

(11) Número de Publicação: **PT 1663206 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4174 (2006.01) **A61P 1/00**

(2006.01)

A61P 9/00 (2006.01) **C07D 233/84** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.08.20**

(30) Prioridade(s): **2003.09.12 US 502562 P**
2004.07.15 US 891953

(43) Data de publicação do pedido: **2006.06.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.04.04**
021/2007

(73) Titular(es):

ALLERGAN, INC.

2525 DUPONT DRIVE IRVINE, CALIFORNIA

92623-9534

US

(72) Inventor(es):

KEN CHOW

US

TODD M. HEIDELBAUGH

US

JOHN E. DONELLO

US

DANIEL W.GIL

US

(74) Mandatário:

MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA

RUA ARCO DA CONCEIÇÃO, N.º 3, 1º ANDAR 1100-028

LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **1 - (2, 3 - DIMETIL - FENIL) - ETIL - 1 , 3 - DIHIDRO - IMIDAZOLE - 2 - TIONA COMO AGONISTA A 2A NÃO SEDATIVO.**

(57) Resumo:

1- (2, 3-DIMETIL-FENIL) -ETIL-1 , 3-DIHIDRO-IMIDAZOLE-2-TIONA COMO ANTAGONISTA A 2A NÃO SEDATIVO.

DESCRIÇÃO

1-(2,3-DIMETIL-FENIL)-ETIL-1,3-DIHI-DRO-IMIDAZOLE-2-TIONA COMO AGONISTA α 2A NÃO SEDATIVO

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

ÂMBITO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se na generalidade a medicina molecular e, mais particularmente, a agonistas adrenérgicos α -2A que sejam altamente selectivos no que toca ao receptor adrenérgico α -2A quando comparado com o receptor adrenérgico α -1A.

INFORMAÇÃO ANTECEDENTE

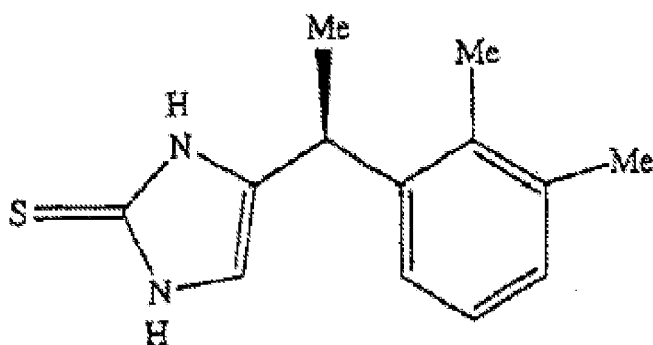
Uma variedade de condições pode ser mediada, pelo menos em parte, pelo sistema nervoso simpático, incluindo uma variedade de condições associadas ao stress. As condições induzidas simpaticamente incluem, sem limitação, a hipersensibilidade sensorial tal como a hipersensibilidade sensorial associada à fibromialgia ou à dor de cabeça tais como a enxaqueca; as doenças gastrointestinais tais como o síndrome do cólon irritável e a dispepsia; as condições dermatológicas tais como a psoríase; as desordens cardiovasculares; as taquicárdias; as desordens da vasoconstrição periférica, incluindo o síndrome de Raynaud e a escleroderma; os ataques de pânico; as desordens metabólicas tais como a diabetes do tipo II, a resistência à insulina e a obesidade; as desordens de contracção muscular incluindo as desordens a contracção muscular do esqueleto, as desordens da contracção muscular suave, a espasticidade, e as desordens de contracção muscular associadas à dor de cabeça

do tipo de tensão; as desordens comportamentais tais como, o excesso de apetite e a dependência de drogas; e a disfunção sexual.

Apesar dos agonistas adrenérgicos α -2A terem trazido esperança no tratamento dos sintomas das condições induzidas simpaticamente, a utilização destes agonistas adrenérgicos α -2 podem ser insatisfatórias devido aos efeitos sedativos concomitantes. Este mesmo problema limita a eficácia do tratamento de outras condições com agonistas adrenérgicos α -2, incluindo as condições neurológicas, as condições oculares e a dor crónica. Por consequência, existe uma necessidade para novos agonistas adrenérgicos α -2 eficazes, não sedativos, para utilização como produtos terapêuticos. A presente invenção satisfaz estas necessidades e também proporciona as vantagens que lhe estão associadas.

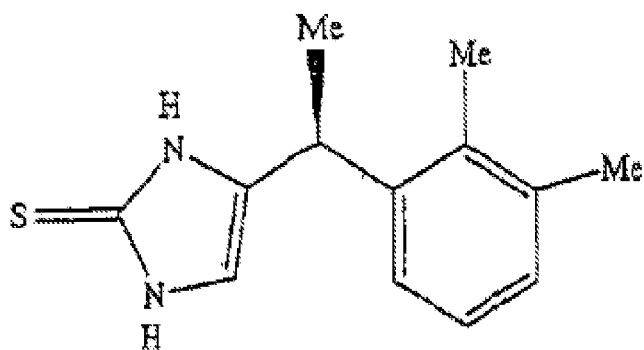
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um agonista selectivo α -1A / α -2A representado pela fórmula:



ou um respectivo sal, um estereoisómero ou uma sua mistura racémica farmacêuticamente aceitável. A presente invenção

proporciona em adição uma composição farmacêutica que contém um excipiente farmacêutico e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo α -2A / α -1A representado pela fórmula:



(ESTRUTURA 1) ou um respectivo sal, um éster, uma amida, um estereoisómero ou uma sua mistura racémica farmaceuticamente aceitável.

BREVE DESCRIÇÃO DOS ESQUEMAS

A Figura 1 mostra o Composto 1 ((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazole-2-tiona).

A Figura 2 mostra que o Composto 1 é superior à brimonidina na sua habilidade para aliviar a hipersensibilidade táctil induzida pela sulprostona na ausência de sedação. Os efeitos anti-hipersensibilidade e sedativos em resposta à aplicação de quatro agonistas α -2 foram comparados em modelos de hipersensibilidade táctica e actividade locomotora induzidos por sulprostona. Painel superior esquerdo: I. P. Brimonidina. Painel superior direito: I. P. Dexmedetomidina. Painel Inferior esquerdo: Composto 1 Oral. Painel inferior direito: I. P. Composto 2. Foram calculados o resultado de sensibilidade médio total e o desvio padrão da média (veja-se

a linha sólida e os símbolos sólidos, no eixo esquerdo). A actividade locomotora em relação aos animais tratados com veículo foi expressa como uma percentagem, e a percentagem de sedação foi calculada como sendo igual a 100% menos a percentagem de actividade locomotora (veja-se a linha picotada e os símbolos vazios, no eixo direito).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os receptores adrenérgicos medeiam as respostas fisiológicas às catecolaminas, à norepinefrina e à epinefrina, e são membros de uma superfamília de receptores de proteína G emparelhados que possuem sete domínios de membrana. Estes receptores, que se encontram divididos farmacologicamente nos tipos de receptores α -1, α -2 e β -adrenérgicos, estão envolvidos em diversas funções fisiológicas incluindo as funções dos sistemas cardiovascular e do sistema nervoso central. Os receptores α -adrenérgicos medeiam as funções de excitação e de inibição: os receptores adrenérgicos α -1 são tipicamente receptores pós-sinápticos de excitação que geralmente medeiam respostas no órgão efectuador, enquanto que os receptores adrenérgicos α -2 encontram-se localizados pós-sinapticamente bem como pré-sinapticamente, onde inibem a descarga de neurotransmissores. Os agonistas dos receptores adrenérgicos α -2 são presentemente usados clinicamente no tratamento da hipertensão, do glaucoma, da espasticidade, e da desordem de déficite de atenção, na supressão do levantamento opiáceo, como adjuntos de anestesia geral no tratamento da dor de cancro.

Os receptores adrenérgicos α -2 são presentemente classificados em três subtipos com base na sua caracterização

farmacológica e molecular: α -2A/D (α -2A em humanos e α -2B em cobaias); α -2B; α -2C (Bylund et al., Revista de Farmacologia (*Pharmacol. Rev.*) 46, págs. 121 a 136 (1994); e Hein e Kobilka, Neurofarmacologia (*Neuropharmacol.*), 34, págs. 357 a 366 (1995)). Os subtipos α -2A e α -2B podem regular a contracção arterial em alguns leitos vasculares, e os subtipos α -2A e α -2C medeiam a resposta de inibição da descarga da norepinefrina pelas extremidades dos nervos simpáticos. O subtipo α -2A também medeia muitos dos efeitos centrais dos agonistas adrenérgicos α -2 (Calzada e Artinano, Revista de Farmacologia (*Pharmacol. Rev.*), 44, págs. 195 a 208 (2001); Hein et al., Ann. NY Acad. Science, págs. 265 a 271 (1999); e Ruffolo (Ed.), α -Adrenoreceptores: Biologia Molecular, Bioquímica e Farmacologia (*Biochemistry and Pharmacology*), S. Karger Publisher's Inc. Farmington, CT (1991)).

Tal como aqui descrito, vários agonistas α -2 foram testados no que toca à selectividade funcional α -2A/ α -1A usando ensaios baseados em células *in vitro*. O Exemplo 1 descreve a preparação do agonista adrenérgico α -2 ((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazole-2-tiona) a partir da ((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1H-imidazole (veja-se também a Figura 1). Tal como mostrado na Tabela 1, este agonista adrenérgico, denotado de Composto 1, foi altamente selectivo no que toca ao α -2A/ α -1A, como ilustrado pelo nível indetectável de actividade α -1A observado para este composto num ensaio funcional de base celular (veja-se também o Exemplo II). Em contraste, a dexmedetomidina foi menos selectiva relativamente a α -2A/ α -1A que a brimonidina (veja-se a Tabela 1). Estes resultados indicam que o Composto

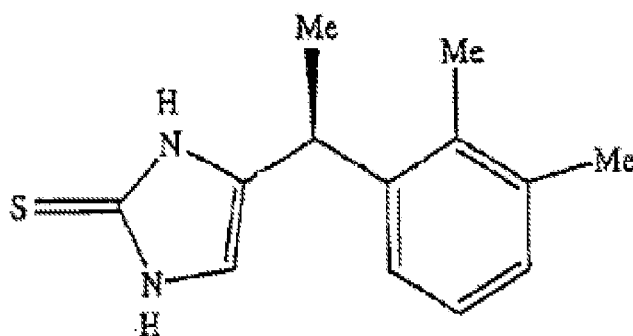
1 é altamente selectivo no que toca à activação do receptor α -2A quando comparado com o receptor α -1A.

Tabela 1		
Eficácia relativa da α -1A e quocientes de potência α -1A/ α -2A de vários agonistas α -2		
Composto	Eficácia relativa da α -1A*	Quocientes de potência α -1A/ α -2A
Brimonidina	0,2	744
Dexmedetomidina	0,5	539
Composto 1	NA	---
Composto 2	0,8	980
Eficácia em relação ao agonista completo de referência, a fenilefrina.		
NA = não activo		

Tal como descrito em maior detalhe no exemplo II, a selectividade funcional α -2A/ α -1A exibida nos ensaios *in vitro* de base celular exibiram uma correlação inversa com a actividade sedativa *in vitro* à dose terapêutica. Tal como revelado na Figura 2, o agonista α -2 que foi o mais altamente selectivo no que toca à função α -2A/ α -1A *in vitro* também exibiu a maior separação entre a dose terapêutica que aliviou a sensibilidade táctica induzida pela sulprostona e a dose resultante numa sedação significativa. Em particular, o Composto 1, administrado oralmente numa dose de 1 μ g/kg, produziu uma redução de 50% na sensibilização (linha sólida, no eixo esquerdo), com menos de 30% de sedação (diamante vazio, no eixo direito) em doses 100 vezes e mesmo 1000 vezes superiores à dose de 1 μ g/kg terapeuticamente eficaz (veja-se a Figura 2, painel inferior esquerdo). Esta separação entre

as doses terapêuticamente eficazes e sedativas foi maior que a observada em qualquer dos outros agonistas α -2 testados. Estes resultados indicam que a selectividade do receptor adrenérgico α -2A/ α -1A dos agonistas α -2 definida usando ensaios funcionais *in vitro* de base celular exibe uma correlação inversa com a actividade sedativa em doses terapêuticas *in vivo* seguindo a dosagem sistémica ou outra. Estes resultados indicam em adição que agonistas α -2 particularmente úteis, com grande separação entre as doses terapêuticamente eficazes e sedativas, são aqueles que exibem selectividade funcional ao receptor adrenérgico α -2A/ α -1A.

Com base nestas descobertas, a presente inversão proporciona um agonista selectivo α -2A/ α -1A representado por:



(ESTRUTURA 1) ou um respectivo sal, um estereoisómero ou uma sua mistura racémica farmacêuticamente aceitável. Um agonista selectivo da invenção possui uma eficácia α -1A inferior à da brimonidina ou uma razão de potência α -1A/ α -2A superior à da brimonidina. Numa incorporação, um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção é um composto representado pela estrutura 1.

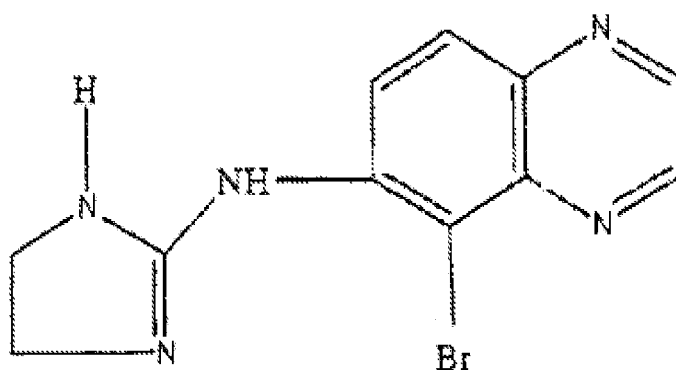
Um "agonista selectivo α -2A/ α -1A" da invenção pode ser caracterizado, em parte, por (1) possuir uma eficácia

superior a 25% em relação à brimonidina em um ou mais receptores adrenérgicos α -2 incluindo o receptor adrenérgico α -2A e (2) possuir em adição uma eficácia α -1A inferior à da brimonidina ou uma razão de potência α -2A/ α -1A superior à da brimonidina. Em incorporações particulares um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção possui uma razão EC_{50} α -1A/ α -2A que é pelo menos duas vezes superior à razão EC_{50} α -1A/ α -2A da brimonidina, ou uma razão EC_{50} α -1A/ α -2A que é pelo menos cinco vezes, dez vezes, vinte vezes, trinta vezes, quarenta vezes, cinquenta vezes, sessenta vezes, setenta vezes, oitenta vezes, noventa vezes ou 100 vezes superior à razão EC_{50} α -1A/ α -2A da brimonidina. É compreendido que, em adição à actividade agonista α -2A, um agonista selectivo EC_{50} α -2A/ α -1A da invenção pode opcionalmente possuir actividade agonista ou antagonista em um ou mais receptores adrenérgico ou outro, desde que o agonista selectivo satisfaça o critério avançado acima no que toca à selectividade α -1A/ α -2A.

A eficácia, também conhecida por actividade intrínseca, é uma medida de actividade máxima do receptor atingida por um agente. Para os propósitos da determinação da selectividade α -1A/ α -2A, a eficácia é de preferência determinada usando qualquer ensaio funcional que não amplifique significativamente a resposta do receptor. A eficácia pode ser representada como uma razão ou uma percentagem do efeito máximo do agente para o efeito máximo de um agonista padrão para cada subtipo de receptor. A Brimonidina (UK14304) na generalidade é usada como o agonista padrão para os receptores EC_{50} α -2A, α -2B e α -2C e é usada como o padrão aqui em que a eficácia relativa de um receptor α -2 é definida. A fenilefrina é um agonista padrão aceite para os

receptores α -1A, α -1B e α -1D e é aqui usado como o padrão em que a eficácia relativa de um receptor α -1 é definida.

Ao caracterizar funcionalmente um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção, a eficácia α -1A ou o quociente das potências α -1A/ α -2A, ou ambos, são comparados com a da brimonidina. Tal como aqui usado, o termo "brimonidina" refere-se ao composto que possui a fórmula que se segue



ou os seguintes derivados respectivos: 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina D-tartarato (1:1), AlphaganTM e UK14304. A Brimonidina, e os respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser adquiridos a partir de fontes comerciais ou preparados através dos métodos de rotina, por exemplo, tal como descrito na Patente N.º 6.323.204 dos EUA.

Qualquer um de entre uma variedade de ensaios são úteis na determinação da selectividade funcional α -2A/ α -1A. Como exemplos, a potência, a actividade ou EC₅₀ num receptor α -2A pode ser determinada fazendo testes no que toca à inibição da actividade da adenilato ciclase. Em adição, a inibição da adenilato ciclase pode ser testada em células PC12 expressas

de forma estável num receptor α -2A humano. Como exemplos adicionais, a potência, a actividade ou a EC_{50} num receptor α -2A pode ser determinada testando relativamente ao cálcio intracelular. O cálcio intracelular pode ser testado em células HEK293 expressas de forma estável num receptor α -1A tal como o receptor bovino α -1A.

Por consequência, é compreendido que a selectividade funcional α -2A/ α -1A pode ser caracterizada usando uma variedade de ensaios funcionais de rotina, por exemplo, os ensaios de base *in vitro* celular que medem a resposta de um agente próximo à activação do receptor. Os ensaios úteis incluem os ensaios *in vitro* tais como os ensaios cíclicos AMP ou os ensaios de incorporação GTPYS para a análise da função próxima à activação do receptor α -2 (Shimizu et al., *J. Neurochem*, 16, págs. 1609-1619 (1969); Jasper et al., *Biochem. Pharmacol.*, 55, págs. 1035 a 1043 (1998); e os ensaios de cálcio intramolecular tais como os ensaios FLIR e a detecção dos pulsos de cálcio através de fluo-3 para a análise funcional próxima à activação do receptor α -1 (Sullivan et al., *Methods Mol. Biol.*, 114, págs. 125 a 133 (1999); Kao et al., *J. Biol. Chem.*, 264, págs. 8179 a 8184 (1989). Os ensaios de selectividade baseados na exibição da acumulação cAMP induzida por forskolina nas células PC12 expressando estavelmente um receptor α -2A, e um aumento do cálcio intracelular nas células HEK293 expressando estavelmente um receptor α -1A, são descritas aqui no Exemplo II abaixo. Ensaio adicionais úteis incluem os ensaios de fosfato de inositol tais como os ensaios de proximidade de cintilação (Brandish et al., *Anal. Biochem.*, 313, págs. 311 a 318 (2003); os ensaios para o sequestro GPCR da β -arrestina tais como os ensaios de transferência de energia de

ressonância de bioluminescência (Bertrand et al., *J. Receptor Signal Transduc. Res.* 22, págs. 533 a 541 (2002)); e os ensaios de microfisiometria citosensor (Neve et al., *J. Biol. Chem.*, 267, págs. 25748 a 25753 (1992)). Estes e outros ensaios adicionais para a função α -2 e α -1 próximas são bem conhecidas na técnica.

Como outro exemplo, um ensaio GTPYS é um ensaio útil para a determinação da selectividade funcional α -2A/ α -1A. Os receptores adrenérgicos α -2 medeiam a incorporação da guanosina 5'-O-(gama-tio) trifosfato ($[^{35}\text{S}]\text{GTPYS}$) nas proteínas G em membranas isoladas através da troca de ($[^{35}\text{S}]\text{GTPYS}$) por GDP catalisada por receptores. Um ensaio baseado na incorporação ($[^{35}\text{S}]\text{GTPYS}$) pode ser levada a cabo essencialmente tal como descrito em Jasper et al., *supra*, 1998. De forma breve, as células confluentes tratadas com um agente a ser testado são colhidas das placas de cultura de tecido numa solução salina com tampão de fosfato antes da centrifugação a 300 x g durante cinco minutos a 4 °C. A paleta de células é re-suspensa num tampão de lise fria (5 mM Tris/HCl, 5 mM EDTA, 5mM EGTA, 0,1 mM PMSF, pH 7,5) usando um Disruptor Polytron (programação #6, cinco segundos), e centrifugado a 34.000 x g durante 15 minutos a 4 °C antes de ser re-suspenso num tampão de lise fria e centrifugado de novo como acima indicado. Seguindo o segundo passo de lavagem, são colocadas amostras da preparação de membrana no tampão de membrana (50 mM Tris/HCl, 1 mM EDTA, 5 mM de MgCl_2 , e 0,1 mM de PMSF, pH 7,4) e congelados a -70 °C até serem usados no ensaio de ligação.

A incorporação GTPYS é testada usando $[^{35}\text{S}]\text{GTPYS}$ numa actividade específica de 1250 Ci/mmol. As amostras de

membrana congelada são descongeladas e diluídas em tampão de incubação (50 mM de Tris/HCl, 5 mM de MgCl₂, 100 mM de NaCl, 1mM de EDTA, 1 mM de DTT, 1 mM de propanolol, 2 mM de GDP, pH 7,4) e incubado com radioligando numa concentração final de 0,3 nM a 25 °C durante 60 minutos. Após a incubação, as amostras foram filtradas através de filtros de fibra de vidro (Whatman GF/B, previamente tratados com albumina de soro bovina a 0,5%) numa placa de recolha de 96 poços e lavada rapidamente quatro vezes com quatro ml de tampão de lavagem à temperatura do gelo (50 mM Tris/HCl, 5 mM MgCl₂, 100 mM de NaCl, pH 7,5).

Após serem completamente secos, os filtros são transferidos para recipientes de cintilação que contêm cinco ml de mistura Ready Protein® da Beckman para a contagem. O efeito EC₅₀ e máximo (eficácia) são então determinados para o receptor α -2A.

É compreendido que as análises úteis são na generalidade levadas a cabo usando células que expressam naturalmente níveis significativos de um um subtipo de receptor α -adrenérgico ou usando células transfectadas que expressam níveis significativos de apenas um subtipo de receptor α -adrenérgico recombinante. Como um exemplo, o receptor adrenérgico pode ser um receptor humano ou homólogo possuindo, por consequência, uma farmacologia similar. Tal como aqui descrito, a selectividade α -2A/ α -1A é de preferência determinada com uma análise ao receptor proximal, isto é, aqueles em que a resposta do receptor não seja amplificada ou amplificada apenas de forma mínima ou aqueles em que é analisado um sinal rápido. À luz do que antes foi apresentado, um perito na técnica vai preferir a utilização

de outras análises que não a Selecção de Receptor e Tecnologia de Amplificação (RSAT - *Receptor Selection and Amplification Technology*) e outras análises similares em que o agonismo parcial ou completo não sejam bem diferenciados. Um sal, um estereoisómero ou uma sua mistura racémica farmacologicamente aceitável do Composto 1 podem ser preparados através dos métodos de rotina. O agonista selectivo α -2A/ α -1A mostrado na Estrutura 1 é meramente um exemplo de uma variedade de sais, etc., deste composto que podem ser prontamente preparados por um perito na técnica de uma forma similar à aqui descrita usando métodos bem conhecidos de síntese química, incluindo métodos similares aos aqui exemplificados (veja-se o Exemplo I).

Um perito entende que, em adição ao esquema sintético apresentado no Exemplo I, podem ser usadas uma variedade de vias para a preparação, por exemplo, do sistema do anel de imidazol do Composto 1. Cada síntese é bem conhecida na técnica, como descrito, por exemplo, em Grimmett, "Síntese de Imidazole e de Benzimidazole", Ross Academic Press (1997). Em adição, as vias alternativas para a produção das imidazole-2-tionas a partir de imidazóis também podem ser úteis na preparação do agonista selectivo do Composto 1. O sistema de anel de imidazole-2-tiona pode ser preparado a partir de um anel de imidazol através da protecção selectiva do azoto N1 por um grupo tritilo, seguido da desprotonação com uma base forte tal como o n-BuLi ou o LDA para formar o anião no C2. O anião pode subsequentemente ser feito reagir com enxofre para dar origem à desejada imidazole-2-tiona. Como um exemplo adicional, um anel de imidazol pode ser feito reagir com o fenilcloroformato para produzir a 2-imidazolona, que pode ser convertida na tiona, por exemplo, usando o reagente de Lawesson. Estes e outros métodos similares são bem conhecidos

na técnica para a preparação do Composto 1 e de outros agonistas selectivos α -2A/ α -1A da invenção.

O agonista selectivo α -2A/ α -1A proporcionado aqui pode ser útil, por exemplo, para a prevenção ou o alívio de uma condição induzida simpaticamente sem a sedação concomitante aquando da aplicação periférica. Qualquer uma de uma variedade de condições simpaticamente induzidas podem ser evitadas ou aliviadas sem a sedação concomitante através do agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção, incluindo a hipersensibilidade sensorial tal como a associada à fibromialgia ou as dores de cabeça tais como as enxaquecas; as doenças gastrointestinais tais como o síndrome do cólon irritável e a dispepsia; as condições dermatológicas tais como a psoríase; as desordens cardiovasculares; as taquicárdias; as desordens de vasoconstrição periférica incluindo o Síndrome de Raynaud e a escleroderma; os ataques de pânico; as desordens metabólicas tais como a diabetes do tipo II, a resistência à insulina e a obesidade; as desordens de contracção muscular incluindo as desordens da contracção muscular do esqueleto, a espasticidade, e as desordens de contracção muscular associadas às dores de cabeça do tipo de tensão; as desordens comportamentais tais como o apetite em excesso e a dependência de drogas; e a disfunção sexual.

Os agonistas selectivos α -2A/ α -1A aqui proporcionados são também úteis, por exemplo, na prevenção ou no alívio da dor crónica sem a sedação concomitante aquando da aplicação periférica. A dor crónica é um termo que se refere à dor que não a dor aguda e que inclui a dor neuropática, a dor visceral, a dor inflamatória, a dor de cabeça, a dor muscular e as dores relacionadas. É compreendido que a dor crónica é

de duração relativamente longa, por exemplo, vários anos e pode ser contínua ou intermitente. A dor crónica é distinguida da dor aguda, que é uma dor imediata, na generalidade, forte, e provocada por um ferimento tal como um corte, um raspão, uma queimadura, ou um estímulo químico como o experimentado aquando da exposição à capsaicina, o ingrediente activo das malaguetas.

Qualquer um de uma variedade de tipos de dor crónica podem ser evitados ou aliviados sem a sedação concomitante através de um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção incluindo a dor neuropática tal como a dor neuropática associada com a neuropatia diabética ou a neuralgia pós-herpética; a dor crónica associada ao cancro; a dor pós-operatória; a dor alodínica tal como a dor fibromiálgica; a dor crónica associada ao Síndroma de Dor Regional Complexa (CRPS - *Complex Regional Pain Syndrome*); a dor crónica visceral tal como a associada ao síndrome do cólon irritável ou a dismenorreia; a dor de cabeça crónica tal como a dor de enxaqueca, a dor de cabeça não vascular, a dor de cabeça localizada ou a dor de cabeça de tensão diária; e a dor muscular crónica tal como a associada ao espasmo negro.

Um agonista selectivo α -2A/ α -1A proporcionado aqui pode ser usado adicionalmente, por exemplo, na prevenção ou no alívio de uma condição neurológica sem a sedação concomitante aquando da aplicação periférica. Tal condição neurológica pode ser uma condição neurológica aguda ou crónica. Como exemplos, as condições neurológicas agudas que podem ser evitadas ou aliviadas sem a sedação concomitante por um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção, incluem a trombose; o trauma da cabeça e da espinha dorsal; e as convulsões. Em

adição, as condições neurológicas crônicas que podem ser evitadas ou aliviadas sem a sedação concomitante aquando da aplicação periférica por um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção, incluem as doenças neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a doença de Huntington, a esclerose lateral amiotrópica e a esclerose múltipla; a demência associada ao HIV e a neuropatia; as doenças oculares tais como o glaucoma, a neuropatia diabética e a degeneração macular relacionada com a idade; e a esquizofrenia, a adição, o desmame e a dependência de drogas, e a depressão e a ansiedade.

O termo condição neurológica inclui todas as desordens agudas e crônicas que afectam, pelo menos em parte, os neurónios. Por consequência, o termo condição neurológica inclui a hipóxia-isquemia (trombose); o trauma da cabeça e da espinha dorsal; a epilepsia; as desordens neurodegenerativas tais como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, o Parkinsonismo; a doença de Huntington, a esclerose lateral amiotrópica e a esclerose múltipla; as neuropatias ópticas tais como o glaucoma, a degeneração da retina induzida pela luz tais como a degeneração do fotoreceptor, e a degeneração macular; as desordens de degeneração do fotoreceptor tais como a retinite pigmentosa; a demência associada ao HIV (complexo de demência da síndrome de imunodeficiência adquirida) e a neuropatia associada ao HIV; as anomalias metabólicas, das mitocôndrias e infecciosas tais como a encefalite; os síndromas de dor neuropática tais como a causalgia ou a neuropatia periférica dolorosa; a atrofia olivopontocerebral; as anomalias das mitocôndrias e outras desordens bioquímicas tais como a síndrome de MELAS, MERRF, a doença de Leber, a encefalopatia de Wernicke's, a síndrome de Rett, a homocisteinúria, a hiperhomocisteinemia, a

hiperprolinemia, a hiperglicinemia não quetótica, a aminoacidúria hidróxibutírica, a deficiência de sulfito oxidase, a doença dos sistemas combinados, a encefalopatia de chumbo, a encefalopatia hepática, a síndrome de Tourette; a adição a drogas e a dependência de drogas; o desmame de drogas tais como o desmame do álcool e de opiáceos; e os síndromas de depressão ou de ansiedade (veja-se, por exemplo, Lipton e Rosenberg, *New Engl. J. Med.* 330, pág. 613 (1994)).

Um agonista selectivo α -2A/ α -1A proporcionado aqui pode ser usado adicionalmente, por exemplo, na prevenção ou no alívio de uma condição ocular sem a sedação concomitante aquando da aplicação periférica. As condições oculares a serem evitadas ou aliviadas sem a sedação concomitante por um agonista selectivo α -2A/ α -1A de acordo com a invenção incluem o glaucoma, a degeneração macular; e as retinopatias como a retinopatia diabética.

Qualquer uma de uma variedade de condições oculares pode ser evitada ou aliviada sem a sedação concomitante aquando da aplicação periférica de um agonista selectivo α -2A/ α -1A de acordo com a presente invenção. Tais condições incluem a retinopatia diabética; o edema macular tal como o associado à diabetes; as condições de degeneração da retina tais como o glaucoma, a degeneração macular tal como a degeneração macular relacionada com a idade (ARMB - *Age-Related Macular Degeneration*) e a retinite pigmentosa; as distrofias da retina; as desordens inflamatórias da retina; as condições oclusivas vasculares da retina tais como as oclusões da veia retinal ou oclusões das artérias periféricas ou centrais; a retinopatia ou prematuridade; a retinopatia associada às desordens do sangue tais como a anemia das células sickle; a

pressão intra-ocular elevada; a comichão ocular; danos posteriores a um descolamento de retina; danos ou agressões devido a cirurgia vitrectomia, retinal ou outra; e outro dano retinal incluindo o dano terapêutico tal como o resultante do tratamento com laser da retina, por exemplo, a fotocoagulação pan-retinal para a retinopatia diabética ou a terapia fotodinâmica da retina. As condições oculares que podem ser evitadas ou aliviadas sem a sedação concomitante através da aplicação periférica de um agonista selectivo α -2A/ α -1A de acordo com a presente invenção incluem, em adição, as neuropatias genéticas e adquiridas tais como as neuropatias ópticas caracterizadas primariamente pela perda da visão central, por exemplo, a neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON - *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*), a atrofia óptica dominante autosomal (doença de Kjer) e outras neuropatias ópticas tais como as que envolvem defeitos nas mitocôndrias, proteínas aberrantes relacionadas com a dinamina ou a apoptose inapropriada; e a neurite óptica tal como a associada à esclerose múltipla, as oclusões da via retinal ou a terapia fotodinâmica ou de laser. Veja-se, por exemplo, Carelli et al., *Neurochem. Intl.* 40, págs. 573 a 584 (2002); e Olichon et al., *J- Biol. Chem.*, 278, págs. 7743 a 7746 (2003). É compreendido que estas e outras anomalias, e em especial aqueles da retina neurosensorial, pode ser evitada ou aliviada sem sedação concomitante usando os agonistas selectivos da presente invenção.

Em adição à prevenção e ao alívio das condições induzidas simpaticamente, às condições neurológicas, às condições oculares e à dor crónica, um agonista selectivo α -2A/ α -1A pode ser útil para a prevenção ou alívio de outras desordens sem a sedação concomitante. Tal desordem pode ser, por exemplo, a desordem de déficit de atenção (ADHD/ADD), que é

uma desordem primariamente caracterizada pela falta de atenção, a distração e a impulsividade começando antes dos sete anos de idade. Os sintomas podem incluir a inquietação e contorcimento, a dificuldade em permanecer sentado, a fácil distração, a dificuldade em esperar a sua vez, a dificuldade em evitar disparar respostas, a inabilidade em seguir instruções, a conversa em excesso, e outros comportamentos disruptivos (Anderson, supra, 1994). Em adição, enquanto que originalmente reconhecida nas crianças, a ADHD/ADD continua até à idade adulta em muitos indivíduos (veja-se, por exemplo, Block, *Pediatr. Clin. North. Am.* 45, págs. 1053 a 1083 (1998); e Pary et al., *Ann Clin. Psychiatry* 14, págs. 105 a 111 (2002)). Um perito na técnica irá compreender que a invenção pode ser útil na prevenção e no alívio ADHD/ADD em crianças e adultos que possuem formas ligeiras bem como severas da desordem.

Um agonista selectivo α -2A/ α -1A de acordo com a presente invenção pode também ser útil na prevenção ou no alívio da congestão nasal; da diarreia; das desordens urinárias tais como a micturição hiperativa e a bexiga hiperactiva; a falha cardíaca congestiva; ou a psicose tal como a desordem maníaca. Em adição, um agonista selectivo α -2A/ α -1A de acordo com a presente invenção pode ser útil na prevenção ou no alívio de um ou mais sintomas associados à anestesia, como a náusea, os vómitos, os tremores ou o pânico; ou para melhorar a memória e os processos cognitivos, sem a sedação concomitante.

Tal como aqui descrito, um agonista selectivo α -2A/ α -1A de acordo com a presente invenção é caracterizado, em parte, pela habilidade para evitar ou aliviar qualquer um de uma

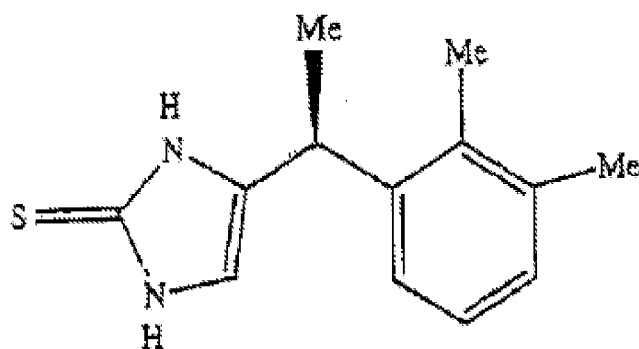
variedade de condições induzidas simpaticamente, de condições neurológicas, de condições oculares e de tipos de dor crónica sem a sedação concomitante. O termo “alívio” tal como aqui usado, refere-se à redução de pelo menos cerca de 50% de pelo menos um sintoma de uma condição particular ou tipo de dor crónica em tratamento.

Tal como é bem conhecido na técnica, a sedação é um termo que se refere a uma redução na actividade motora. A frase “sem a sedação concomitante”, tal como aqui usada em referência a um agonista selectivo, significa que, aquando da aplicação periférica, o agonista selectivo produz menos de cerca de 30% de sedação numa dose 10 vezes superior à do agonista selectivo requerido para produzir uma redução de 50% de um ou mais sintomas de uma condição particular ou tipo de dor crónica a ser tratada. Por exemplo, tal como mostrado na Figura 2 (painel inferior esquerdo), o Composto 1 foi administrado oralmente numa dose de 1 $\mu\text{g/kg}$ para produzir uma redução de 50% na escala de sensibilização (linha a cheio, no eixo esquerdo) com menos de 30% de sedação (diamante aberto, no eixo direito) em doses 100 vezes e mesmo 1000 vezes superiores à dose terapeuticamente eficaz de 1 $\mu\text{g/kg}$. Assim, o agonista selectivo α -2A/ α -1A representado pela fórmula do Componente 1 possui uma actividade terapêutica eficaz “sem sedação concomitante”. Por contraste, muitos agonistas α -2 tais como a dexmedetomidina são completamente sedativos em doses 10 vezes superiores à dose requerida para produzir uma redução de 50% na escala de sensibilização.

A dose de agonista selectivo α -2A/ α -1A requerida para produzir cerca de 30% de sedação (redução na actividade motora) pode ser de pelo menos 25 vezes superior a, 50 vezes

superior a, 100 vezes superior a, 250 vezes superior a, 500 vezes superior a, 1000 vezes superior a, 2500 vezes superior a, 5000 vezes superior a, ou 10000 vezes superior à dose requerida para produzir uma redução de 50% em um ou mais sintomas de uma condição particular ou de tipo de dor crônica a ser tratada. Os métodos para a determinação da extensão de uma redução num sintoma bem como a extensão da sedação são aqui descritos e em adição são bem conhecidos na técnica.

A presente invenção proporciona em adição uma composição farmacêutica que contém um excipiente farmacêutico e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo α -2A/ α -1A representado pela fórmula:



(ESTRUTURA 1) ou um respectivo sal, um estereoisómero ou uma sua mistura racêmica farmacêuticamente aceitável. Numa composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, o agonista selectivo pode possuir, por exemplo, uma eficácia α -1A inferior à da brimonidina ou uma razão de potência α -1A/ α -2A superior à da brimonidina. Numa incorporação, o agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção incluído numa composição farmacêutica da invenção contém um composto representado pela estrutura 1.

Por consequência, a invenção proporciona uma composição farmacêutica que contém uma quantidade eficaz de um excipiente farmacêutico e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção. Tal composição farmacêutica pode ser útil na prevenção ou no alívio, por exemplo, de qualquer uma das condições induzidas simpaticamente, neurológicas, ou oculares ou tipos de dor crónica apresentados aqui acima sem a sedação concomitante. Uma composição farmacêutica da invenção inclui um agonista selectivo α -2A/ α -1A e inclui em adição um excipiente farmacêuticamente aceitável, que é qualquer veículo, excipiente ou diluente que possua substancialmente nenhum efeito prejudicial de longo termo ou permanente quando administrado a um sujeito. Um expediente na generalidade é misturado com um agonista selectivo α -2A/ α -1A activo, ou deixado diluir ou rodear o agonista selectivo. Um excipiente pode ser um agente sólido, semi-sólido, ou líquido que actua como um excipiente ou veículo para o agonista selectivo. Exemplos de excipientes sólidos úteis nas composições farmacêuticas da invenção incluem os graus farmacêuticos do manitol, da lactose, do amido, do estearato de magnésio, da sacarina de sódio, dos polialquileno glicóis, do talco, da celulose, da glucose, da sucrose e do carbonato de magnésio. As formulações para supositórios podem incluir, por exemplo, o propileno glicol como excipiente. Exemplos de excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem, em adição, a água, tal como a água destilada ou desionizada; o soro fisiológico; a dextrose aquosa, o glicerol e o etanol. É compreendido que os ingredientes activos dentro de uma composição farmacêutica podem ser solúveis ou podem ser aplicados como uma suspensão no excipiente ou diluente desejado.

Uma composição farmacêutica pode opcionalmente incluir um ou mais agentes tais como os agentes de emulsificação, os agentes de humedecimento, os agentes adoçantes ou aromatizantes, os ajustadores de tonicidade, os conservantes, os tampões ou os anti-oxidantes. Os ajustadores de tonicidade numa composição farmacêutica da invenção incluem os sais tais como o acetato de sódio, o cloreto de sódio, o cloreto de potássio, o manitol ou a glicerina e outros ajustadores de tonicidade farmacêuticamente aceitáveis. Os conservantes úteis nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem o cloreto de benzalcónio, o clorobutanol, o timerosal, o acetato de fenilmercúrio, e o nitrato de fenilmercúrio. Vários tampões e meios para o ajuste do pH podem ser usados para preparar uma composição farmacêutica incluindo os tampões de acetato, os tampões de citrato, os tampões de fosfato e os tampões de borato.

De modo similar, os anti-oxidantes úteis nas composições farmacêuticas são bem conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, o metabisulfito de sódio, o tiosulfato de sódio, a acetilcisteína, o hidroxianisole butilado e o hidroxitolueno butilado. É sabido que estas e outras substâncias conhecidas na técnica da farmacologia podem ser incluídas numa composição farmacêutica da invenção. Veja-se, por exemplo, a obra de Remington, *Pharmaceutical sciences*, da Mack Publishing Company, Esaton, PA, 16ª Edição, 1980. É também sabido que uma composição farmacêutica que contém um agonista selectivo α -2A/ α -1A pode opcionalmente ser administrada em conjunção com uma ou mais outras substâncias terapêuticas, na mesma composição farmacêutica ou noutra diferente e através da mesma e de uma diferente via de aplicação.

Um agonista selectivo α -2A/ α -1A é administrado perifericamente a um sujeito numa quantidade terapeuticamente eficaz. Uma tal quantidade terapeuticamente eficaz é na generalidade uma dose mínima para obter a desejada prevenção ou o alívio de um ou mais sintomas de, por exemplo, uma condição induzida simpaticamente, uma condição neurológica, uma condição ocular ou uma dor crónica, esta quantidade é a aproximadamente necessária para reduzir para níveis toleráveis o desconforto causado pela condição induzida simpaticamente, a condição neurológica, a condição ocular ou a dor crónica. Uma tal dose pode ser uma quantidade que reduza pelo menos um sintoma da condição ou tipo de dor por pelo menos cerca de 50% e na generalidade encontra-se na gama entre 0,1 e 1000 mg/dia e pode encontrar-se, por exemplo, na gama entre 0,1 e 500 mg/dia, 0,5 e 500 mg/dia, 0,5 e 100 mg/dia, 0,5 e 50 mg/dia, 0,5 e 20 mg/dia, 0,5 e 10 mg/dia ou 0,5 e 5 mg/dia, sendo a quantidade efectiva a ser administrada determinada pelo médico levando em conta as circunstâncias relevantes e que incluem a severidade e o tipo da condição simpaticamente induzida, da condição neurológica, da condição ocular ou da dor crónica; a idade e o peso do sujeito; a condição física geral do sujeito; e a formulação farmacêutica e a via de aplicação. Tal como discutido mais abaixo, uma composição farmacêutica da invenção pode também ser útil na forma de um supositório ou numa formulação de descarga prolongada tal como, um adesivo dérmico, uma formulação para depósito sobre ou debaixo da pele, ou uma formulação para a injeção intramuscular.

Numa incorporação, uma composição farmacêutica da invenção é uma composição oftálmica. Uma composição oftálmica contém um excipiente oftalmologicamente aceitável, o que é qualquer veículo que não possua substancialmente nenhum efeito

prejudicial de longo prazo ou permanente no olho ao qual é administrada. Exemplos de excipientes oftalmologicamente aceitáveis incluem a água, tal como a água destilada ou desionizada, o soro fisiológico; e outros meios aquosos. As composições oftálmicas podem incorporar, por exemplo, um agonista selectivo α -2A/ α -1A, ou um agonista selectivo α -2A/ α -1A como uma suspensão num excipiente apropriado.

As composições oftálmicas tópicas são também úteis. Tais composições incluem as gotas oculares, os unguentos oculares, os géis oculares e os cremes oculares. Tais composições oftálmicas são fáceis de aplicar e distribuem o agonista selectivo de forma eficaz. Componentes de exemplos de composições oftálmicas tópicas são mostrados abaixo na Tabela 2.

Tabela 2

Ingrediente	Quantidade (% p/v)
Composto 1	Entre 0,0001 e cerca de 0,1
Conservante	0 - 0,10
Veículo	0 - 40
Ajustador de Tonicidade	1 - 10
Tampão	0,01 - 10
Ajustador de pH	q.s. pH 4,5 - 7,5
Antioxidante	Conforme necessário
Água purificada	Conforme necessário para perfazer 100%

Um conservante pode ser incluído, se desejado, numa composição oftálmica da invenção. Um tal conservante pode ser o cloreto de benzalcónio, o clorobutanol, o timerosal, o acetato fenilmercúrico, ou o nitrato fenilmercúrico. Os

veículos usados numa composição oftálmica tópica incluem, embora não estejam limitados a, o álcool polivinílico, a povidona, a hidroxipropil metil celulose, os poloxameros, a carboximetil celulose, a hidroximetil celulose e a água purificada.

Pode também ser incluído um ajustador de tonicidade, se desejado, numa composição oftálmica da invenção. Um tal ajustador de tonicidade pode ser um sal tal como o cloreto de sódio, o cloreto de potássio, o manitol ou a glicerina, ou outro ajustador de tonicidade farmacêuticamente ou oftalmologicamente aceitável.

Vários tampões e meios para o ajuste de pH podem ser usados para preparar uma composição oftálmica na invenção, desde que a preparação resultante seja oftalmologicamente aceitável. Tais tampões incluem os tampões de acetato, os tampões de citrato, os tampões de fosfato e os tampões de borato. É sabido que os ácidos ou as bases podem ser usados para ajustar o pH da composição, se necessário. Os antioxidantes oftalmologicamente aceitáveis úteis na preparação de uma composição oftálmica incluem o metabisulfito de sódio, a acetilcisteína, o hidroxianisole butilado e o hidroxitolueno butilado.

Um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção ou uma composição farmacêutica contendo um tal agonista selectivo é administrada perifericamente a um sujeito. Tal como aqui usada em referência a um agonista selectivo α -2A/ α -1A, o termo “administrada perifericamente” ou “aplicação periférica” refere-se à introdução do agonista selectivo α -2A/ α -1A no sujeito for do sistema nervoso central. Por

consequência, a aplicação periférica inclui qualquer via de aplicação que não a aplicação directa à espinha ou ao cérebro.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo α -2A/ α -1A pode ser perifericamente administrada a um sujeito através de qualquer uma de uma variedade de vias dependendo, por exemplo, do tipo de condição ou de doença crónica a ser evitado ou aliviado, da formulação farmacêutica, e da história, dos factores de risco e dos sintomas do sujeito. Vias apropriadas de aplicação periférica incluem quer a aplicação sistémica quer a aplicação local. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo α -2A/ α -1A pode ser administrada oralmente; parentalmente; através de uma bomba subcutânea; através de um adesivo dérmico; através de uma injeção intravenosa, intra-articular, subcutânea ou intramuscular; através de gotas tópicas, de cremes, de géis ou de unguentos; como formulações de descarga prolongada implantadas ou injectadas; ou através de mini-bombas subcutâneas ou de outro instrumento implantado.

Um perito na técnica percebe que a aplicação periférica pode ser local ou sistémica. A aplicação local resulta numa aplicação superior de agonista selectivo α -2A/ α -1A no local de aplicação e à volta deste do que a regiões distantes do local de aplicação. A aplicação sistémica resulta na aplicação de um agonista selectivo α -2A/ α -1A essencialmente através de pelo menos todo o sistema periférico do sujeito.

As vias de aplicação periférica úteis para a aplicação de um agonista selectivo α -2A/ α -1A ou de uma composição

farmacêutica da invenção, inclui, sem limitação, a aplicação oral, a aplicação tópica, a injeção intravenosa ou outra, e as mini-bombas implantadas ou outros instrumentos ou formulações de descarga prolongada. Um agonista selectivo α -2A/ α -1A ou uma composição farmacêutica da invenção pode ser administrada perifericamente, oralmente em qualquer forma aceitável tal como em tabletes, comprimidos, cápsulas, pós, líquidos, suspensões, emulsões ou similares; como um aerossol; como um supositório; através de injeção intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutânea ou parental; através de difusão transdérmica ou de electroforese; de forma tópica em qualquer forma aceitável tal como em gotas, em cremes, em gel ou unguentos; e através de mini-bombas ou outros instrumentos implantados ou formulações de descarga prolongada. Um agonista selectivo α -2A/ α -1A pode opcionalmente ser armazenado em formas de dosagem unitária apropriadas à aplicação individual de doses precisas, ou em formas de dosagem de descarga controlada para a aplicação contínua controlada.

A aplicação crónica de um agonista selectivo α -2A/ α -1A ou de uma composição farmacêutica da invenção pode ser útil, por exemplo, para a prevenção ou para o alívio da dor crónica ou de outra condição crónica tal como uma condição neurológica crónica. Os meios para uma aplicação contínua repetida ou periférica incluem a aplicação oral ou tópica repetida, e a aplicação através de uma mini-bomba subcutânea. Um agonista selectivo α -2A/ α -1A ou uma composição farmacêutica da invenção pode ser perifericamente e cronicamente administrada através de uma aplicação intravenosa contínua através de uma mini-bomba implantada de infusão, ou usando uma formulação de descarga prolongada.

É compreendido que as formulações de baixa descarga podem ser úteis para a prevenção ou para o alívio da dor crónica dou de outra condição crónica tal como, uma condição neurodegenerativa crónica. É em adição compreendido que a frequência e a duração da dosagem de uma tal formulação de descarga lenta irá estar dependente, em parte, na prevenção ou na extensão do alívio desejado e na meia-vida do agonista selectivo α -2A/ α -1A, e no facto de uma variedade de vias de aplicação serem úteis na aplicação de formulações de descarga lenta, tal como discutido anteriormente.

Um agonista selectivo α -2A/ α -1A ou uma composição oftálmica da invenção pode ser administrada perifericamente a um sujeito para prevenir ou aliviar uma condição ocular através de uma variedade de vias dependendo, em parte, das características do agonista selectivo a ser administrado e da história, dos factores de risco e dos sintomas do sujeito. As vias periféricas de aplicação apropriadas para a prevenção e o alívio de uma condição ocular incluem quer a aplicação sistémica quer a aplicação local. Em incorporações particulares, uma composição oftálmica contendo um agonista selectivo α -2A/ α -1A é administrada topicamente nomeadamente através de gotas oculares, ou através de injeção local, ou é libertada a partir de um implante intraocular ou periocular.

As vias de aplicação sistémicas ou locais úteis na prevenção ou no alívio de uma condição ocular através da aplicação de um agonista selectivo α -2A/ α -1A ou de uma composição oftálmica da invenção, inclui a alimentação forçada oral; a injeção intravenosa; a injeção intraperitoneal; a injeção intramuscular; a injeção subcutânea; a difusão transdérmica

e a electroforese; as gotas dérmicas e os unguentos para os olhos; a injeção periocular e intraocular incluindo a injeção subconjuntival; os instrumentos de descarga prolongada tais como os instrumentos de descarga prolongada implantados localmente; e os implantes intraoculares e perioculares incluindo os implantes bioerodíveis e com base em reservatório.

Numa incorporação, uma composição oftálmica contendo um agonista selectivo α -2A/ α -1A é administrada topicamente no olho. O agonista selectivo α -2A/ α -1A pode ser administrado, por exemplo, como parte de uma solução oftálmica tal como as gotas para os olhos. Noutra incorporação, uma composição oftálmica contendo um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção é injectado directamente no olho. Numa incorporação adicional, uma composição oftálmica contendo um agonista selectivo α -2A/ α -1A da invenção é libertado de um implante tal como um implante bioerodível ou com base em reservatório.

Tal como indicado acima, uma composição oftálmica que contém um agonista selectivo α -2A/ α -1A pode ser administrada localmente através de um implante intraocular ou periocular, que pode ser bioerodível ou com base em reservatório. Tal como aqui usado, o termo "implante" refere-se a qualquer material que não migre significativamente do local de inserção após a implantação. Um implante pode ser biodegradável, não biodegradável, ou composto quer de materiais biodegradáveis quer não biodegradáveis; um implante não biodegradável pode incluir, se desejado, um reservatório reutilizável. Os implantes úteis para a prevenção ou o alívio de uma condição ocular incluem, por exemplo, os adesivos, as partículas, as folhas, as placas, as microcápsulas e outros

similares, e pode ser de qualquer forma e tamanho compatível com o local seleccionado para a inserção, que pode ser, a câmara posterior, a câmara anterior, a supracoróide ou a subconjuntiva do olho. É compreendido que um implante útil liberta na generalidade a composição oftálmica implantada numa dose terapeuticamente eficaz no olho do sujeito ao longo de um período prolongado de tempo. Uma variedade de implantes oculares e de formulações de descarga prolongada apropriadas à descarga ocular são bem conhecidas na técnica, tal como descrito, por exemplo, nas Patentes n.º 5.869.079 e n.º 5.443.505 dos EUA.

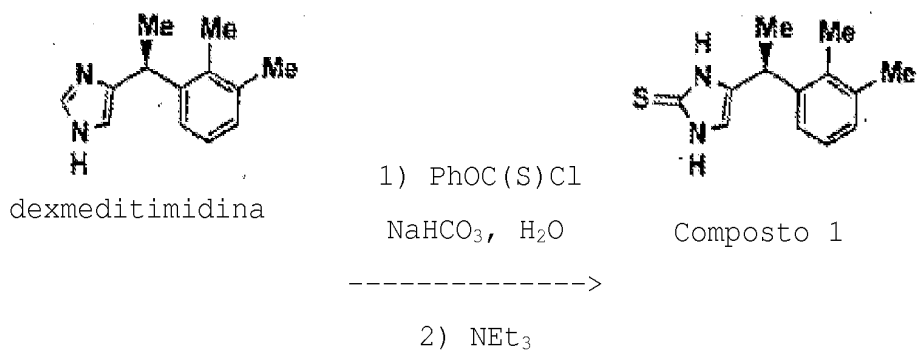
Os seguintes exemplos são destinados a ilustrar a presente invenção.

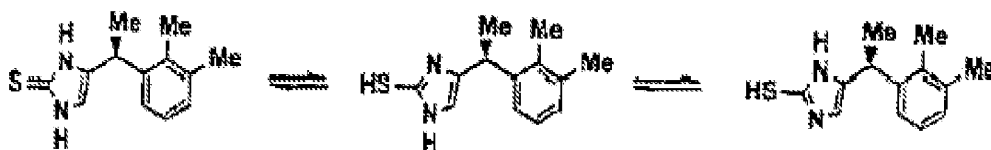
EXEMPLO 1

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 1

Este exemplo descreve a preparação do agonista selectivo α -2A/ α -1A, o Composto 1.

A. Preparação do Composto 1 ((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazole-2-tiona)



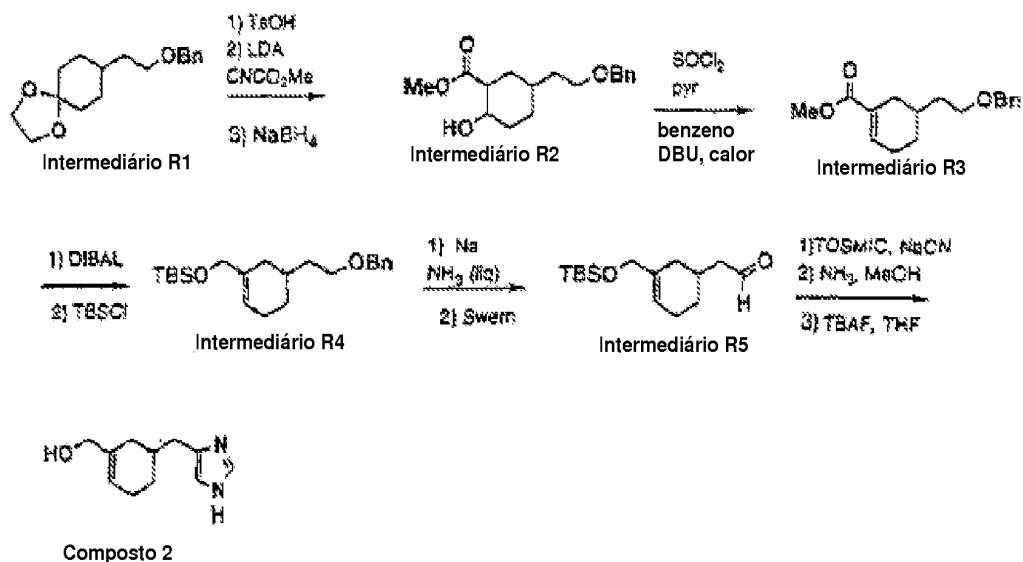


Composto 1

Uma mistura de (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)etil]-1H-imidazole (dexmeditomida; 2,00 g, 10,0 mmol) preparado tal como descrito por Cordi et al., *Synth. Comm*, 24, pág. 1585 (1996), em THF (45 ml) e em água (40 ml) foi tratado com NaHCO_3 (8,4 g, 100 mmol) e com fenilclorotionoformato (3,7 ml, 27,4 mmol). Após agitação durante quatro horas à temperatura ambiente, a mistura foi diluída em água (30 ml) e em éter (75 ml). A camada orgânica foi removida, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com um volume de éter de 50 ml. As camadas orgânicas foram secas sobre MgSO_4 , e filtradas. O resíduo foi concentrado sob vácuo, diluído com MeOH (54 ml) e feito reagir com NEt_3 (6,5 ml) à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi removido sob vácuo e substituído com CH_2Cl_2 :hexano a 30%. O solvente foi de novo removido e foram formados sólidos. Após uma suspensão adicional em CH_2Cl_2 :hexano a 30%, o sólido foi colectado num filtro, lavado com CH_2Cl_2 :hexano e seco sob vácuo para dar origem a 1,23 g (53%) do composto 1 ((+)-(S)-4-[1-(2,3-dimetil-fenil)-etil]-1,3-dihidro-imidazole-2-tiona). Uma representação esquemática do Composto 1 é apresentada acima.

A caracterização do produto deu origem ao seguinte. Rotação óptica: $[\alpha]_{\text{D}20} +14^\circ \text{C}$ (c 1-25 em MeOH). ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) d 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. Procedimento para a preparação do Composto 2 (5-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-ciclohex-1-enil-metanol)



O 8-(2-Benzilóxi-etil)-1,4-dioxa-espiro [4,5]decano (Intermediário R1; 1,02 g, 3,70 mmol) foi preparado tal como descrito por Ciufolini et al., *J. Amer. Chem. Soc.* 113: 8016 (1991). Este composto foi dissolvido em acetona (100 ml) : H_2O (5 ml) e feito reagir com TsOH (140 mg, 0,74 mmol) a 45 °C durante 5 horas. Após um tratamento padrão aquoso o material foi purificado através de uma cromatografia em SiO_2 para dar origem à 4-(2-benzilóxi-etil)-ciclohexanona na forma de um óleo incolor (97%).

Uma solução de LDA (33 ml, 1,5 M em Et₂O) em THF (50 ml) a -78 °C foi tratada com 4-(2-benzilóxi-etil)ciclohexanona (9,5 g, 40,2 mmol). A mistura foi aquecida a 0 °C durante 30 minutos antes do re-arrefecimento até -78 °C e da adição de HMPA (7 ml). O metil cianoformato (4,1 ml, 85 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 15 minutos antes

do tratamento com água e do tratamento posterior. O produto foi purificado através de cromatografia em SiO_2 com EtOAc:Hx a 10%. O éster de metilo do ácido 5-(2-Benzilóxi-etil)-2-oxo-ciclohexanocarboxílico foi isolado, obtendo-se 5,8 g (49%), e reduzido com um equivalente de NaBH_4 em MeOH a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. O álcool (*Intermediário R2* acima) foi purificado através de cromatografia em SiO_2 com EtOAc:Hx a entre 30 e 50% (~90% de rendimento).

Uma solução de éster de metilo de ácido 5-(2-benzilóxi-etil)-2-hidróxi-ciclohexanocarboxílico (*Intermediário R2*; 0,72 g, 2,48 mmol) em piridina (10 ml) foi tratado com SOCl_2 (0,73 ml, 12,4 mmol) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura foi deixada reagir durante 15 minutos e foi depois aquecida a $55\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi diluído em éter a $0\text{ }^\circ\text{C}$. A solução foi tratada com água, lavada com HCl a 1 M, NaOH a 1% e com uma solução salina. O material orgânico foi seco sobre MgSO_4 , filtrado e libertado de solvente. A mistura foi diluída com benzeno, e com água por destilação azeotrópica sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em benzeno (15 ml), e foi adicionado DBU (0,76 ml, 5 mmol). A mistura foi feita reagir durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após o tratamento e a cromatografia em SiO_2 com EtOAc:Hx a 20%, foi isolado o éster de metilo de ácido 5-(2-benzilóxi-etil)-ciclohex-1-enecarboxílico (*Intermediário R3*) (0,56 g (82%)).

O *Intermediário R3* foi dissolvido em THF (100 ml) e adicionado a uma solução de DIBAL (70 ml, 1M em hexanos) em THF (130 ml) a $-35\text{ }^\circ\text{C}$ durante 35 minutos. A mistura foi tratada com uma solução de sal de Rochelle, e extraída com éter. O resíduo salino foi purificado através de cromatografia com SiO_2 com EtOAc:Hx a 30% para dar origem a

4,6 g de [5-(2-benzilóxi-etil)-ciclohex-1-enil]-metanol (80%). Uma solução de álcool (4,0 g, 18,7 mmol) em DMF (60 ml) foi tratada com trietilamina (3 ml) seguida de TBSCl (3,0 g, 22,4 mol) durante 20 minutos à temperatura ambiente. O resíduo foi isolado a partir de um tratamento aquoso e purificado através de cromatografia para dar origem a 3,6 g de [5-(2-benzilóxi-etil)-ciclohex-1-enilmetóxi]-tert-butil-dimetil-silano (*Intermediário R4*) (63%).

O álcool benzílico protegido (*Intermediário R4*) (2,0 g, 5,55 mmol) em THF (20 ml) foi arrefecido a -70 °C, e o NH₃ foi condensado neste recipiente (-20 ml). Foram adicionados bocados de Na, e a mistura foi deixada em agitação a -70 °C durante 15 minutos. A mistura foi aquecida até -30 °C durante 20 minutos, tratada com NH₄Cl, e isolada através de extracção. O resíduo foi purificado através de cromatografia em SiO₂, com EtOAc:Hx a 25% (99%). O álcool foi oxidado através do protocolo de "Swern" padrão. O álcool 2-[3-(tert-butil-dimetil-silanilóximetil)-ciclohex-3-enil]-etanol (1,3 g, 4,8 mmol) foi adicionado a uma solução de cloreto de oxalilo (3,55 ml, 7,1 mmol) em CH₂Cl₂ (30 ml) com DMSO (0,63 ml, 8,9 mmol) a -78 °C. Após 40 minutos foi adicionado NEt₃ (2,51 ml), e a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente. Após um tratamento aquoso standard e uma purificação, foi isolado o [3-(tert-butil-dimetil-silanilóximetil)-ciclohex-3-enil]-acetaldeído (*Intermediário R5*) (~95%).

A preparação seguinte seguiu o procedimento de Horne et al., *Heterocycles*, 39, pág. 139 (1994). Uma solução de aldeído (*Intermediário R5*; 0,34 g, 1,3 mmol) em EtOH (5 ml) foi tratada com isocianeto de tosilmético (TosMIC; Aldrich; 0,25 g; 1,3 mmol) e NaCN (~15 mg, cat) e deixada em agitação à

temperatura ambiente durante 20 minutos. O solvente foi removido no vácuo; o resíduo foi dissolvido em NH_3 ~7M em MeOH e transferido para um tubo susceptível de ser selado antes do aquecimento a 100 °C durante 15 horas. A mistura foi concentrada e purificada através de cromatografia em SiO_2 com MeOH a 5% (saturada com NH_3) : CH_2Cl_2 . Uma solução de um produto em THF com TBAF (1,5 eq.) foi agitada à temperatura ambiente após um tratamento aquoso. O produto cru foi cromatografado (5-7% NH_3/MeOH em CH_2Cl_2) e designado de Composto 2.

A caracterização do Composto 2 deu origem ao seguinte. Rotação óptica: ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,54 (brs, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,46 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,5-2,1 (m, 6H), 1,0-1,55 (m, 1H).

EXEMPLO II

CARACTERIZAÇÃO DE UM AGONISTA α -2 COM UMA SELECTIVIDADE FUNCIONAL α -2A/ α -1A SUPERIOR À DA BRIMONIDINA

Este exemplo demonstra que a selectividade α -2A/ α -1A nos ensaios do receptor funcional proximal tem correlação com a actividade *in vivo* não sedativa.

A. Ensaios funcionais *in vitro*

A actividade funcional proximal nos receptores adrenérgicos α -1A e α -2A foi comparada com a da bromonidrina, da dexmedetomidina, do Composto 1 e do Composto 2. A brimonidina foi obtida a partir da sigma; a dexmedetomidina foi preparada tal como descrito por Cordi et al., supra, 1996; e os

Compostos 1 e 2 foram sintetizados tal como descrito no Exemplo I acima. Os perfis farmacológicos do receptor α -adrenérgico foram analisados em ensaios usando linhas celulares que expressavam de forma estável os receptores α -2A ou α -1A, descritos abaixo.

Para avaliar a actividade α -1A, os compostos foram testados funcionalmente no que toca à sua habilidade para estimular um aumento no cálcio intracelular nas células HEK293 que expressam de forma estável o receptor α -1A. A eficácia relativa α -1A foi determinada por referência ao agonista completo, a fenilefrina, tal como descrito abaixo. Tal como resumido na Tabela 1 mostrada acima, a dexmedetomidina e o Composto 2 possuem eficácias relativas superiores à da drimonidina, enquanto que a eficácia relativa α -1A do Composto 1 foi tão baixa que não pode ser detectada neste ensaio.

Os mesmos compostos foram também testados funcionalmente no que toca à função proximal α -2A através de um ensaio à inibição à acumulação de cAMP induzida por forskolina nas células PC12 que expressam de forma estável o receptor α -2A humano. Os níveis intracelulares de cAMP foram determinados usando o sistema de ensaio imunológico de enzima cAMP Biotrak descrito abaixo. O EC_{50} para a inibição cAMP α -2A foi expresso como uma razão com o α -1A EC_{50} para dar uma razão de potência α -1A/ α -2A. Tal como mostrado na Tabela 1 acima, o agonista adrenérgico α -2, denotado de Composto 1, possuía uma elevada selectividade α -1A/ α -2A, tal como evidenciado pelo teor indetectável de actividade α -1A observado para este composto. Por contraste, a dexmedetomidina, por exemplo, foi mostrou

uma selectividade α -1A/ α -2A inferior à da brimonidina. Estes resultados indicam que o Composto 1 é altamente selectivo no que toca à activação do receptor α -2A quando comparado com o receptor α -1A.

As linhas celulares estáveis expressando um receptor adrenérgico foram estabelecidas como a seguir se indica. Os receptores cDMAs da α -1A bovina, a α -1B de cobaia, as extremidades "cegas" (*blunt-end*) da α -2A humana foram subclonados nos centros NheI-EcoRI no vector retroviral pCL BABE puro. Os elementos retrovirais foram verificados através do sequenciamento do DNA de dupla hélice. As partículas retrovirais de pseudotipos de elevado título foram produzidas através da co-transfecção de HEK293GP, uma linha celular HEK293 que expressa de forma estável o Gag-Pol do vírus de leucemia de Maloney, com o vector retroviral apropriado e a pMD.G, um vector de expressão para a proteína envelope do vírus da estomatite vesicular, VSV-G. Dezasseis horas após a transfecção, o meio (DMEM, 10% FCS) foi alterado; o meio de título elevado ($\sim 1 \times 10^6$ pfu/ml) foi então recolhido quarenta e oito horas depois. O sobrenadante foi filtrado através de um filtro de 0,4 μ M.

O sobrenadante de receptor de α -2A humana foi adicionado, em diferentes quantidades, a células PC12 Naive, que foram então incubadas durante 48 horas. A população de células transduzida foi de novo colocada em placas a uma densidade inferior e deixadas crescer num meio contendo 100 μ g/ml de puomicina. As células não transduzidas foram mortas dentro de três dias e um único focus foi desenvolvido dentro de dois meses. Os focus foram recolhidos, expandidos, e analisados no que toca à densidade do receptor através de uma ligação de

radioligando de brimonidina. A actividade do receptor funcional α -2 foi confirmada através de inibição da acumulação de cAMP induzida pela forskolina.

O sobrenadante de receptor de α -1A bovino foi adicionado, em quantidades variadas, as células HEK293 de Naive, que foram então incubadas durante 48 horas. A população de células transduzida foi substituída por uma densidade menor e desenvolvida num meio contendo 0,25 μ g/ml de puomicina. Um nível significativo de morte celular tornou-se evidente dentro de três dias, com o foco único a aparecer dentro de duas semanas. Após a recolha e a expansão dos focos, os subclones foram funcionalmente testados no que toca à expressão do receptor α -1 através da medição da acumulação de Ca_{2+} induzida pela fenilefrina, tal como descrito abaixo. A densidade do receptor foi medida através de um ensaio de ligação de um radioligando de prazosina.

As respostas do Ca_{2+} intracelular foram medidas em células HEK293 que expressavam de forma estável o receptor adrenérgico de α -1A bovina. Entre 40.000 e 50.000 células foram colocadas por poço em placas de 96 poços revestidas a poli-D-lisina em 0,2 ml de DMEM contendo soro fetal de bezerro a 10%, inactivado através de calor, 1% de antibiótico-antimicótico e 0,25 g/ml de puomicina um dia antes da utilização. As células foram lavadas duas vezes com HBSS com um suplemento de 10 mM de HEPES, 2,0 mM de CaCl_2 e 2,5 mM de probenicida, e subsequentemente incubadas a 37 °C durante 60 minutos com Fluo-4 (Molecular Probes; Eugene, Oregon) a 4M. O corante extracelular foi lavado das placas duas vezes antes da colocação das placas no leitor de imagem fluorométrica de placas (FLIR - *Fluorometric Imaging Plate*

Reader; Molecular Devices; Sunnyvale, Califórnia). Os compostos a serem analisados foram diluídos em HBSS e transferidos para uma microplaca de 96 poços; os compostos foram testados ao longo de uma gama de concentrações entre 0,64 nM e 10.000 nM. Os dados das respostas de Ca_{2+} foram obtidos em unidades de fluorescência arbitrárias.

A percentagem de eficácia α -1A (%E) foi determinada através da comparação do efeito máximo de cada agonista com o efeito máximo de agonista completo padrão penilefrina. Os valores representam a média e o desvio padrão da média (SEM) de 3-15 experiências independentes. A selectividade dos agonistas no que toca aos receptores α -2 em relação aos receptores α -1 foi calculada a partir da razão dos seus EC_{50} s médios no que toca à activação dos receptores α -1A e α -2A.

A medição de cAMP intracelular foi levada a cabo como se segue. As células PC12 que expressavam de forma estável o receptor adrenérgico α -2A humano foram colocadas em placas de 96 poços revestidas de poli-D-lisina a uma densidade de 30.000 células por poço em 100 μ l de DMEM com suplemento de 10% de soro de cavalo, 5% de soro bovino fetal inactivado através do calor, 1% de antibiótico-antimicótico e 100 μ g/ml de puromicina. As células foram desenvolvidas de um dia para o outro a 37 °C e a 5% de CO_2 . As células foram doseadas através da adição de um volume igual de meios contendo IBMX (até uma concentração final de 1 mM), de forskolina (até uma concentração final de 10 M) e a diluição de droga apropriada (até uma concentração final de entre 10^{-5} M e 10^{-12} M). Após uma incubação de 10 minutos, o meio foi aspirado, e as células lisadas com 200 μ l de tampão de lise (Amersham Biosciences; Piscataway, New Jersey). As placas foram

armazenadas a -20 °C durante até 24 horas antes do ensaio. Foi feita a determinação do cAMP intracelular usando um sistema de ensaio imunológico enzimático cAMP da Biotrak (Amersham Biosciences) de acordo com as instruções do fabricante. As placas foram lidas num leitor de placas a 450 nm.

As curvas de resposta a dosagem para os ensaios *in vitro* foram geradas usando um KaleidaGraph (Synergy Software; Reading, PA) pelo método de ajuste da equação dos mínimos quadrados, $\text{resposta} = \text{resposta máxima} + ((\text{resposta mínima} - \text{resposta máxima}) / (\text{concentração de um ligando} / \text{EC}_{50}))$. A percentagem de eficácia α -1A foi determinada através da comparação do efeito máximo do composto com o efeito do agonista completo standard fenilefrina.

B. Eficácia in vivo e efeitos sedativos

Em adição aos ensaios de base celular descritos acima, os vários agonistas α -2 foram analisados no que toca à habilidade para aliviar a hipersensibilidade táctil induzida pela sulprostona e à actividade sedativa em várias doses. A hipersensibilidade táctica de 5 ou 6 cobaias por grupo foi registada a cada cinco minutos entre 15 e 50 minutos após a dosagem intraperitoneal.

Os animais tratados com veículo tipicamente exibiam uma sensibilidade de cerca de 4. Em adição, a actividade locomotora de 5 ou 6 cobaias por grupo foi medida ao longo de um período de cinco minutos durante 30 minutos após a dosagem intraperitoneal. A actividade locomotora relativa aos animais tratados com veículo foi expressa como uma percentagem; a

percentagem de sedação foi calculada como sendo igual a 100% menos a percentagem de actividade locomotora.

Tal como mostrado na Figura 2 (painel superior esquerdo), a brimonidina provocou uma sedação de cerca de 60% numa dose 10 vezes superior à dose de 100 µg/kg que deu origem a uma redução de 50% na sensitivização da sulprostona. Em adição, a dexmedetomidina, mostrada no painel superior direito da Figura 2, exibiu um efeito completamente sedante numa dose 10 vezes superior à dose requerida para produzir uma redução de 50% na escala de sensitivização. Por contraste, o Composto 1 administrado oralmente numa dose de 1 µg/kg, produziu uma redução de 50% na escala de sensitivização (linha a cheio, eixo esquerdo) com menos de 30% de sedação (diamante aberto, eixo direito) em doses de 100 vezes e mesmo de 1000 vezes superiores à dose de 1 µg/kg (veja-se a Figura 2, painel inferior esquerdo). Resultados similares foram observados após a aplicação intraperitoneal do Composto 1. A aplicação intraperitoneal do Composto 2 também produziu uma redução superior a 50% na escala de sensitivização a 10 µg/kg (linha a cheio, eixo esquerdo) com uma sedação inferior a 30% numa dose superior a 10 vezes. Por consequência, o Composto 1, que possuía uma eficácia relativa α -1A extremamente baixa (indetectável), provocou um alívio na sensibilidade táctil sem a sedação concomitante aquando da aplicação periférica. De modo similar, o Composto 2, que possuía uma razão de potência α -1A/ α -2A superior ao da brimonidina, também aliviou a hipersensibilidade táctica sem a sedação concomitante aquando da aplicação periférica.

As experiências *in vivo* foram levadas a cabo como a seguir descrito. A sulprostona (Cayman Chemical; Ann Arbor,

Michigan) foi dissolvida em dimetil sulfóxido (DMSO), e brimonidina, fenilefrina, e a clonidina foram obtidas da Sigma (St. Louis, MO) e dissolvidas numa solução salina. Foram aplicadas injeções de drogas na coluna conforme a seguir se indica. Foi aplicada uma injeção epidural às cobaias (20 - 30 µg) tal como descrito por Hylden e Wilcox, *Eur. J. Pharmacol.*, 67: págs. 313 a 316 (1980). De forma breve, um agulha calibre 30 de ½ polegada ligada a uma microseringa foi inserida entre as vértebras L5 e L6. A cobaia foi mantida firme por uma cinta pélvica numa mão, enquanto a seringa era mantida na outra mão a um ângulo de aproximadamente 20 ° acima da coluna vertebral. A agulha inserida no tecido para um lado do processo espinal L6, no espaço entre os processos espinal e transversal. O ângulo da agulha foi diminuído para cerca de 10°, e a agulha avançou lentamente para a frente até ao espaço intravertebral até ser sentido um estalo e se tornou visível um movimento da cauda em serpentina. Os compostos foram lentamente injectados no espaço subaracnóide num volume de 5 µl. Cada composto foi testado em múltiplas doses. A dose mínima eficaz foi útil em todas as experiências subsequentes.

A sensibilidade a um toque ligeiro foi quantificada através da classificação da resposta das cobaias a um golpe ligeiro nos seus flancos com um pequeno pincel que não é normalmente doloroso. As cobaias são classificadas na seguinte escala uma vez a cada 5 minutos entre 15 e 50 minutos após a injeção: uma pontuação de "2" foi dada aos animais que mostravam uma resposta de fuga agressiva enquanto guinchavam e mordiam o pincel; uma pontuação de "3" foi dada aos animais que guinchavam moderadamente com tentativas de fuga; e uma pontuação de "0" foi dada se o animal não mostrava qualquer resposta ao golpe ligeiro do pincel. As pontuações foram

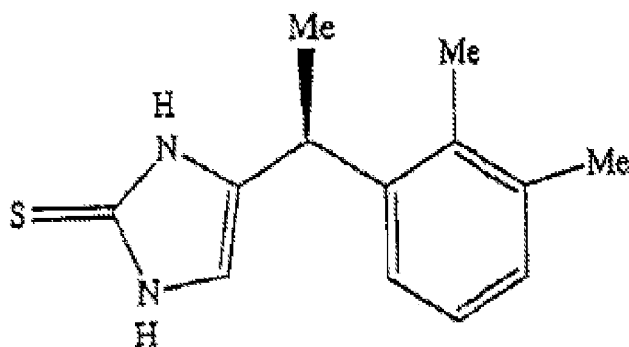
somadas para gerar uma pontuação acumulada de entre 0 e 16 tal como descrito por Minami et al, *Pain* 57: págs. 217 a 223 (1994). Os cálculos estatísticos da significância para os estudos *in vivo* foram efectuados usando o teste t de Student de duas caudas.

Em soma, estes resultados indicam que a selectividade funcional do receptor adrenérgico α -2A/ α -1A dos agonistas α -2 nos ensaios funcionais celulares *in vitro* está associada à falta de actividade sedativa da dose terapêutica seguindo a dosagem sistémica ou outra dosagem periférica. Estes resultados indicam em adição que o Composto 1, que exhibe uma selectividade funcional *in vitro* em relação ao um receptor adrenérgico α -2A/ α -1A melhor do que a selectividade da brimonidina, é um agonista α -2 particularmente útil devido à alta dos efeitos sedativos *in vivo* às dosagens terapêuticas.

12-06-2007

REIVINDICAÇÕES

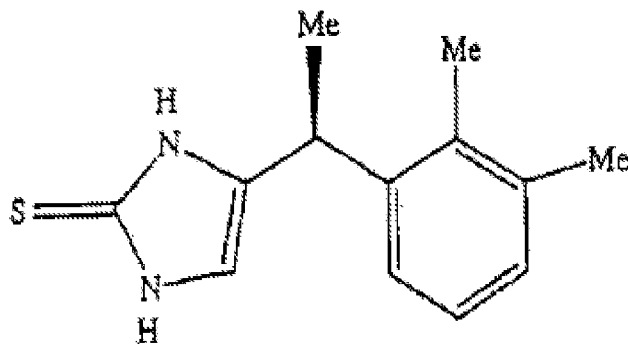
1. Um agonista selectivo α -2A / α -1A representado pela fórmula:



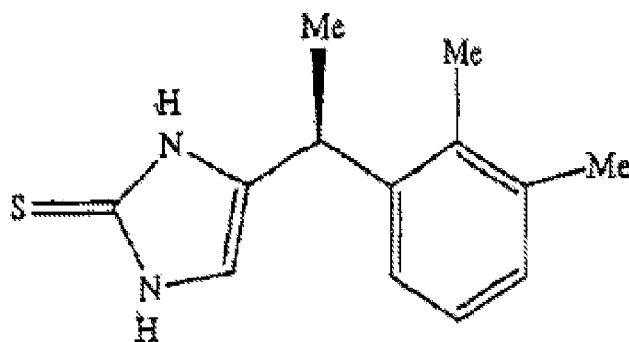
ou um respectivo sal, um estereoisómero ou uma sua mistura racémica farmacologicamente aceitável

2. O agonista selectivo α -2A / α -1A da reivindicação 1, em que o referido agonista selectivo possui uma eficácia α -1A menor que a da brimonidina ou uma razão de potência α -2A / α -1A superior à da brimonidina.

3. O agonista selectivo α -2A / α -1A da reivindicação 1, representado pela fórmula:



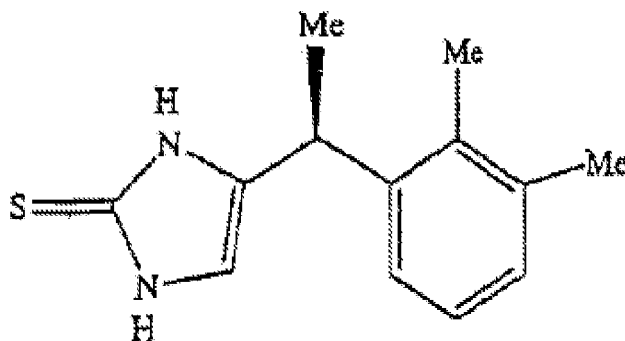
4. Uma composição farmacêutica, que compreende um excipiente farmacêutico e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo α -2A / α -1A representado pela fórmula:



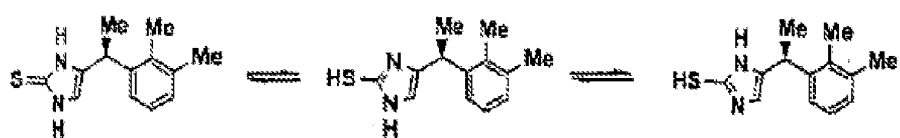
ou um respectivo sal, um estereoisómero ou uma sua mistura racémica farmacêuticamente aceitável

5. A composição farmacêutica da reivindicação 4, possuindo o referido agonista selectivo uma eficácia α -1A menor que a da brimonidina ou uma razão de potência α -1A / α -2A superior à da brimonidina.

6. A composição farmacêutica da composição 4, sendo o referido agonista selectivo representado pela fórmula:



1/2



Composto 1

FIGURA 1

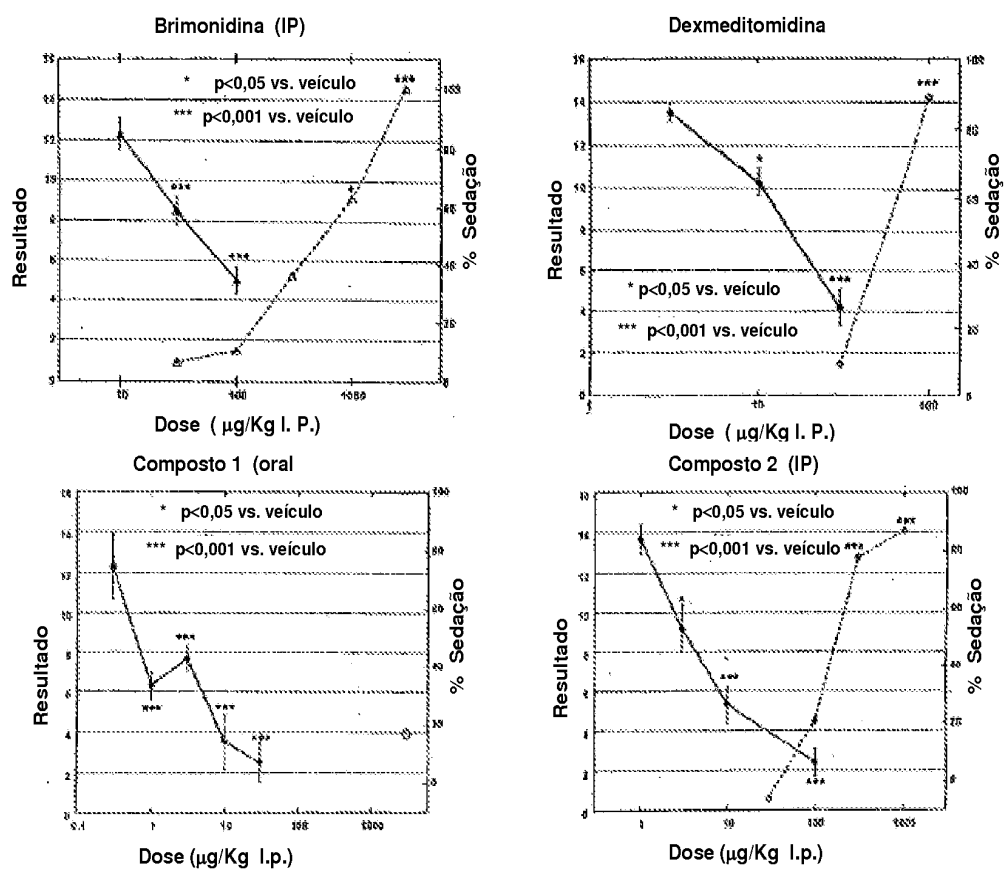


FIGURA 2