosMIC, Aldrich, 0.25 g, 1.3 mmol) and NaCN (~15 mg, cat) and allowed to stir at room temperature for 20 minutes. The solvent was removed in vacuo; the residue was dissolved in ~7M NH₃ in MeOH and transferred to a resealable tube before heating at 100°C for 15 hours. The mixture was concentrated and purified by chromatography on SiO₂ with 5% MeOH (sat w/ NH₃) in CH₂Cl₂. A solution of the product in THF with TBAF (1.5 eq) was stirred at room temperature after aqueous workup. The crude product was chromatographed (5-7% NH₃/MeOH in CH₂Cl₂) and designated Compound 2.

Characterization of Compound 2 yielded the following ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.54 (brs, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.46 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.5-2.1 (m, 6H), 1.0-1.55 (m, 1H).

EXAMPLE II

CHARACTERIZATION OF AN α 2 AGONIST WITH GREATER
 α -2A/ α -1A FUNCTIONAL SELECTIVITY THAN BRIMONIDINE

5

This example demonstrates that α -2A/ α -1A selectivity in receptor proximal functional assays correlates with non-sedating in vivo activity

10

A. In vitro functional assays

Proximal functional activity at the α -1A and α -2A adrenergic receptors was compared for brimonidine
15 dexmedetomidine Compound 1 and Compound 2
Brimonidine was obtained from Sigma dexmedetomidine was prepared as described in Cordi et al supra 1996 and Compounds 1 and 2 were synthesized as described in Example I above The α -adrenergic receptor
20 pharmacological profiles were analyzed in assays using cell lines stably expressing α -2A or α -1A receptors, described below

To assess α -1A activity compounds were
25 functionally tested for the ability to stimulate an increase in intracellular calcium in HEK293 cells stably expressing bovine α -1A receptor α -1A relative efficacy was determined in reference to the full agonist phenylephrine as described below As
30 summarized in Table 1 shown above dexmedetomidine and Compound 2 had α -1A relative efficacies greater than that of brimonidine while the α -1A relative efficacy of Compound 1 was so low as to be undetectable in this assay

35

The same compounds were also functionally assayed for proximal α-2A function by assaying for inhibition of forskolin-induced cAMP accumulation in PC12 cells stably expressing human α-2A receptor

5 Intracellular cAMP levels were determined using the Biotrak cAMP enzyme immunoassay system described below

The EC₅₀ for α 2A cAMP inhibition was expression as a ratio with the α-1A EC₅₀ to give an α-1A/α-2A potency ratio As shown in Table 1 above the α-2 adrenergic

10 agonist denoted Compound 1 was highly α-2A/α-1A selective as evidenced by the undetectable level of α-1A activity observed for this compound In contrast dexmedetomidine for example was less α-2A/α-1A selective than was brimonidine These results indicate

15 that Compound 1 is highly selective for activation of the α-2A receptor as compared to the α-1A receptor

Stable cell lines expressing an adrenergic receptor were established as follows The bovine α-1A

20 hamster α-1B human α-2A and human α-2C receptor cDNAs were blunt-end subcloned into the NheI-EcoRI sites in the retroviral vector pCL BAE Puro The retroviral constructs were verified by double stranded DNA sequencing High titer pseudotyped retroviral

25 particles were produced by co-transfecting HEK293GP, a HEK293 cell line stably expressing Gag-Pol of the Moloney leukemia virus with the appropriate retroviral vector and pMD G an expression vector for the vesicular stomatitis virus envelope protein VSV-G

30 Sixteen hours after transfection the media (DMEM 10% FCS) was changed the high titer (~1 X 10⁶ pfu/mL) media was then harvested forty-eight hours later The supernatant was filtered through a 0.4 μm filter

102

The human α -2A receptor supernatant was added in varying amounts to naive PC12 cells which were then incubated for 48 hours. The transduced cell population was replated at a lower density and grown in media containing 100 μ g/ml puromycin. Non-transduced cells were killed within three days and single foci grew within two months. The foci were picked, expanded, and assayed for receptor density by brimonidine radioligand binding. Functional α -2 receptor activity was confirmed by inhibition of forskolin-induced cAMP accumulation.

The bovine α -1A receptor supernatant was added in varying amounts to naive HEK293 cells which were then incubated for 48 hours. The transduced cell population was replated at a lower density and grown in media containing 0.25 μ g/ml puromycin. Significant cell death was evident within three days with single foci appearing within two weeks. After the foci were picked and expanded, subclones were functionally assayed for α -1 receptor expression by measuring phenylephrine-induced intracellular Ca_{i} accumulation as described below. Receptor density was measured in a prazosin radioligand binding assay.

Intracellular Ca_{i} responses were measured in HEK293 cells stably expressing the bovine α -1A adrenergic receptor. Between 40,000 to 50,000 cells were plated per well in 96-well poly-D-lysine coated plates in 0.2 ml DMEM containing 10% heat-inactivated fetal calf serum, 1% antibiotic-antimycotic, and 0.25 g/ml puromycin one day prior to use. Cells were washed twice with HBSS supplemented with 10 mM HEPES, 2.0 mM $CaCl_2$, and 2.5 mM probenidol and subsequently incubated at 37°C for 60 minutes with 4 M Fluo-4 (Molecular

Probes Eugene Oregon) Extracellular dye was washed from the plates twice prior to placing the plates in the fluorometric imaging plate reader (FLIPR Molecular Devices Sunnyvale California) Compounds to be
5 assayed were diluted in HBSS and aliquoted into a 96-well microplate compounds were tested over the concentration range of 0.64 nM to 10,000 nM Data for Ca_v responses were obtained in arbitrary fluorescence units

10

The percent α -1A efficacy (%E) was determined by comparing the maximum effect of each agonist to the maximum effect of the standard full agonist phenylephrine The values represent the mean and SEM
15 from 3-15 independent experiments The fold-selectivity of the agonists for α -2 receptors relative to α -1 receptors was calculated from the ratio of their mean EC₅₀s for activating the α -1A and α -2A receptors

20

Intracellular cAMP measurement was performed as follows PC12 cells stably expressing the human α -2A adrenergic receptor were plated in 96-well poly-D-lysine coated plates at a density of 30,000
25 cells per well in 100 μ l DMEM supplemented with 10% horse serum 5% heat inactivated fetal bovine serum 1% antibiotic-antimycotic and 100 μ g/ml puromycin Cells were grown overnight at 37°C and 5% CO₂ Cells were dosed by adding an equal volume of media containing
30 IBMX (to a final concentration of 1 mM) forskolin (to a final concentration of 10 M) and the appropriate drug dilution (to a final concentration of between 10⁻⁵ M and 10⁻¹² M) After a 10 minute incubation media was aspirated and the cells lysed with 200 μ l lysis buffer
35 (Amersham Biosciences Piscataway New Jersey) Plates

104
were stored at -20°C for up to 24 hours prior to assay
Intracellular cAMP was determined using the Biotrak
cAMP enzyme immunoassay system (Amersham Biosciences)
according to the manufacturer's instructions. Plates
5 were read on a plate reader at 450nm

Dose response curves for in vitro assays were
generated using KaleidaGraph (Synergy Software,
Reading PA) by least squares fits to the equation
10
$$\text{response} = \text{maximum response} + ((\text{minimum response} - \text{maximum response}) / (1 + (\text{concentration of ligand} / \text{EC}_{50})))$$

The percent α -1A efficacy was determined by
comparing the maximum effect of the compound to the
effect of the standard full agonist phenylephrine
15

B. In vivo efficacy and sedative effects

In addition to the cell-based assays
20 described above, the various α -2 agonists were assayed
for the ability to alleviate sulprostone-induced
tactile hypersensitivity and for sedating activity at
various doses. The tactile hypersensitivity of 5-6
mice per group was scored every five minutes between 15
25 and 50 minutes following intraperitoneal dosing.
Vehicle treated animals typically had a score of about
4. In addition, the locomotor activity of 5-6 mice per
group was measured in a five minute period 30 minutes
following intraperitoneal dosing. Locomotor activity
30 relative to vehicle-treated animals was expressed as a
percentage. percentage sedation was calculated as 100%
minus the percent locomotor activity.

As shown in Figure 2 (upper left panel)
35 brimonidine was approximately 60% sedating at a dose

10-fold greater than the 100 µg/kg dose which gave a 50% reduction in sulprostone sensitization. Furthermore, dexmedetomidine shown in the upper right panel of Figure 2 was completely sedating at a dose 10-fold greater than the dose required to produce a 50% reduction in sensitization score. In contrast Compound 1 administered orally at a dose of 1 µg/kg produced a 50% reduction in the sensitization score (solid line left axis) with less than 30% sedation (open diamond right axis) at doses 100-fold and even 1000-fold greater than the 1 µg/kg dose (see Figure 2 lower left panel). Similar results were observed following intraperitoneal administration of Compound 1. Intraperitoneal administration of Compound 2 also produced more than a 50% reduction in the sensitization score at 10 µg/kg (solid line left axis) with less than 30% sedation at a 10-fold greater dose. Thus Compound 1 which had an extremely low (undetectable) α -1A relative efficacy alleviated tactile hypersensitivity without concomitant sedation upon peripheral administration. Similarly Compound 2 which has an α -1A/ α -2A potency ratio greater than that of brimonidine also alleviated tactile hypersensitivity without concomitant sedation upon peripheral administration.

In vivo experiments were performed as follows. Sulprostone (Cayman Chemical Ann Arbor, Michigan) was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO), and brimonidine, phenylephrine and clonidine were obtained from Sigma (St. Louis MO) and dissolved in saline. Spinal drug injections were performed as follows. Mice (20-30 µg) were injected intrathecally as described in Hylden and Wilcox Eur. J. Pharmacol. 67 313-316 (1980). Briefly a sterile 30-gauge 1/4 inch

106
needle attached to a microsyringe was inserted between the L5 and L6 vertebrae. The mouse was held firmly by the pelvic girdle in one hand while the syringe was held in the other hand at an angle of approximately 20° above the vertebral column. The needle was inserted into the tissue to one side of the L6 spinous process into the groove between the spinous and transverse processes. The needle angle was decreased to about 10° and the needle slowly advanced forward into the intervertebral space until a pop was felt and there was a visible serpentine tail movement. Compounds were slowly injected in the subarachnoid space in a volume of 5 µl. Each compound was tested at multiple doses. The minimal efficacious dose was used for all subsequent experiments.

Sensitivity to light touch was quantified by scoring the response of mice to light stroking of their flanks with a small paintbrush which is not normally painful. The mice were rated on the following scale once every 5 minutes between 15 and 50 minutes post injection: a score of "2" was given to animals showing aggressive escape responses along with squeaking and biting at the brush; a score of "1" was given to animals exhibiting mild squeaking with attempts to escape; and a score of "0" was given if the animal showed no response to the light stroking of the paintbrush. The scores were summed to generate a cumulative score of 0 to 16 as described in Minami et al. Pain 57:217-223 (1994). Statistical calculations of significance for in vivo studies were done using a two-tailed Student's t-test.

In sum, these results indicate that α -2A/ α -1A adrenergic receptor functional selectivity of α -2

agonists in in vitro cell-based functional assays is associated with lack of sedative activity at the therapeutic dose following systemic or other peripheral dosing. These results further indicate that

5 Compound 1, which exhibits an α -2A/ α -1A adrenergic receptor in vitro functional selectivity better than the selectivity of brimonidine, is a particularly useful α -2 agonist due to the lack of in vivo sedative effects at therapeutic doses.

10

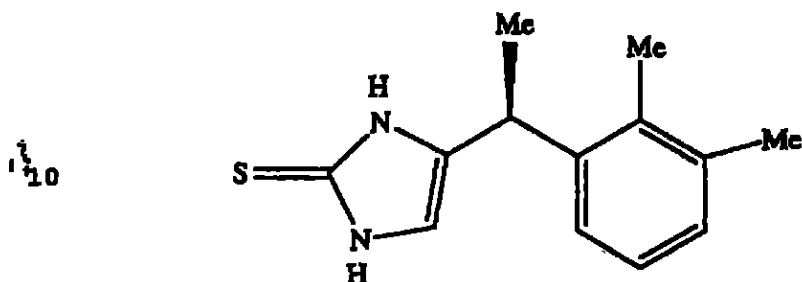
All journal article, reference and patent citations provided above, in parentheses or otherwise, whether previously stated or not, are incorporated herein by reference in their entirety.

15

Although the invention has been described with reference to the examples provided above, it should be understood that various modifications can be made without departing from the spirit of the
20 invention. Accordingly, the invention is limited only by the claims.

We claim

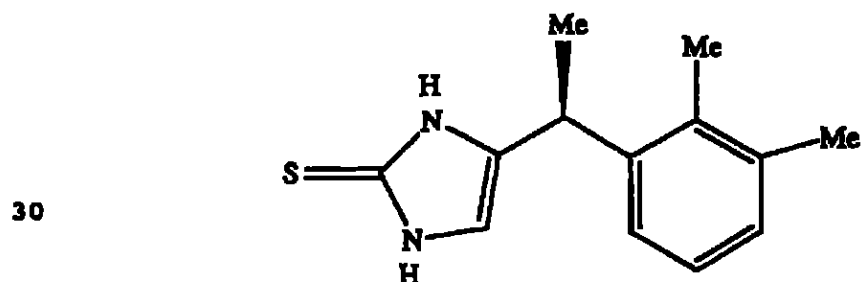
- 1 An α 2A/ α 1A selective agonist comprising a
5 compound represented by



- 15 or a pharmaceutically acceptable salt ester amide
stereoisomer or racemic mixture thereof

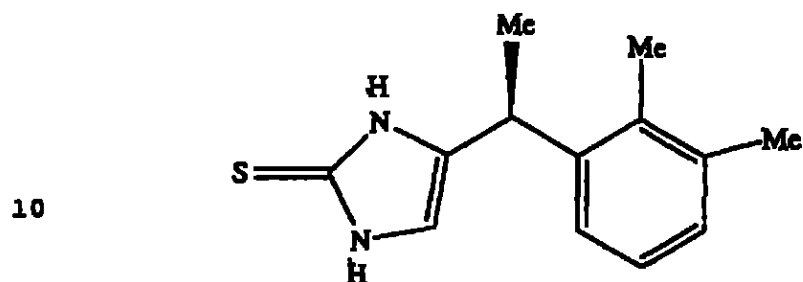
- 2 The α -2A/ α 1A selective agonist of claim 1
wherein said selective agonist has an α -1A efficacy
20 less than that of brimonidine or a ratio of α -1A/ α -2A
potency greater than that of brimonidine

- 3 The α -2A/ α -1A selective agonist of claim 1
comprising a compound represented by
25



4 A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical carrier and a therapeutically effective amount of an α -2A/ α -1A selective agonist that comprises a compound represented by

5



or a pharmaceutically acceptable salt, ester amide, stereoisomer or racemic mixture thereof

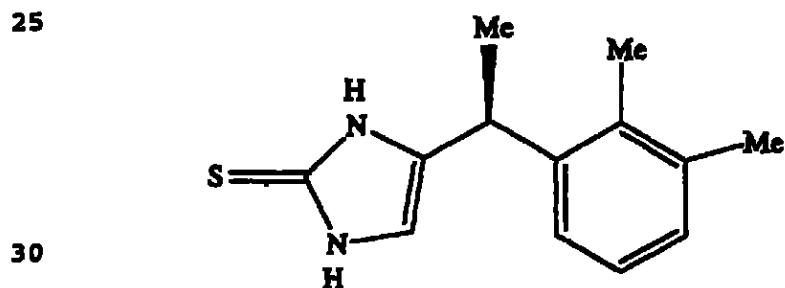
15

5 The pharmaceutical composition of claim 4 said selective agonist having an α -1A efficacy less than that of brimonidine or a ratio of α -1A/ α -2A potency greater than that of brimonidine

20

6 The pharmaceutical composition of claim 4 said selective agonist comprising a compound represented by

25



30

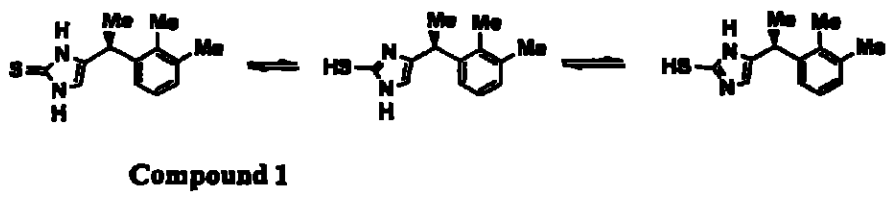
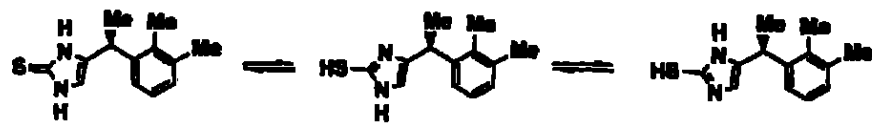


FIGURE 1



Compound 1

FIGURE 1

AP

2/2

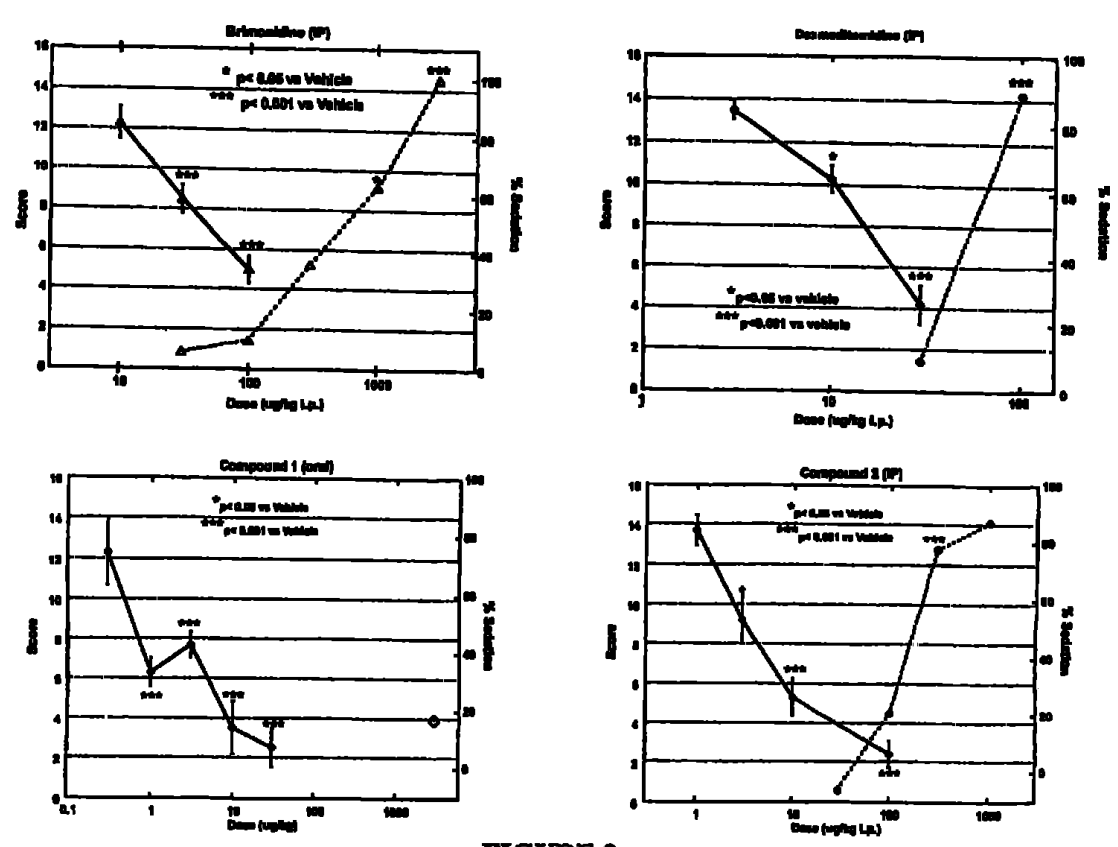


FIGURE 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06017219 00000000 Folios 113
Fecha (AMD) : 2006-02-21 17:11:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia : 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 14 453
FECHA FEBRERO 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CASTILLO PINEDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	49046417	21/02/2006	476,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒	MODELO DE UTILIDAD ☐	USUARIO	RADICADOR
		☐	☐
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		☐	☐
-Descripción de la invención		☐	☐
-Dibujos de ser estos pertinentes		☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas		☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐	☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	☐	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	☐	☐
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	☐	☐
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	☐	☐
-Representación gráfica del Esquema Trazado	☐	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐

Firma Responsable

Fecha

[Firma]
 21 de febrero de 2006