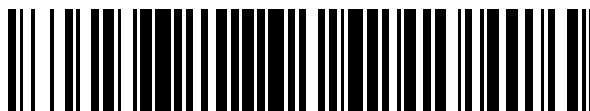


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 323**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08755996 .9**  
96 Fecha de presentación: **21.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2160386**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2010**

54 Título: **Compuestos terapéuticos de ((fenil)imidazolil)metilquinolinilo**

30 Prioridad:  
**23.05.2007 US 939775 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.11.2012**

73 Titular/es:  
**ALLERGAN, INC. (100.0%)**  
**2525 Dupont Drive**  
**Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:  
**SINHA, SANTOSH C.;**  
**HEIDELBAUGH, TODD M.;**  
**CHOW, KEN;**  
**BHAT, SMITA S. y**  
**GARST, MICHAEL E.**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 390 323 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos terapéuticos de ((fenil)imidazolil)metilquinolinilo

### REFERENCIA CRUZADA

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de EE.UU. con número de serie 60/939.775, presentada el 23 de Mayo de 2007, y que corresponde al documento US 2010/0197729.

### Antecedentes

Los receptores adrenérgicos humanos son proteínas integrales de membrana que se han clasificado en dos amplias clases, los receptores adrenérgicos alfa y beta. Ambos tipos median la acción del sistema nervioso simpático periférico sobre el enlace de catecolaminas, norepinefrina y epinefrina.

10 La norepinefrina se produce por las terminaciones nerviosas adrenérgicas, mientras que la epinefrina se produce por la médula adrenal. La afinidad de enlace de los receptores adrenérgicos por estos compuestos forma una base de la clasificación: los receptores alfa tienden a enlazar la norepinefrina más fuertemente que la epinefrina y mucho más fuertemente que el compuesto sintético isoproterenol. La afinidad de enlace preferida de estas hormonas se invierte para los receptores beta. En muchos tejidos, las respuestas funcionales, tales como la contracción del músculo liso,  
15 inducida por la activación del receptor alfa se oponen a las respuestas inducidas por el enlace al receptor beta.

Posteriormente, la distinción funcional entre los receptores alfa y beta se destaca y se refina adicionalmente mediante la caracterización farmacológica de estos receptores a partir de diversas fuentes animales y tisulares. Como resultado, los receptores adrenérgicos alfa y beta se subdividieron adicionalmente en subtipos  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . Las diferencias funcionales entre receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  se han reconocido, y los compuestos que muestran enlace  
20 selectivo entre estos dos subtipos se han desarrollado. Así, en la solicitud de patente internacional publicada WO 92/0073, se presentó la capacidad selectiva del enantiómero R(+) de terazosina para enlazarse de forma selectiva a receptores adrenérgicos del subtipo  $\alpha_1$ . La selectividad  $\alpha_1/\alpha_2$  de este compuesto se describió como que era significativa porque se dijo que la estimulación agonista de los receptores  $\alpha_2$  inhibe la secreción de epinefrina y norepinefrina, mientras que se dijo que el antagonismo del receptor  $\alpha_2$  aumenta la secreción de estas hormonas.  
25 Así, el uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos no selectivos, tales como fenoxibenzamina y fentolamina, se dijo que está limitada por su inducción mediada por el receptor  $\alpha_2$  adrenérgico de la concentración aumentada de catecolamina en plasma y las secuelas fisiológicas anexas (frecuencia cardíaca aumentada y contracción del músculo liso). Para un fundamento general adicional en los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, la atención del lector se dirige a Robert R. Ruffolo, Jr.,  $\alpha$ -Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology, (Progress in  
30 Basic and Clinical Pharmacology series, Karger, 1991), en donde se explora la base de la subclasificación  $\alpha_1/\alpha_2$ , la biología molecular, transducción de señal, relaciones estructura-actividad agonistas, funciones del receptor y aplicaciones terapéuticas para compuestos que muestran afinidad al receptor  $\alpha$ -adrenérgico.

La clonación, secuenciación y expresión de subtipos del receptor alfa a partir de tejidos animales ha llevado a la subclasificación de los adrenoreceptores  $\alpha_1$  en  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ . De forma similar, los adrenoreceptores  $\alpha_2$  se han  
35 clasificado además como receptores  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  y  $\alpha_{2C}$ . Cada subtipo de receptor  $\alpha_2$  parece mostrar sus propias especificidades farmacológicas y tisulares. Los compuestos que tienen un grado de especificidad para uno o más de estos subtipos pueden ser agentes terapéuticos más específicos para una indicación dada que un pan-agonista (tal como el fármaco clonidina) o un pan-antagonista del receptor  $\alpha_2$ .

Entre otras indicaciones, tales como el tratamiento de glaucoma, hipertensión, disfunción sexual y depresión, ciertos compuestos que tienen actividad agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  son analgésicos conocidos. Sin embargo, muchos compuestos que tienen dicha actividad no proporcionan la actividad y especificidad deseable cuando tratan trastornos modulados por adrenoreceptores  $\alpha_2$ . Por ejemplo, muchos compuestos que se encontró que son agentes eficaces en el tratamiento del dolor se encuentra que tienen frecuentemente efectos secundarios indeseables, tales como provocar hipotensión y sedación a dosis sistemáticamente eficaces. Hay una necesidad de nuevos fármacos que proporcionen alivio del dolor sin provocar estos efectos secundarios indeseables. Adicionalmente, hay una necesidad de agentes que presenten actividad contra el dolor, particularmente dolor crónico, tal como dolor neuropático y visceral crónico.

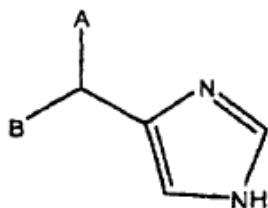
10 El documento WO-A-02/051835 afecta a compuestos que tienen actividad inhibidora de farnesil-transferasa; su preparación, composiciones que los contienen y su uso como una medicina.

15 El documento WO-A-99/28300 afecta a compuestos que tienen actividad adrenérgica que son agonistas selectivos para uno o ambos de los subtipos de receptor adrenoceptor  $\alpha_{2B}$  y  $\alpha_{2C}$  en preferencia al subtipo de receptor adrenoceptor  $\alpha_{2A}$  y que son útiles para tratar la espasticidad muscular que incluye micción hiperactiva, diarrea, diuresis, síndromes de abstinencia, dolor que incluye dolor neuropático, enfermedades neurodegenerativas, déficits de memoria y cognitivo, psicosis que incluyen trastornos maníacos y ansiedad, hipertensión, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva y congestión nasal, sin efectos secundarios sedantes o cardiovasculares.

20 El documento US-B-6.465.486 afecta a imidazo-piridinas/quinolinas como moduladores de  $\alpha_2$ -adrenoceptor que son útiles en el tratamiento de hipertensión, glaucoma, disfunción sexual, depresión, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, Parkinsonismo, la necesidad de anestesia, arritmia cardíaca o la necesidad de analgesia.

#### Descripción de la Invención

Se describe en este documento un compuesto de la fórmula



en donde A es fenilo que tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes; y

25 B es quinolinilo que tiene un anillo fenilo que se une a un resto de la molécula, y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes;

en donde cada sustituyente consiste independientemente de 0 a 8 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxígeno, de 0 a 3 átomos de halógeno, de 0 a 2 átomos de nitrógeno, de 0 a 2 átomos de azufre y de 0 a 24 átomos de hidrógeno.

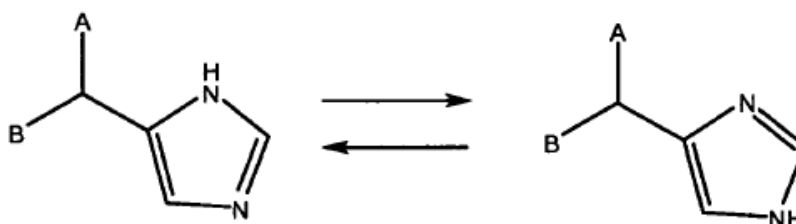
Estos compuestos son útiles para tratar el dolor en un mamífero.

30 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto parental que es adecuado para la administración a un animal o ser humano. Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere además a cualquier sal que puede formarse in vivo, como resultado de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que se

convierte en un ácido o sal. Una sal es una asociación de una forma iónica del compuesto, tal como un ácido o base conjugado, con una cantidad correspondiente de contraiones. Las sales pueden formarse a partir de o incorporar uno o más grupos ácidos desprotonados, uno o más grupos básicos protonados (por ejemplo, aminas), o ambos (por ejemplo, zwitteriones).

- 5 Un profármaco es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo después de la administración. Mientras no pretenda limitar el alcance de la invención, la conversión puede darse por hidrólisis de un grupo éster o algún otro grupo biológicamente lábil. Generalmente, aunque no necesariamente, un profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto terapéuticamente activo al que se convierte. La preparación del profármaco es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, "Prodrugs and Drug Delivery Systems", que es un capítulo en Richard B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2ª Ed., Elsevier Academic Press: 10 en Amsterdam, 2004, págs. 496-557, proporciona detalles adicionales del tema.

- Los tautómeros son isómeros que están en rápido equilibrio el uno con el otro. A menudo, aunque no necesariamente, incluyen una transferencia de un protón, átomo de hidrógeno o ión hidruro. Por ejemplo, las estructuras en este documentos pretenden incluir, aunque no se limitan a, las formas tautoméricas mostradas 15 debajo.

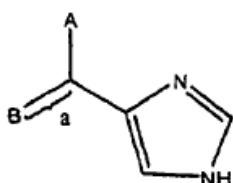


A menos que la estereoquímica se represente explícitamente, se pretende que una estructura incluya todos los estereoisómeros posibles, tanto puros como en cualquier mezcla posible.

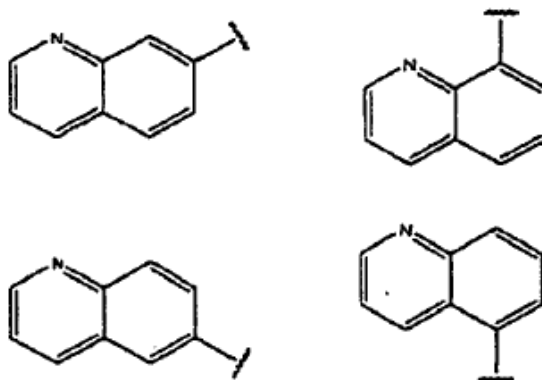
- Las formas sólidas alternas son diferentes formas sólidas que aquellas que pueden resultar de practicar los procedimientos descritos en este documento. Por ejemplo, las forma sólidas alternas pueden ser polimorfos, 20 diferentes clases de formas sólidas amorfas, cristales y similares.

- Los complejos no covalentes son complejos que pueden formarse entre el compuesto y una o más especie química adicional que no implica una interacción de enlace covalente entre el compuesto y la especie química adicional. Puede haber o no una relación específica entre el compuesto y la especie química adicional. Los ejemplos incluirían 25 solvatos, hidratos, complejos de transferencia de carga y similares.

B es quinolinilo que tiene un anillo fenilo que se une al resto de la molécula. En otras palabras, el quinolinilo es un sistema anular bicíclico que consiste en un fenilo condensado a un anillo piridinilo, y cualquier sustituyente que pueda estar presente en uno o ambos anillos del sistema anular. El enlace marcado "a" en la estructura posterior se forma con el fenilo del quinolinilo, pero no con el resto piridinilo.



El quinolinilo incluye estructuras como se muestran posteriormente, o bien no sustituidas como se representa, o que tienen sustituyentes sujetos a las limitaciones de este documento.



5 Los sustituyentes de A y B están sujetos a las mismas limitaciones. Sin embargo, los sustituyentes son independientes, significando que A y B pueden tener los mismos o diferentes sustituyentes; los sustituyentes en A pueden ser iguales o diferentes los unos de los otros; y los sustituyentes en B pueden ser iguales o diferentes los unos de los otros.

Sujetos a las limitaciones descritas en este documento (por ejemplo, límites en el número de átomos para un sustituyente), los ejemplos de sustituyentes incluyen, aunque no están limitados a:

10 Hidrocarbilo, que significa un resto que consiste en carbono e hidrógeno sólo, que incluye, aunque no está limitado a:

a. alquilo, que significa un hidrocarbilo que no tiene dobles o triples enlaces, que incluye, aunque no está limitado a:

- alquilo lineal, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc.,
- 15 • alquilo ramificado, por ejemplo, *iso*-propilo, *t*-butilo y otros isómeros de butilo ramificados, isómeros de pentilo ramificados, etc.,
- cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.,
- combinaciones de alquilo lineal, ramificado y/o cicloalquilo;

20 b. alqueno, por ejemplo, hidrocarbilo que tiene 1 o más dobles enlaces, que incluye alqueno lineal, ramificado o cicloalqueno

c. alquino, por ejemplo, hidrocarbilo que tiene 1 o más triples enlaces, que incluye alquino lineal, ramificado o cicloalquino;

d. combinaciones de alquilo, alqueno y/o alquino

alquil-CN, tal como  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CN}$ ;  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CN}$  y similares;

25 hidroxialquilo, es decir, alquil-OH, tal como hidroximetilo, hidroxietilo y similares;

sustituyentes éter, que incluyen  $-\text{O}$ -alquilo, alquil-O-alquilo y similares;


## ES 2 390 323 T3

sustituyentes tioéter, que incluyen –S-alquilo, alquil-S-alquilo y similares;

sustituyentes amina, que incluyen –NH<sub>2</sub>, –NH-alquilo, –N-alquil<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup> (es decir, alquilo<sup>1</sup> y alquilo<sup>2</sup> son iguales o diferentes, y ambos están unidos a N), alquil-NH<sub>2</sub>, alquil-NH-alquilo, alquil-N-alquil<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup> y similares;

aminoalquilo, que significa alquil-amina, tal como aminometilo (–CH<sub>2</sub>-amina), aminoetilo y similares;

5 sustituyentes éster, que incluyen –CO<sub>2</sub>-alquilo, –CO<sub>2</sub>-fenilo, etc.;

otros sustituyentes carbonilo que incluyen aldehídos; cetonas, tal como acilo (es decir,  ) y similares; en particular, se contemplan sustituyentes acetilo, propionilo y benzoilo;

fenilo o fenilo sustituido;

fluorocarbonos o hidrofluorocarbonos tal como –CF<sub>3</sub>, –CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, etc.; y

10 –CN;

también son posibles combinaciones de los anteriores, sujetas a las limitaciones definidas.

De forma alternativa, un sustituyente puede ser –F, –Cl, –Br o –I.

En particular, el alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono se contempla como un sustituyente.

De forma alternativa, se contempla el alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

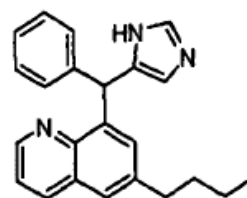
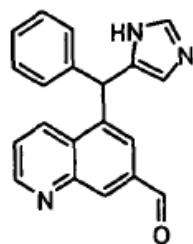
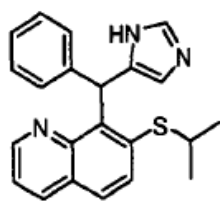
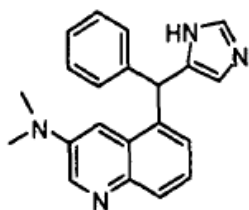
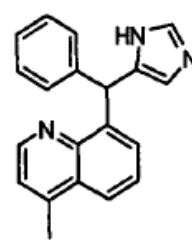
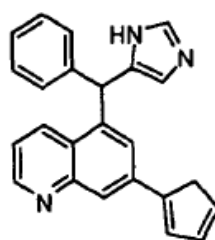
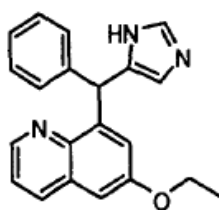
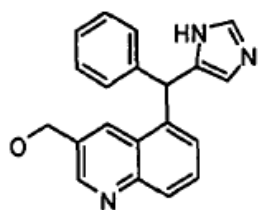
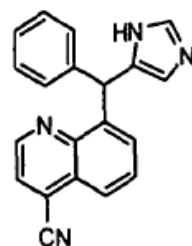
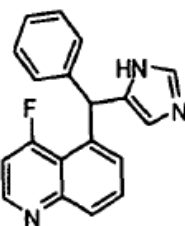
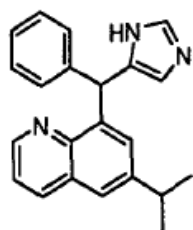
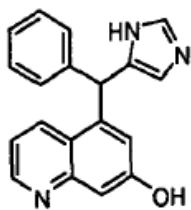
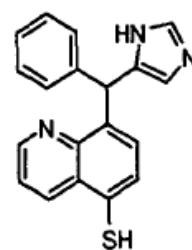
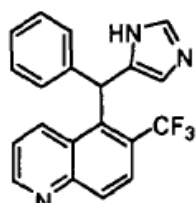
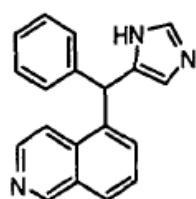
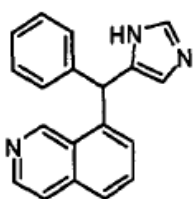
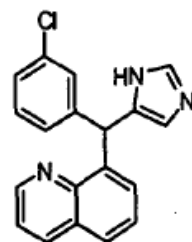
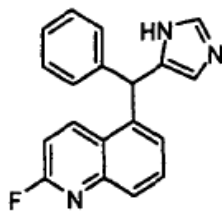
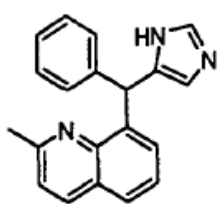
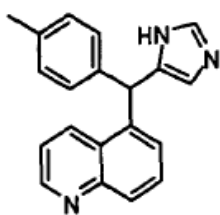
15 Los sustituyentes deben ser suficientemente estables para almacenarse en una botella a temperatura ambiente bajo una atmósfera normal durante al menos 12 horas, o lo suficiente estable para ser útiles para cualquier propósito descrito en este documento.

20 Si un sustituyente es una sal, por ejemplo de un ácido carboxílico o una amina, el contraión de dicha sal, es decir, el ión que no está unido de forma covalente al resto de la molécula, no se cuenta para los propósitos del número de átomos pesados en un sustituyente. Así, por ejemplo, la sal –CO<sub>2</sub><sup>–</sup>Na<sup>+</sup> es un sustituyente estable que consiste en 3 átomos pesados, es decir, el sodio no se cuenta. En otro ejemplo, la sal –NH(Me)<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>–</sup> es un sustituyente estable que consiste en 3 átomos pesados, es decir, el cloro no se cuenta.

25 En otra realización, cada sustituyente es independientemente –H, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, –F, –Cl, –Br, –CH<sub>2</sub>OH, una amina que tiene de 0 a 8 átomos de carbono, –CH<sub>2</sub>CN, –CF<sub>3</sub>, o acilo que tiene de 1 a 8 carbonos.

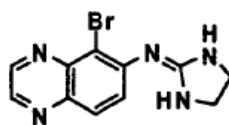
En otra realización cada sustituyente de B es –H, –F, –Cl, –Br, –CH<sub>3</sub>, –NHCH<sub>3</sub> o –CF<sub>3</sub>.

Ejemplos hipotéticos de compuestos útiles incluyen los mostrados posteriormente.



**Datos Biológicos****Ensayo de Tecnología de Selección y Amplificación del Receptor (RSAT)**

- El ensayo RSAT mide una pérdida de inhibición de contacto mediada por un receptor que da por resultado la proliferación selectiva de células que contienen receptor en una población mezclada de células confluentes. El
- 5 aumento en el número celular se evalúa con un gen marcador transfectado apropiado tal como  $\beta$ -galactosidasa, cuya actividad puede medirse fácilmente en un formato de 96 pocillos. Los receptores que activan la proteína G, Gq, provocan esta respuesta. Los receptores alfa<sub>2</sub>, que normalmente se acoplan a G<sub>i</sub>, activan la respuesta RSAT cuando se co-expresan con una proteína Gq híbrida que tiene un dominio de reconocimiento del receptor G<sub>i</sub>, llamado Gq/i5.
- 10 Las células NIH-3T3 se ponen en una placa a una densidad de 2x10<sup>6</sup> células en platos de 15 cm y se mantienen en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con suero de ternero al 10%. Un día después, las células se co-transfectan por precipitación de fosfato de calcio con plásmidos de expresión de mamíferos que codifican p-SV- $\beta$ -galactosidasa (5-10  $\mu$ g), receptor (1-2  $\mu$ g) y proteína G (1-2  $\mu$ g). También puede incluirse 40  $\mu$ g de ADN de esperma de salmón en la mezcla de transfección. Se añade medio fresco al día siguiente y 1-2 días después, las células se
- 15 cosechan y se congelan en 50 alícuotas de ensayo. Las células se descongelan y se añaden 100  $\mu$ l a 100  $\mu$ l de alícuotas de diversas concentraciones de fármacos por triplicado en platos de 96 pocillos. Las incubaciones continúan 72-96 horas a 37°C. Después de lavar con solución salina tamponada con fosfato, se determina la actividad enzimática de  $\beta$ -galactosidasa añadiendo 200  $\mu$ l del sustrato cromogénico (que consiste en o-nitrofenil- $\beta$ -D-galactopiranosido 3,5 mM y nonidet P-40 al 0,5% en solución salina tamponada con fosfato), incubando toda la
- 20 noche a 30°C y midiendo la densidad óptica a 420 nm. La absorbancia es una medida de la actividad enzimática, que depende del número de células y refleja una proliferación celular mediada por el receptor. La eficacia o actividad intrínseca se calcula como una relación del efecto máximo del fármaco al efecto máximo de un agonista total estándar para cada subtipo de receptor. La brimonidina, llamada también UK14304, cuya estructura química se muestra posteriormente, se usa como el agonista estándar para los receptores alfa<sub>2A</sub>, alfa<sub>2B</sub> y alfa<sub>2C</sub>. La EC<sub>50</sub> es la
- 25 concentración a la que el efecto del fármaco es la mitad de su efecto máximo.

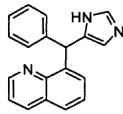
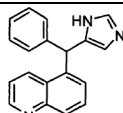
**Brimonidina**

Los resultados del ensayo RSAT con varios compuestos ilustrativos de la invención se describen en la **Tabla 1** anterior junto con las fórmulas químicas de estos compuestos ilustrativos. Los valores EC<sub>50</sub> son nanomolares. ND significa “no determinable” a concentraciones menores que 10 micromolar. IA significa “actividad intrínseca”.



Tabla 1

Datos Biológicos: Actividad Intrínseca potencia nM eficacia (EC50)

Estructura	Alfa 2A	Alfa 2B	Alfa 2C
 <p>117</p>	<p>nd</p> <p>(0,09)</p>	<p>23</p> <p>(1,16)</p>	<p>832</p> <p>(0,61)</p>
 <p>115</p>	<p>nd</p> <p>(0,12)</p>	<p>319</p> <p>(0,89)</p>	<p>50</p> <p>(0,33)</p>

Los siguientes compuestos se han sintetizado mediante los métodos descritos en [18207]:

5 **8-((1H-imidazol-5-il)(fenil)metil)quinolina, 117:**

**Ejemplo C: (Método: A)**

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (dd, *J* = 1,8, 4,2 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,27-6,91 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,43 (s, 1H).

**5-((1H-imidazol-5-il)(fenil)metil)quinolina, 115:**

10 **Ejemplo C: (Método: A)**

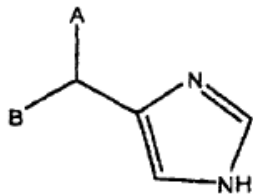
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,77 (dd, *J* = 1,5, 4,5 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 4,5, 8,7 Hz, 1H), 7,27-7,15 (m, 6H), 6,41 (s, 1H), 6,24 (s, 1H).

Los métodos para formular estos compuestos se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos número 7.142.597 (especialmente la columna 10, línea 27 a columna 14, línea 47) contiene información que puede usarse para guía general. Información relevante similar está también disponible en numerosas fuentes distintas. La actividad biológica de los compuestos descritos en este documento (por ejemplo, Tabla 1) puede usarse para guía general adicional en dosificación, dependiendo del uso particular de un compuesto.

La descripción anterior detalla métodos y composiciones específicos que pueden emplearse para practicar la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. Sin embargo, es evidente para un experto en la técnica que pueden prepararse compuestos adicionales con las propiedades farmacológicas deseadas de una manera análoga, y que los compuestos descritos pueden obtenerse además a partir de diferentes compuestos de partida por medio de diferentes reacciones químicas. De forma similar, pueden prepararse y usarse diferentes composiciones farmacéuticas con esencialmente el mismo resultado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en donde A es fenilo que tiene 0, 1, 2 o 3 sustituyentes; y

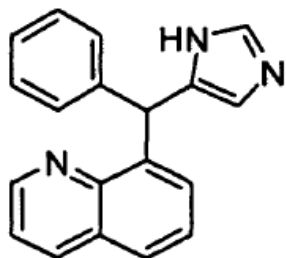
5 B es quinolinilo que tiene un anillo fenilo que se une al resto de la molécula, y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes;

en donde cada sustituyente consiste independientemente de 0 a 8 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxígeno, de 0 a 3 átomos de halógeno, de 0 a 2 átomos de nitrógeno, de 0 a 2 átomos de azufre y de 0 a 24 átomos de hidrógeno.

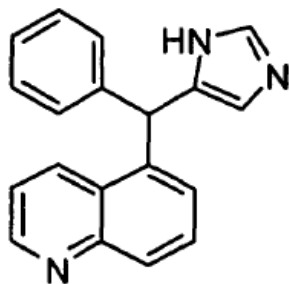
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada sustituyente es independientemente -H, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, -F, -Cl, -Br, -CH<sub>2</sub>OH, una amina que tiene de 0 a 8 átomos de carbono, -CH<sub>2</sub>CN, -CF<sub>3</sub>, o acilo que tiene de 1 a 8 carbonos.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde cada sustituyente de B es -H, -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto es



15 5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto es



6. El compuesto de la reivindicación 1, para uso en un método de tratamiento del dolor en un mamífero.

7. El compuesto de la reivindicación 2, para uso en un método de tratamiento del dolor en un mamífero.

8. El compuesto de la reivindicación 3, para uso en un método de tratamiento del dolor en un mamífero.

9. El compuesto de la reivindicación 4, para uso en un método de tratamiento del dolor en un mamífero.

10. El compuesto de la reivindicación 5, para uso en un método de tratamiento del dolor en un mamífero.