



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-48789

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

DERIVADOS DE 4-TETRAZOLILO-4 FENILPIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DEL
DOLOR

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/454, A61P25/00

71. SOLICITANTE

EURO-CELTIQUE S.A.

DOMICILIO

Luxemburgo

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

22. BOGOTA, D.C.,

20 MAY 2005

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 85048789 20000000

Folios: 166

Fecha (AC): 2005-05-26 10:16:07

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

18-06-2005

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: EURO-CELTIQUE S.A.

Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse

Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo

Lugar de Constitución:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

3

REPRESENTANTE.
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 7480 Fax: 28 9267

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Número 79.397.879 TP 68.995 del
de Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Zhengming CHEN

Dirección: 11 Hudson Lane

Nacionalidad o Domicilio: Bell Mead, New Jersey, E.U.A.

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/036742

Fecha: 17/11/03

Publicación Internacional No. WO 2004/046132 A1

Fecha: 03/08/04

6

Título (54) DERIVADOS DE 4-TETRAZOLILO-4 FENILPIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

7

Clasificación Internacional (51) C07D 40/104

A 61k31/454 ; A61P25/00

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha

18.11.2002-
03.04.2003-
17.07.2003-
13.11.2003

(31) Número de Solicitud

60/427,381-60/460,278-
60/466,488-10/000,000

9

Comprobante de pago N°:

37113

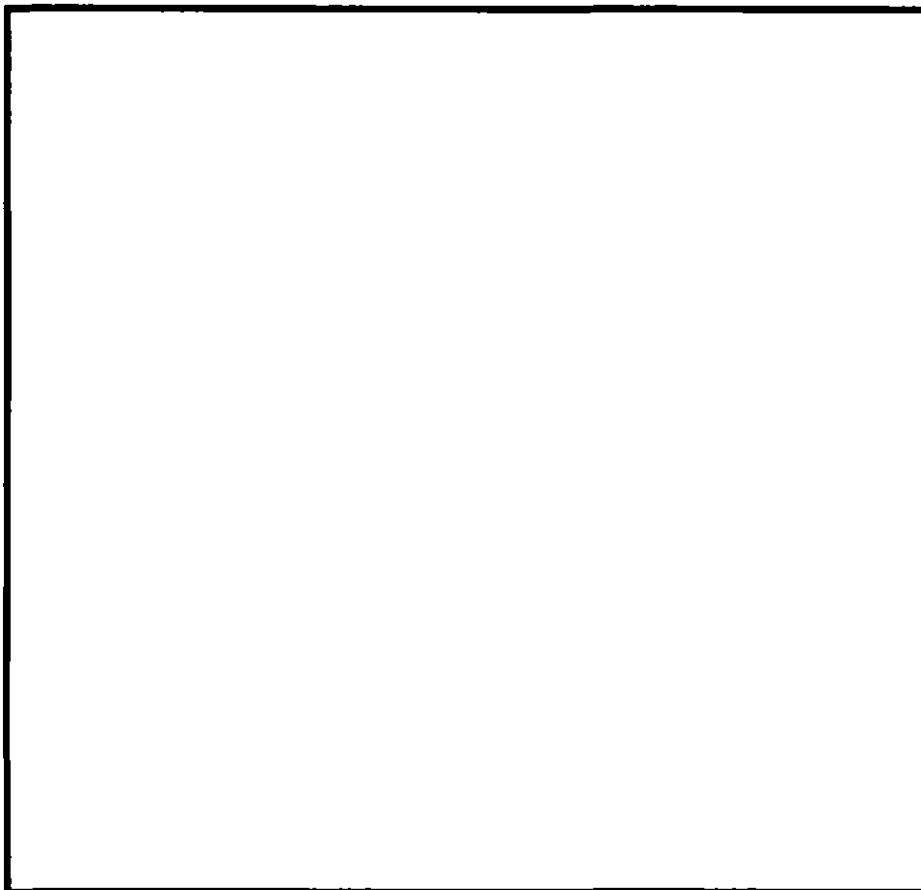
Fecha:

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

2

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

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

FIRMA:

C.C. 78'397.879
de Bogotá

T.P No. 88.995
del C.S.J.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 37,113
FECHA : MAYO 19 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05046769 00000000 Folios: 166
Fecha (AEB): 2005-05-20 10:16:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31362258	19/05/2005	886,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DERIVADOS DE 4-TETRAZOLILO-4 FENILPIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional U.S. Serie No. 60/427,381 radicada el 18 de noviembre de 2002, la solicitud provisional U.S. Serie No. 60/460,278 radicada el 3 de abril de 2003 y la solicitud provisional U.S. Serie No. 60/488,488 radicada el 17 de julio de 2003 cuyos contenidos se incorporan completamente por referencia en esta invención.

1. Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y métodos para prevenir o tratar dolor o diarrea en un animal, que comprende administrar a un animal que requiera dicho tratamiento o prevención, una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina.

2. Antecedentes de la Invención

El dolor es el síntoma más común por el que los pacientes buscan asesoría y tratamiento médicos. El dolor puede ser agudo o crónico. Si bien el dolor agudo es normalmente auto-limitado, el dolor crónico puede persistir durante 3 meses o más y llevar a cambios significativos en la personalidad, estilo de vida, capacidad funcional o calidad de vida general de un paciente. (K.M. Foley, *Pain, in Cecil Textbook of Medicine* 100-107, J.C. Bennet and F. Plum eds. 20 ed. 1996).

Tradicionalmente, el dolor ha sido manejado administrando un analgésico no opioide, tal como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de magnesio de colina, acetaminofen, ibuprofeno, fenoprofeno, difusinal y naproxeno; o un analgésico opioide, tal como morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanil, oxycodona y oximorfona. Id.

La Patente U.S. No. 6,576,650 B1, la Patente U.S. 6,166,039 y la Patente U.S. No. 5,849,761 otorgada a Yaksh y la Patente U.S. No. 6,573,282 a Yaksh y otros, describen derivados sustituidos de 1,4 piperidina que se dicen son útiles como opiatos anti-hiperalgésicos periféricamente activos.

5

La Patente U.S. No. 6,362,203 B1 otorgada a Mogi y otros, describe derivados de 4 hidroxí-4-fenilpiperidina que se dice exhiben acción analgésica periférica.

La publicación de Patente Canadiense No. 949560 otorgada a Carron y otros, describe derivados de piperidina que llevan sustituyentes en las posiciones 1 y 4, que se dice son útiles como analgésicos.

La Publicación Internacional No. WO 02/38185 A2 de Dunn u otros, describe compuestos sustituidos de 1,4 piperidina que se dice son útiles como opiato anti-hiperalgésico.

El Abstracto de la Publicación Internacional No. WO 01/70689 A1 también divulga derivados de piperidina que llevan sustituyentes en las posiciones 1 y 4 que se dice son útiles como agonistas del receptor opioide δ .

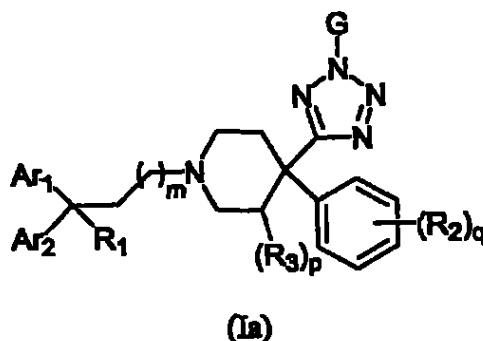
Los analgésicos opioides tradicionales ejercen su actividad farmacológica una vez hayan pasado a través de la barrera hematoencefálica. Pero este pasaje de barrera hematoencefálica puede llevar a efectos secundarios indeseados mediados por el sistema nervioso central, tales como depresión respiratoria, tolerancia aumentada a fármacos, dependencia aumentada a fármacos, constipación y euforia no deseada.

Existe una clara necesidad de nuevos fármacos que sean útiles para el tratamiento o prevención del dolor o diarrea y que reduzcan o eviten uno o más efectos secundarios asociados con la terapia tradicional para el tratamiento del dolor o diarrea.

La cita de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no es una admisión de que dicha referencia es anterior a la presente solicitud.

3. Resumen De la Invención

La presente invención abarca compuestos de la fórmula (Ia):



6

y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde:

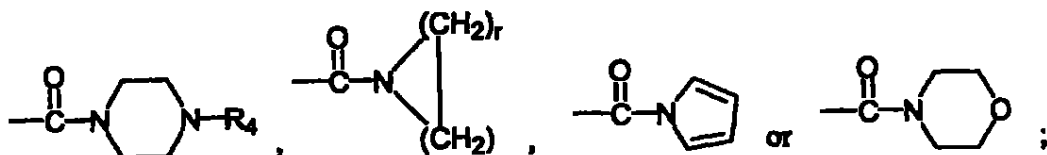
Ar_1 es cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

Ar_2 es fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

G es H, $-L(CH_2)_nCO_2R_4$, $-L(CH_2)_nR_5$, $-(C_1-C_5 \text{ alquilenos})CO_2R_4$, o (alquilenos C_1-C_5) R_5 ;

$L = C(O)-$, $-SO_2-$ o $-SO-$;

$R_1 = H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$



R_2 y R_3 son cada uno independientemente $-\text{halógeno}$, $-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NHC(\text{alquilo } C_1-C_3)$ o $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$;

$R_4 = H$, $-\text{alquilo } C_1-C_{10}$, $-CHO_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

$R_5 = -NH_2$, $-NHCO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-H$, $-OH$, $-CN$, $-\text{cicloalquilo } C_3-C_8$, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

$m = \text{un entero entre } 0 \text{ a } 4$;

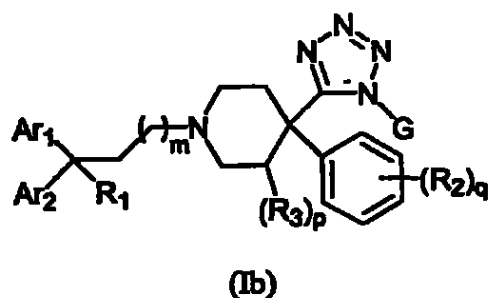
$n = \text{un entero de } 1 \text{ a } 4$;

$p = 0 \text{ ó } 1$;

$q = \text{un entero entre } 0 \text{ a } 3$; y

$r = \text{un entero entre } 1 \text{ a } 6$.

La presente invención también abarca compuestos de la fórmula (Ib);



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde:

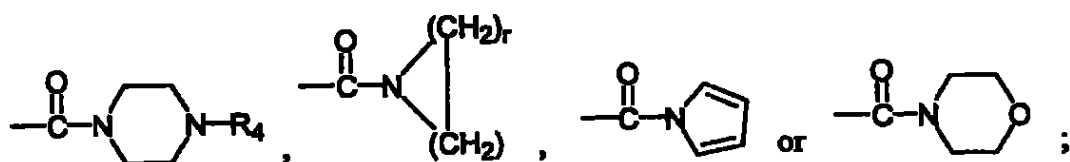
Ar_1 es cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

Ar_2 es fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

$G = H, -L(CH_2)_nC(O)OR_4, -L(CH_2)_nR_5, -(C_1-C_5 \text{ alquileno})COOR_4, \text{ o } -(\text{alquileno } C_1-C_5)R_5$;

$L = C(O)-, -SO_2- \text{ o } -SO-$;

$R_1 = H, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -CO_2R_4, -CHO, -CN, -(\text{alquilo } C_1-C_4), -C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4), -C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$



R_2 y R_3 son cada uno independientemente $-\text{halógeno}$, $-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NHC(\text{alquilo } C_1-C_3)$ o $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$;

$R_4 = H, -\text{alquilo } C_1-C_{10}, -CHO_2O(\text{alquilo } C_1-C_4), -CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4), \text{ o } -CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

$R_5 = -NH_2, -NH_2SO_2R_4, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)_m, -C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2, -SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4), -SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2, -H, -OH, -CN, -\text{cicloalquilo } C_3-C_8, \text{ fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos } R_2$;

$m = \text{un entero entre 0 a 4}$;

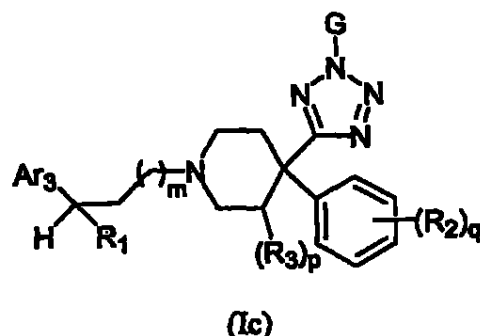
$n = \text{un entero de 1 a 4}$;

$p = 0 \text{ ó } 1$;

q = un entero entre 0 a 3; y

r = un entero entre 1 a 6.

La presente invención también abarca compuestos de la fórmula (Ic);



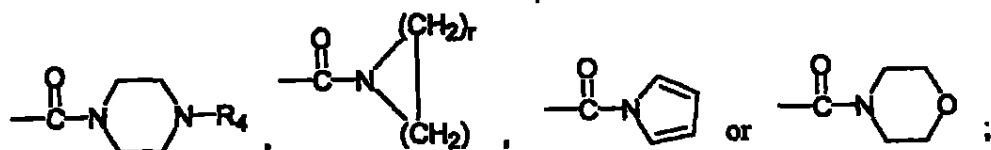
y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde:

Ar₃ es fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R₂;

G = H, -L(CH₂)_nC(O)OR₄, -L(CH₂)_nR₅, -(C₁-C₅ alquilenos)COOR₄, o - (alquilenos C₁-C₅)R₅;

L = C(O)-, -SO₂- o -SO-;

R₁ = H, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -CO₂R₄, -CHO, -CN, -(alquilo C₁-C₄), -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂



R₂ y R₃ son cada uno independientemente -halógeno, -alquilo C₁-C₃, -O(alquilo C₁-C₃), -NHC(alquilo C₁-C₃) o -N(alquilo C₁-C₃)₂;

R₄ = H, -alquilo C₁-C₁₀, -CHO₂O(alquilo C₁-C₄), -CH₂N(alquilo C₁-C₄), o -CH₂NH(alquilo C₁-C₄);

R₅ = -NH₂, -NH₂SO₂R₄, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -SO₂NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄)_m -C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂N(alquilo C₁-C₄)₂, -H, -OH, -CN, -cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R₂;

m = un entero entre 0 a 4;

9

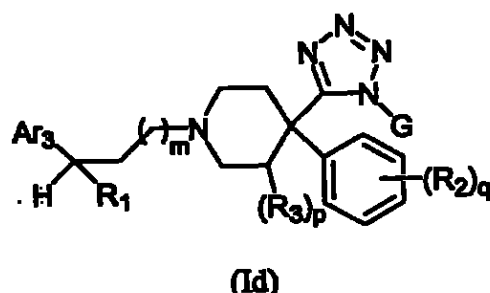
$n = \text{un entero de 1 a 4};$

$p = 0 \text{ ó } 1;$

$q = \text{un entero entre 0 a 3}; \text{ y}$

$r = \text{un entero entre 1 a 6}.$

La presente invención también abarca compuestos de la fórmula (Id);



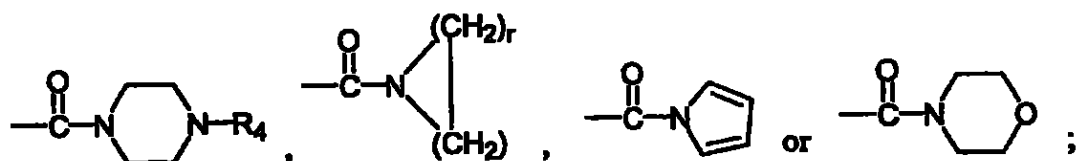
Y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde:

Ar_3 es fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

$G = H, -L(CH_2)_nC(O)OR_4, -L(CH_2)_nR_5, -(C_1-C_5 \text{ alquilenos})COOR_4, \text{ o } -(\text{alquilenos } C_1-C_5)R_5;$

$L = C(O)-, -SO_2- \text{ o } -SO-;$

$R_1 = H, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -CO_2R_4, -CHO, -CN, -(\text{alquilo } C_1-C_4), -C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4), -C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$



R_2 y R_3 son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_3 , -O(alquilo C_1-C_3), -NHC(alquilo C_1-C_3) o -N(alquilo C_1-C_3)₂;

$R_4 = H, -\text{alquilo } C_1-C_{10}, -CHO_2O(\text{alquilo } C_1-C_4), -CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4), \text{ o } -CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4);$

$R_5 = -NH_2, -NH_2SO_2R_4, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)_m -C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2, -SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4), -SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2, -H, -OH, -CN, -\text{cicloalquilo } C_3-C_8, \text{ fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos } R_2;$

m = un entero entre 0 a 4;

n = un entero de 1 a 4;

p = 0 ó 1;

q = un entero entre 0 a 3; y

r = un entero entre 1 a 6.

Un compuesto de la fórmula (Ia), (Ib), (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo (cada una siendo un "Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina") es útil para el tratamiento o prevención del dolor o diarrea en un animal.

La invención también se refiere a composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las presentes composiciones son útiles para el tratamiento o prevención de dolor o diarrea en un animal.

La invención también se refiere a kits que comprenden un contenedor que contiene una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina e instrucciones para utilizarlo en el tratamiento o prevención de dolor o diarrea.

La invención también se refiere a métodos para la prevención de dolor o diarrea en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera, una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina.

La invención también se refiere a métodos para el tratamiento de dolor o diarrea en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera, una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina.

La invención se refiere aún más, a métodos para estimular la función del receptor opioide en una célula, que comprende contactar una célula capaz de expresar un receptor opioide con una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina.

La invención se refiere aún más a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende el paso de mezclar un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se entenderá más completamente por referencia a la siguiente descripción y ejemplos ilustrativos, los cuales pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes de la invención.

4. Descripción detallada de la Invención

4.1 Definiciones

Tal como se utilizan en este contexto, los anteriores términos tendrán los siguientes significados:

"-Alquilo C₁-C₃" significa una cadena de hidrocarburos no cíclica, lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. -Alquilos-C₁-C₃ representativos de cadena lineal y de cadena ramificada incluyen -metilo, -etilo, -*n*-propilo e isopropilo.

"-Alquilo C₁-C₄" significa una cadena de hidrocarburos no cíclica, lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. -Alquilos-C₁-C₄ representativos de cadena lineal y de cadena ramificada incluyen -isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo y -*tert*-butilo.

"-Alquilo C₁-C₆" significa una cadena de hidrocarburos no cíclica, lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. -Alquilos-C₁-C₆ representativos de cadena lineal incluyen metilo, -etilo, -*n*-propilo, -*n*-butilo, -*n*-pentilo y -*n*-hexilo. -isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo y -*tert*-butilo. -Alquilos-C₁-C₆ representativos de cadena ramificada incluyen -isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo, -*tert*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilbutilo.

"-Alquilo (C₁-C₁₀)" significa una cadena de hidrocarburos no cíclica, lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. -Alquilos(C₁-C₁₀) representativos de cadena lineal incluyen metilo, -etilo, -*n*-propilo, -*n*-butilo, -*n*-pentilo, -*n*-hexilo, -*n*-heptilo, -*n*-octilo, -*n*-nonilo y -*n*-decilo. -Alquilos-(C₁-C₁₀) representativos de cadena ramificada incluyen -isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo, -*tert*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,3-dimetilheptilo y 3,3-dimetilheptilo.

12

"Alquileo C₁-C₅" significa un hidrocarburo divalente, no cíclico, de cadena lineal o ramificada, que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono. Grupos **-alquileo C₁-C₅** representativos de cadena lineal son **-CH₂-**, **-(CH₂)₂-**, **-(CH₂)₃-**, **-(CH₂)₄-** y **-(CH₂)₅-**. Grupos **-alquileo C₁-C₅** representativos de cadena ramificada incluyen **-CH(CH₃)-**, **-C(CH₃)₂-**, **-CH(CH₃)CH₂-**, **-CH₂CH(CH₃)-**, **-CH₂C(CH₃)₂-**, **C(CH₃)CH₂-**, **-CH(CH₃)CH(CH₃)**, **-CH₂C(CH₃)CH₂-**, **-(CH₂)₂C(CH₃)₂-**, **-(CH₃)CH₂)₂C** y **-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)-**.

"-Cicloalquilo C₃-C₈" significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. **-Cicloalquilos C₃-C₈** representativos son **-ciclopropilo**, **-ciclobutilo**, **-ciclopentilo**, **-ciclohexilo**, **-cicloheptilo** y **-ciclooctilo**.

"-heteroarilo (de 5 a 7 miembros)" significa un anillo heterociclo aromático de 5 a 7 miembros, en donde al menos un átomo de carbono del anillo es reemplazado con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y sulfuro. El anillo de **-heteroarilo (de 5 a 7 miembros)** contiene al menos un átomo de carbono. **-Heteroarilos (de 5 a 7 miembros)** representativos incluyen **piridilo**, **furilo**, **tiofenilo**, **pirrolilo**, **oxazolilo**, **imidazolilo**, **tiazolilo**, **isoxazolilo**, **pirazolilo**, **isotiazolilo**, **piridazinilo**, **pirimidinilo**, **pirazinilo**, **tiadiazolilo** y **triazinilo**.

"-Halógeno" significa **-F**, **-Cl**, **-Br**, o **-I**.

El término **"animal"** incluye, más no se limita a una vaca, mono, mico, chimpancé, mandril, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cerdo de guinea y ser humano.

La frase **"sal farmacéuticamente aceptable"** tal como se utiliza en este contexto, es una sal formada de un ácido y el grupo nitrógeno básico de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina. Sales ilustrativas incluyen, más no se limitan, a sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metasulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluensulfonato y pamoato (como, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

El término **"sal farmacéuticamente aceptable"** también se refiere a una sal de un Compuesto de 4-Tetrazolil-4-fenilpiperidina que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Bases ilustrativas incluyen, más no se limitan a hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y

litio; hidróxidos de metal térreo alcalino tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales tales como aluminio y zinc; amoniaco; y aminas orgánicas tales como mono-, di- o trialkilaminas insustituidas o sustituidas con hidroxil; dicitohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxil-aminas de alquilo bajo) tales como mono-bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxil-*tert*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N, N-di-alkil bajo-N-(hidroxil alkil bajo)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y amino ácidos tales como arginina, lisina y similares.

Los términos "tratamiento de" o "para tratar" dolor o diarrea incluyen la aminoración de la gravedad o cesación del dolor o diarrea. En una realización, "para tratar" o "tratamiento" incluye inhibir, por ejemplo disminuir, la frecuencia general de episodios de dolor o diarrea.

Los términos "prevención de" y "para prevenir" dolor o diarrea incluyen evitar el comienzo de dolor o de diarrea.

La frase "receptor opioide" significa un receptor opioide- δ , un receptor opioide κ , un receptor opioide- μ o un receptor ORL-1.

La frase "cantidad efectiva" cuando se utiliza con un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina significa una cantidad del Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina útil para el tratamiento o prevención del dolor o diarrea en un animal o para estimular la función del receptor opioide en una célula.

La frase "cantidad efectiva" cuando se utiliza en relación con otro agente terapéutico significa una cantidad para proveer el efecto terapéutico de ese agente terapéutico.

Cuando un primer grupo es "sustituido con uno o más" segundos grupos, cada uno o más de los átomos de hidrógeno del primer grupo es reemplazado con un segundo grupo.

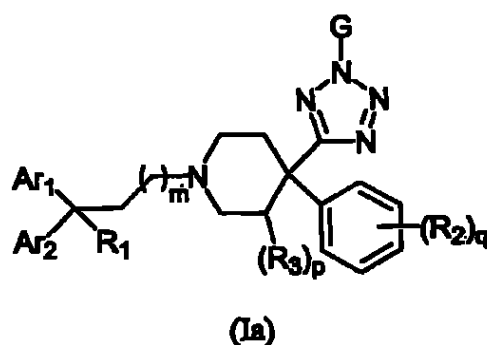
En una realización, un primer grupo es sustituido hasta con tres segundos grupos.

En otra realización, un primer grupo es sustituido con uno o dos segundos grupos.

En otra realización, un primer grupo es sustituido solo con un segundo grupo.

4.2 Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina

Tal como se indicó arriba, la presente invención abarca Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia):



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo,

donde A_{r1} , A_{r2} , R_1 - R_3 , G , m , p y q son según se define arriba.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-H$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $L-(CH_2)_nCO_2R_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ y $L = -C(O)-$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ y $L = -SO_2-$ o $-SO-$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ y $R_4 = H$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ y $R_4 =$ -alquilo C_1 - C_{10} .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ y $R_4 = -CH_2O$ (alquilo C_1 - C_4).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ y $R_4 = -CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(\text{alquileo } C_1-C_5)COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -CH_2COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_2COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_3COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_4COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_5COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $R_5 = NHSO_2R_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $R_5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $R_5 = -SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $R_5 = -NHSO_2H$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $L = -C(O)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $L = SO_2$ o $-SO$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(\text{alquileo } C_1-C_5)R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -CH_2-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_2-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_3-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_4-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_5-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(\text{alquilen } C_1-C_3)R_5$ y $R_5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-C(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -CH_2R_5$ y $R_5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_2-R_5$ y $R_5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_3-R_5$ y $R_5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_4-R_5$ y $R_5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = -(CH_2)_5-R_5$ y $R_5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 1$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración(R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 1$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es alquilo C_1-C_3 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es $-CH_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es $-alquilo C_1-C_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es $-CH_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración(R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es $-alquilo C_1-C_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es $-CH_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $m = 0$.

8

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $m = 0$ y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $m = 0$ y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $m = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $m = 1$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $m = 0$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $m = 1$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_2 es $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, o $-\text{F}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_2 es $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_2 es $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_2 es $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_3 es $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, o $-\text{F}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_3 es $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_3 es $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_3 es $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$.

19

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es H.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es $-C(O)N(CH_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es $-C(O)NHCH_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es $-C(O)NH(CH_2CH_3)$.

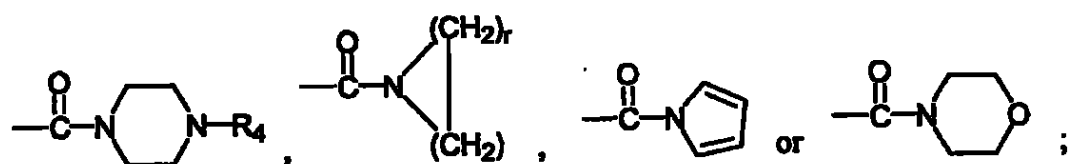
En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es $-COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es $-CHO$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es $-CN$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde R_1 es



En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r1} es $-\text{cicloalquilo } C_3-C_8$.

20

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r1} es fenilo, naftilo, antrilo o fenantrilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r1} es -heteroarilo (de 5 a 7 miembros).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r1} es sustituido con uno o más grupos R_2 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r2} es fenilo, naftilo, antrilo o fenantrilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r2} es -heteroarilo (de 5 a 7 miembros).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r2} es sustituido con uno o más grupos R_2 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r1} y A_{r2} son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r1} es ciclohexilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde A_{r1} es ciclohexilo y A_{r2} es fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, y $p = 0$.

. En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, y A_{r1} y A_{r2} son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y A_1 y A_2 son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ y $m = 0$.

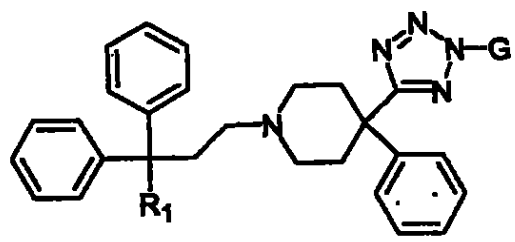
En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, y A_1 y A_2 son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, $m = 0$ y A_1 y A_2 son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, $m = 1$ y A_1 y A_2 son fenilo.

Compuestos de 4 Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) tienen la siguiente estructura:



son sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo,

donde G y R₁ son como sigue:

Compuesto No.	G:	R ₁ :
AAA	-H	-H
AAB	-CH ₂ C(O)NH ₂	-H
AAC	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
AAD	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H

22

AAE	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-H
AAF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
AAG	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	-H
AAH	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
AAI	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
AAJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
AAK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
AAL	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
AAM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
AAN	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
AAO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
AAP	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H
AAQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
AAR	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$	-H
AAS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	-H
AAT	-H	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
AAU	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
AAV	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
AAW	$-\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
AAX	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
AAZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
AAZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABA	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABB	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABC	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABD	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABE	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABG	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$

23

ABI	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABK	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABM	$-\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABN	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABO	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABP	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABR	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABS	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABT	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABU	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABV	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABW	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABX	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABY	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABZ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACA	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACB	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACC	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACD	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACE	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACF	$-\text{H}$	$-\text{CHO}$
ACG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
ACH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
ACI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
ACJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
ACK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
ACL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$

24

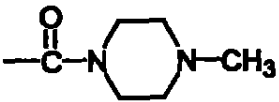
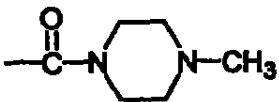
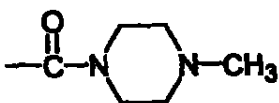
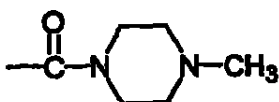
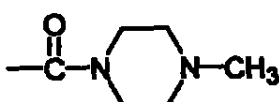
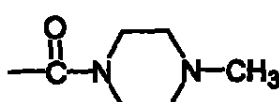
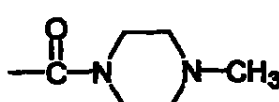
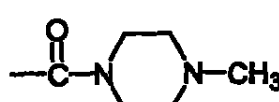
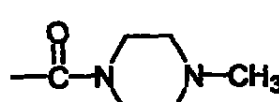
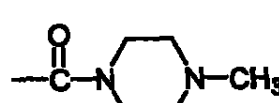
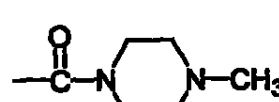
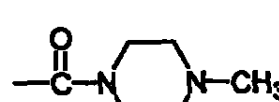
ACM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
ACN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
ACO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
ACP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
ACQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
ACR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
ACS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2$	$-\text{CHO}$
ACT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
ACU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
ACV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
ACW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CHO}$
ACX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
ACY	$-\text{H}$	$-\text{CN}$
ACZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
ADA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
ADB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
ADD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
ADE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADF	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADG	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADN	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADI	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADJ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADK	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADL	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADM	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
AND	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
ADO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
ADP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CN}$

25

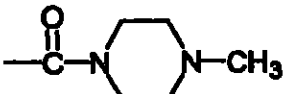
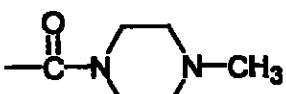
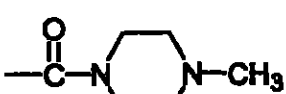
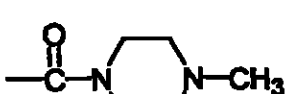
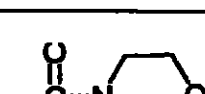
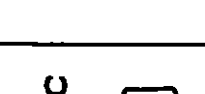
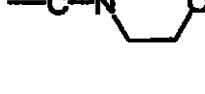
ADQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
ADR	- H	-CH ₃
ADS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH ₃
ADT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₃
ADU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
ADV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH ₃
ADW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₃
ADX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
ADY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
ADZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
AEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
AEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
AEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
AED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
AEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
AEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
AEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CH ₃
AEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₃
AEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CH ₃
AEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
AEK	- H	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEO	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEQ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AER	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AET	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$

AEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEV	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEX	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEY	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEZ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AFA	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AFB	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AFC	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AFD	- H	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFE	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFF	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFG	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFH	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFI	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFJ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFK	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFL	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFM	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFN	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFO	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFP	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFQ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFR	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFS	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFT	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFU	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFV	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

27

AFW	- H	
AFX	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AFY	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AFZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	

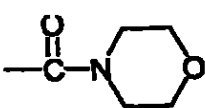
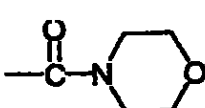
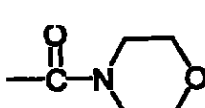
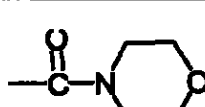
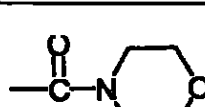
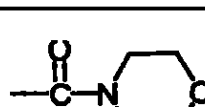
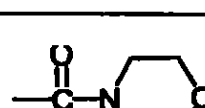
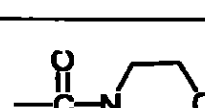
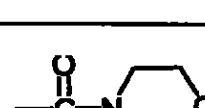
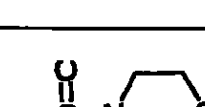
28

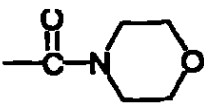
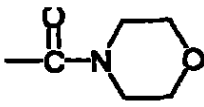
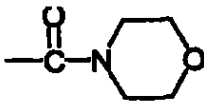
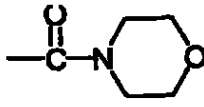
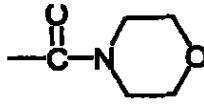
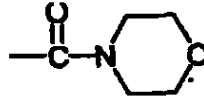
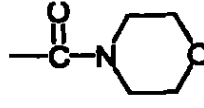
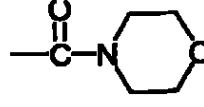
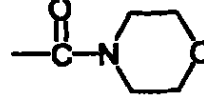
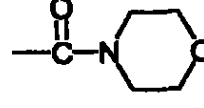
AGI	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		
AGJ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$		
AGK	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		
AGL	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$		
AGM	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
AGN	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$		
AGO	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$		
AGP	$-\text{H}$		
AGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$		
AGR	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
AGS	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$		

29

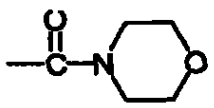
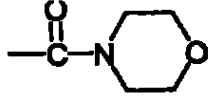
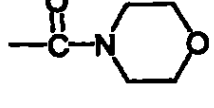
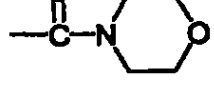
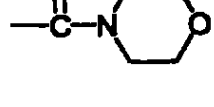
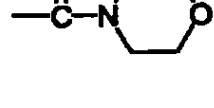
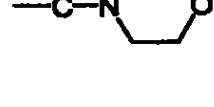
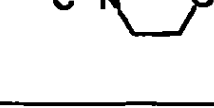
AGT	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGX	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGY	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHA	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHB	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHC	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	

30

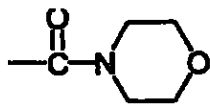
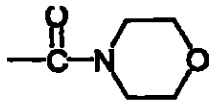
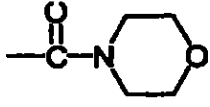
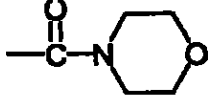
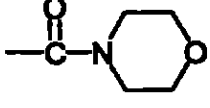
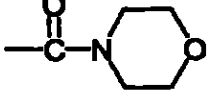
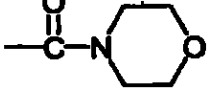
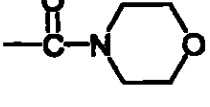
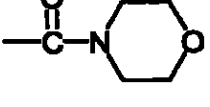
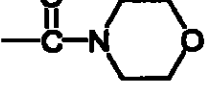
AHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AHH	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AHI	- H	
AHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AHM	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

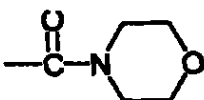
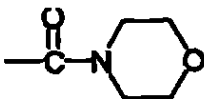
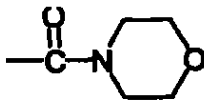
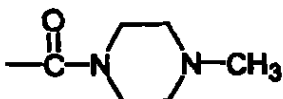
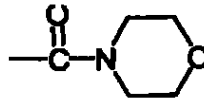
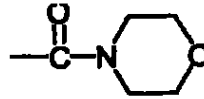
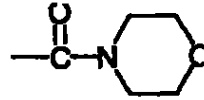
AHN	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
AHO	$-C(O)(CH_2)_2NH SO_2CH_3$	
AHP	$-CH_2CO_2CH_3$	
AHQ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
AHR	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
AHS	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
AHT	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
AHU	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
AHV	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
AHW	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	

32

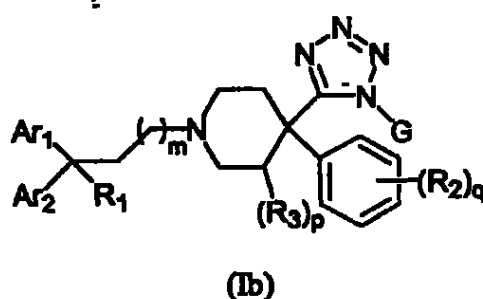
AHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIB	- H	
AIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AIG	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

33

AIH	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	
AIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIK	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIM	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIN	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIO	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIP	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIQ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	

AIR	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AIS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AIT	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIU	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-H
AIV	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
AIW	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
AIX	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CHO}$
AIY	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CN}$
AIZ	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
AJA	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$
AJB	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AJC	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
AJD	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
AJE	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
AJF	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	

La presente invención abarca además compuestos de la fórmula (Ib)



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, donde A_{r1} , A_{r2} , R_1 - R_3 , G , m , p y q son según se define arriba.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es H .

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $L-(CH_2)_n C(O)OR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $L = -C(O)-$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $L = -SO_2-$ o $-SO-$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $R_4 = H$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $R_4 =$ -alquilo C_1 - C_{10} .

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $R_4 = -CH_2O$ (alquilo C_1 - C_4).

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $R_4 = -CH_2NH$ (alquilo C_1 - C_4) o $-CH_2N$ (alquilo C_1 - C_4)₂.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G =$ -(alquilenos C_1 - C_5) R_5 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -CH_2R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -(CH_2)_2-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -(CH_2)_3-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -(CH_2)_4-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -(CH_2)_5-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $-\text{alquileo } C_1-C_5\text{)COOR}_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $-\text{CH}_2\text{-COOR}_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $-(CH_2)_2\text{-COOR}_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $-(CH_2)_3\text{-COOR}_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $-(CH_2)_4\text{-COOR}_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde G es $-(CH_2)_5\text{-COOR}_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n$ R_5 y R_5 es $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_4$

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n$ R_5 y $R_5 = \text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n$ R_5 y $R_5 = -\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n$ R_5 y $R_5 = -\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n R_5$ y $L = -C(O)-$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n R_5$ y $L = -SO_2$ o $-SO-$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 1$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración(R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 1$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración -(S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es alquilo C_1-C_3 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es $-CH_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es alquilo C_1-C_3 y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es $-CH_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración(R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es alquilo C_1-C_3 y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es $-CH_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (S).

30

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $m = 0$ y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $m = 1$ y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $m = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $m = 1$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $m = 0$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $m = 1$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_2 es $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, o $-\text{F}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_2 es $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_2 es $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_2 es $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_3 es $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, o $-\text{F}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_3 es $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_3 es $-\text{alquilo } C_1-C_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_3 es $-\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_3)$ o $-\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es H.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

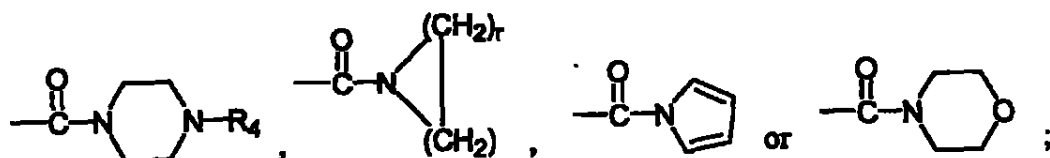
En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es $-\text{COOR}_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es $-\text{CHO}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es $-\text{CN}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde R_1 es



En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r1} es -cicloalquilo C_3-C_8 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r1} es fenilo, naftilo, antrilo o fenantrilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r1} es -heteroarilo (de 5 a 7 miembros).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r1} es sustituido con uno o más grupos R_2 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r2} es fenilo, naftilo, antrilo o fenantrilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r2} es -heteroarilo (de 5 a 7 miembros).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r2} es sustituido con uno o más grupos R_2 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r1} y A_{r2} son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r1} es ciclohexilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde A_{r1} es ciclohexilo y A_{r2} es fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, y A_1 y A_2 son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y A_1 y A_2 son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ y $m = 0$.

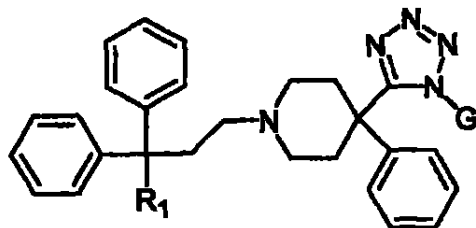
En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, y A_1 y A_2 son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, $m = 0$ y A_1 y A_2 son fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ib) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, $m = 1$ y A_1 y A_2 son fenilo.

Compuestos de 4 Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) tienen la siguiente estructura:



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo,

donde G y R₁ son como sigue:

Compuesto No.	G:	R ₁ :
BAA	-H	-H
BAB	-CH ₂ C(O)NH ₂	-H
BAC	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
BAD	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
BAE	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-H
BAF	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
BAG	-C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
BAH	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-H
BAI	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
BAJ	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-H
BAK	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
BAL	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-H
BAM	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
BAN	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	-H
BAO	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
BAP	-CH ₂ SO ₂ NH ₂	-H
BAQ	-CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	-H
BAR	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H	-H
BAS	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
BAT	-H	-C(O)NH ₂
BAU	-CH ₂ C(O)NH ₂	-C(O)NH ₂
BAV	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-C(O)NH ₂
BAW	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
BAX	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-C(O)NH ₂
BAY	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-C(O)NH ₂
BAZ	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
BBA	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
BBB	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂

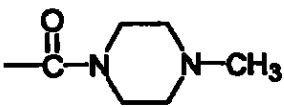
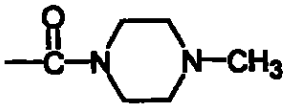
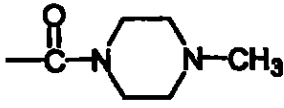
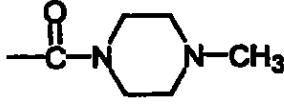
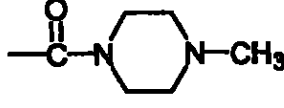
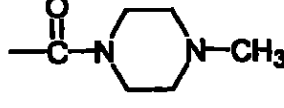
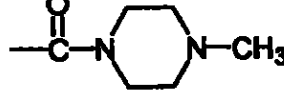
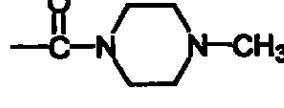
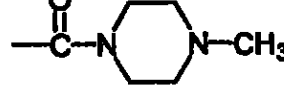
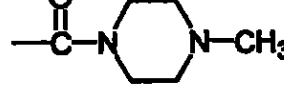
BBC	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBD	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBE	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBG	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BBH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBI	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBK	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBM	$-\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBN	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBO	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBP	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBR	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBS	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBT	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBU	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBV	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBW	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBX	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBY	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBZ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCA	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCB	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCC	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCD	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BCE	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$

BCF	-H	-CHO
BCG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
BCH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
BCI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
BCK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
BCL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2$	-CHO
BCT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CHO
BCV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
BCW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CHO
BCX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
BCY	-H	-CN
BCZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
BDA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
BDB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
BDC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
BDD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
BDE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
BDF	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
BDG	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
BDH	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
BDI	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN

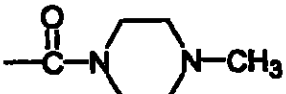
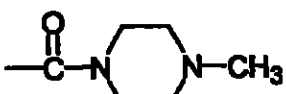
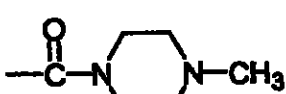
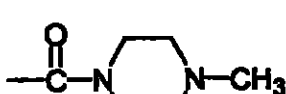
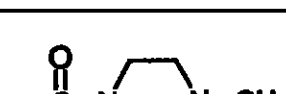
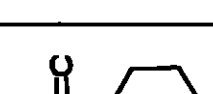
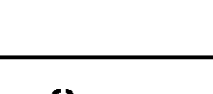
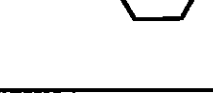
BDJ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
BDK	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
BDL	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
BDM	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
BDN	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CN
BDO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
BDP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CN
BDQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
BDR	- H	$-\text{CH}_3$
BDS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
BDT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
BDU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BDV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
BDW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
BDX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BDY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BDZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
BEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
BEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
BEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEK	- H	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$

46

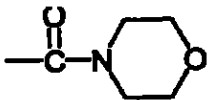
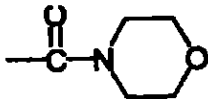
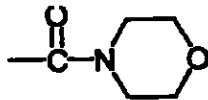
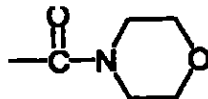
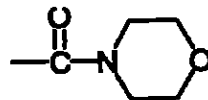
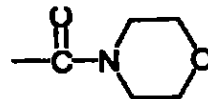
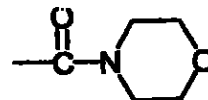
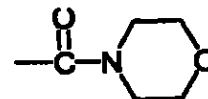
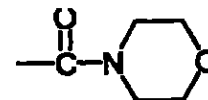
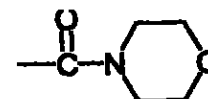
BEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEO	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEQ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BER	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BET	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEV	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEX	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEY	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEZ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BFA	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BFB	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BFC	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BFD	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFE	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFF	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFG	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFH	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFI	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFJ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFK	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFL	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFM	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFN	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFO	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFP	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFQ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

BFR	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFS	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFT	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFU	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFV	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFW	- H	
BFX	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BFY	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BFZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

45

BGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGI	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGJ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGK	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGL	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BGM	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BGN	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
BGO	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGP	- H	
BGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BGR	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

49

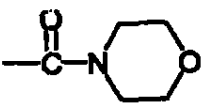
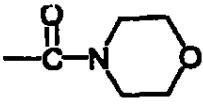
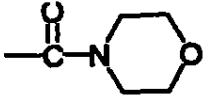
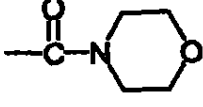
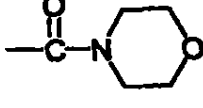
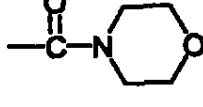
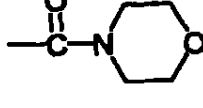
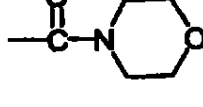
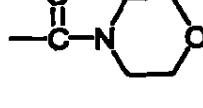
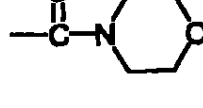
BGS	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGT	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGX	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGY	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHA	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHB	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

not 8.5
0.75

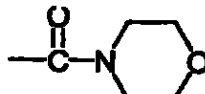
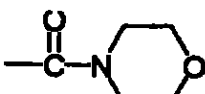
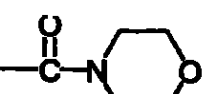
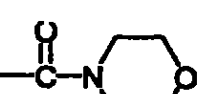
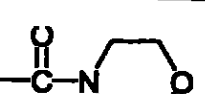
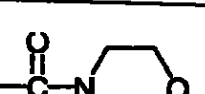
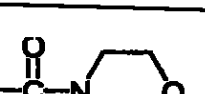
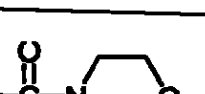
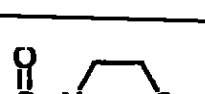
50

BHC	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
BHH	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BHI	- H	
BHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	

51

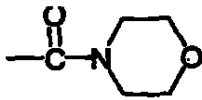
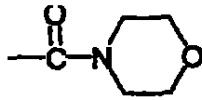
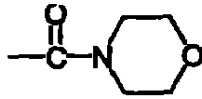
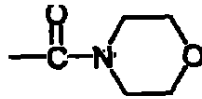
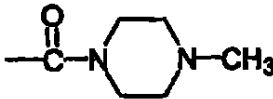
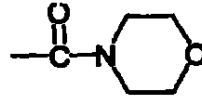
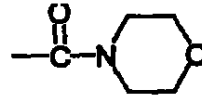
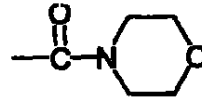
BHM	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
BHN	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
BHO	$-C(O)(CH_2)_2NH SO_2CH_3$	
BHP	$-CH_2CO_2CH_3$	
BHQ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
BHR	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
BHS	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
BHT	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
BHU	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
BHV	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	

32

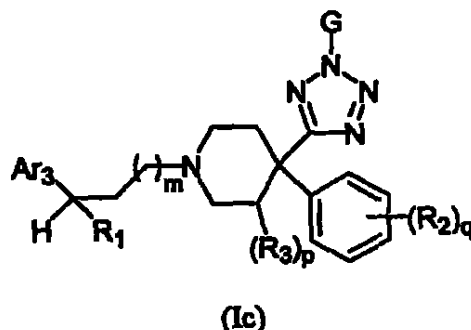
BHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
BIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BIB	- H	
BIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

BIG	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BIH	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BII	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BIK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BIM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BIN	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BIO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BIP	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

54

BIQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BIR	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BIS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
BIT	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BIU	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-H
BIV	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BIW	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BIX	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CHO}$
BIY	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CN}$
BIZ	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
BJA	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$
BJB	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BJC	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
BJD	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
BJE	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
BJF	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	

La presente invención abarca además compuestos de la fórmula (Ic):



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, donde A_{r3} , R_1 - R_3 , G , m , p y q son según se define arriba.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde G es H .

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde G es $L-(CH_2)_nC(O)OR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_nC(O)OR_4$ y $L = -C(O)-$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $L = -SO_2-$ o $-SO-$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(\text{alquileo } C_1-C_3)R_5 = H$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -CH_2-R_5$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(CH_2)_2-R_5$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(CH_2)_3-R_5$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(CH_2)_4-R_5$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(CH_2)_5-R_5$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(CH_2)_n-C(O)OR_4$ y $R_4 = H$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_n-C(O)OR_4$ y $R_4 = -\text{alquilo } C_1-C_{10}$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_n-C(O)R_4$ y $R_4 = -CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_n-C(O)OR_4$ y $R_4 = -CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(\text{alquilenos } C_1-C_5)COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -CH_2-COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(CH_2)_2-COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(CH_2)_3-COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(CH_2)_4-COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -(CH_2)_5-COOR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n-R_5$ y $R_5 = -NHSO_2R_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n-R_5$ y $R_5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

57

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n-R_5$ y $R_5 = -SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n-R_5$ y $R_5 = -NHSO_2H$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n-R_5$ y $L = -C(O)$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n-R_5$ y $L = -SO_2$ o $-SO-$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde G es $-\text{alquileno } C_1-C_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 1$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración(R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 1$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración -(S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es alquilo C_1-C_3 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es $-CH_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es $-\text{alquilo } C_1-C_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es $-CH_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración(R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es -alquilo C_1-C_3 y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es $-CH_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $m = 0$ y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $m = 1$ y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $m = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $m = 1$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $m = 0$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $m = 1$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_2 es -Br, -Cl, -I, o -F.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_2 es -O(alquilo C_1-C_3).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_2 es -alquilo C_1-C_3 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_3 es $\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_3)$ o $-\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_3 es $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, o $-\text{F}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_3 es $-\text{O}(\text{alquilo } C_1-C_3)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_3 es $-\text{alquilo } C_1-C_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_3 es $-\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_3)$ o $-\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es H .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$.

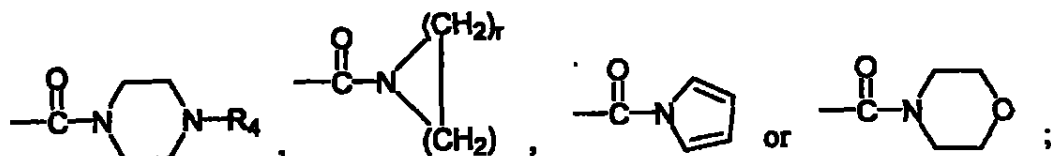
En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es $-\text{COOR}_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es $-\text{CHO}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es $-\text{CN}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde R_1 es



En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde A_3 es fenilo, naftilo, antrilo o fenantrilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde A_3 es $-\text{heteroarilo}$ (de 5 a 7 miembros).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde A_3 es sustituido con uno o más grupos R_2 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, y A_3 es fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y A_3 es fenilo.

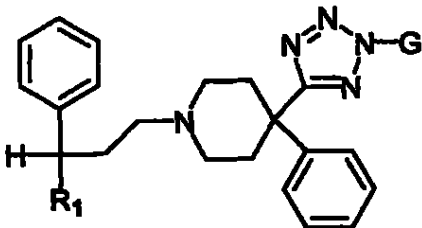
En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, y A_3 es fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ic) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, $m = 0$ y A_3 es fenilo.

Compuestos de 4 Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) tienen la siguiente estructura:



donde G y R_1 son como sigue:

Compuesto No.	G:	R_1 :
CAA	-H	-H
CAB	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-H
CAC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
CAD	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H
CAE	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-H
CAF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
CAG	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H
CAH	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
CAI	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
CAJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
CAK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H

62

CAL	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
CAM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
CAN	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
CAO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
CAP	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H
CAQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
CAR	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-H
CAS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H
CAT	-H	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CAU	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CAV	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CAW	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CAX	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CAY	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CAZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBA	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBB	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBC	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBD	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBE	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBG	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CBH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBI	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBK	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBM	-H	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBN	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBO	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$

63

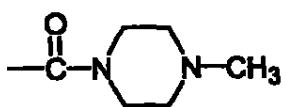
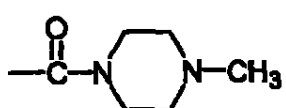
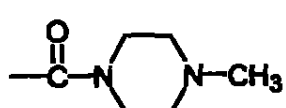
CBP	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBR	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBS	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBT	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBU	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBV	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBW	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBX	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBY	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBZ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCA	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCB	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCC	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCD	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCE	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCF	$-\text{H}$	$-\text{CHO}$
CCG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
CCH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
CCI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
CCK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
CCL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$

CCS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2$	-CHO
CCT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CHO
CCV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
CCW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CHO
CCX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCY	- H	-CN
CCZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
CDA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
CDB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
CDD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
CDE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDF	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDG	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
CDH	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDI	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
CDJ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDK	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
CDL	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDM	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
CDN	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CN
CDO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
CDP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CN
CDQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDR	- H	-CH ₃
CDS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH ₃
CDT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₃
CDU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CDV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH ₃

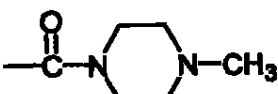
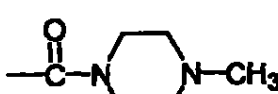
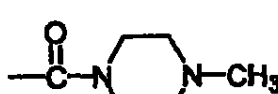
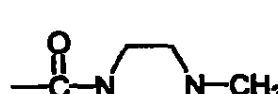
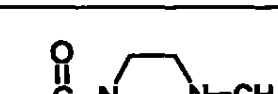
65

CDW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
CDX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CDY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CDZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
CEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
CEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
CEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
CEK	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEO	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEQ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CER	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CET	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEV	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEX	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEY	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEZ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$

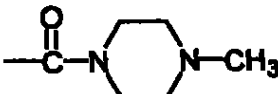
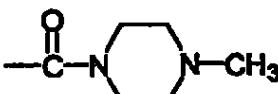
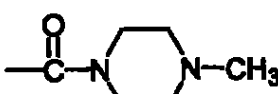
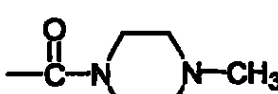
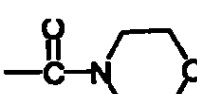
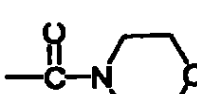
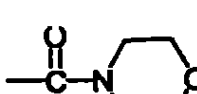
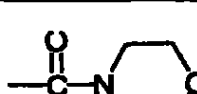
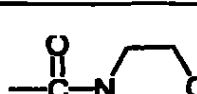
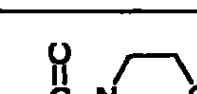
66

CFA	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CFB	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CFC	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CFD	- H	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFE	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFF	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFG	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFH	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFI	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFJ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFK	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFL	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFM	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFN	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFO	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFP	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFQ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFR	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFS	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFT	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFU	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFV	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFW	- H	
CFX	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CFY	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

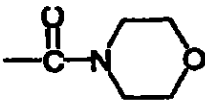
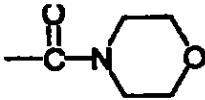
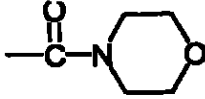
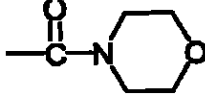
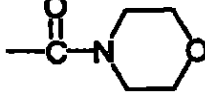
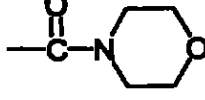
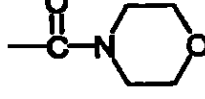
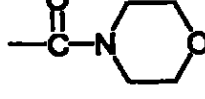
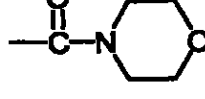
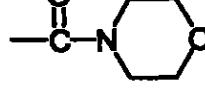
67
88

CFZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CGH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CGI	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CGJ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CGK	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

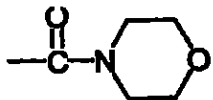
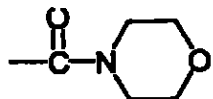
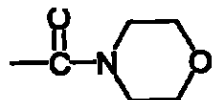
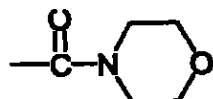
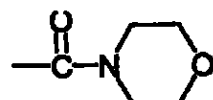
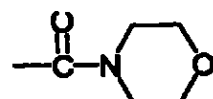
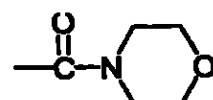
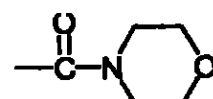
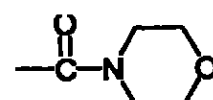
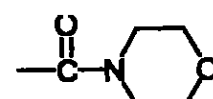
68
69

CGL	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
CGM	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CGN	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
CGO	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CGP	- H	
CGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CGR	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CGS	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CGT	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	

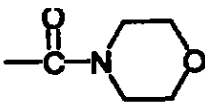
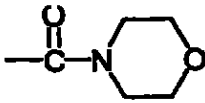
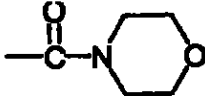
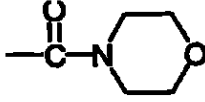
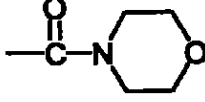
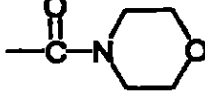
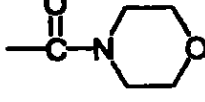
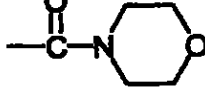
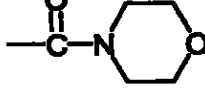
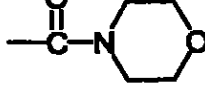
69

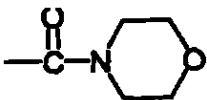
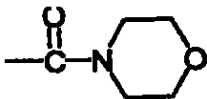
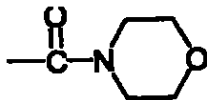
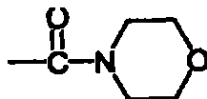
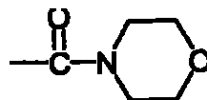
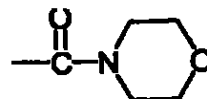
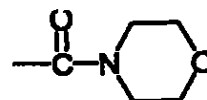
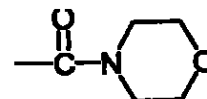
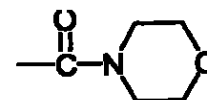
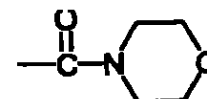
CGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CGX	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CGY	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHA	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHB	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHC	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
CHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

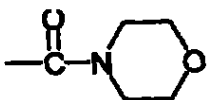
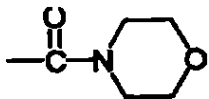
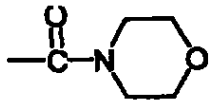
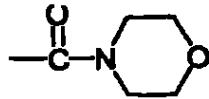
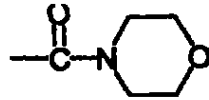
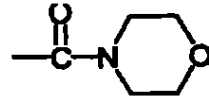
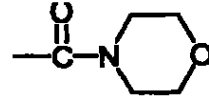
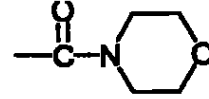
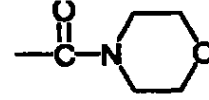
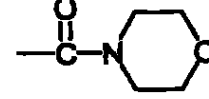
70
✖

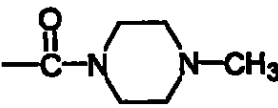
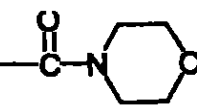
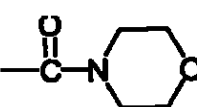
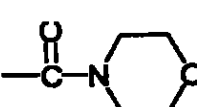
CHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
CHH	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CHI	- H	
CHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CHM	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CHN	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CHO	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CHP	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

712

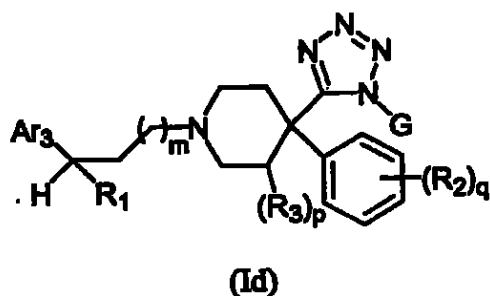
CHQ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHR	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHS	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHT	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHU	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHV	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
CHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	

CIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CIB	- H	
CIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CIG	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CIH	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CII	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

CIK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CIM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CIN	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CIO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CIP	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CIQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
CIR	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CIS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
CIT	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CIU	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-H
CIV	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$

CIW	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-CO_2CH_3$
CIX	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-CHO$
CIY	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-CN$
CIZ	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-CH_3$
CJA	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-C(O)NHCH_3$
CJB	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-C(O)N(CH_3)_2$
CJC	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
CJD	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
CJE	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
CJF	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	

La presente invención abarca además compuestos de la fórmula (Id):



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, donde Ar_3 , R_1 - R_3 , G , m , p y q son según se define arriba.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde G es H .

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde G es $L-(CH_2)_nC(O)OR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $L = -C(O)-$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $L = -SO_2-$ o $-SO-$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $R_4 = H-$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $R_4 = -alquilo C_1-C_{10}-$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $R_4 = -CH_2O(alquilo C_1-C_4)$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ y $R_4 = -CH_2NH(alquilo C_1-C_4)$ o $-CH_2N(alquilo C_1-C_4)$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(alquilenos C_1-C_5)COOR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -CH_2-COOR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(CH_2)_2-COOR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(CH_2)_3-COOR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(CH_2)_4-COOR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(CH_2)_5-COOR_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_n R_5$ y $R_5 = NHSO_2R_4$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_n R_5$ y $R_5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(alquilo C_1-C_4)$, o $-C(O)N(alquilo C_1-C_4)$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $R_5 = -SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $R_5 = -NHSO_2H$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $L = -C(O)-$.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde G es $-L-(CH_2)_nR_5$ y $L = -SO_2$ o $-SO-$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(\text{alquileo } C_1-C_5)R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -CH_2-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(CH_2)_2-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(CH_2)_3-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(CH_2)_4-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = -(CH_2)_5-R_5$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 1$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración-(R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 1$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración -(S).

77
26

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es alquilo C_1-C_3 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es $-CH_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es $-alquilo C_1-C_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es $-CH_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración(R).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 1$, R_3 es $-alquilo C_1-C_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $p = 1$ y R_3 es $-CH_3$ y el átomo de carbono al que R_3 está fijo está en la configuración (S).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $m = 0$ y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $m = 1$ y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $m = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $m = 1$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $m = 0$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $m = 1$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_2 es $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, o $-\text{F}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_2 es $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_2 es $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_3 es $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_3 es $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, o $-\text{F}$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_3 es $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_3 es $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_3 es $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es H .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$.

79

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es $-C(O)NHCH_2CH_3$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$.

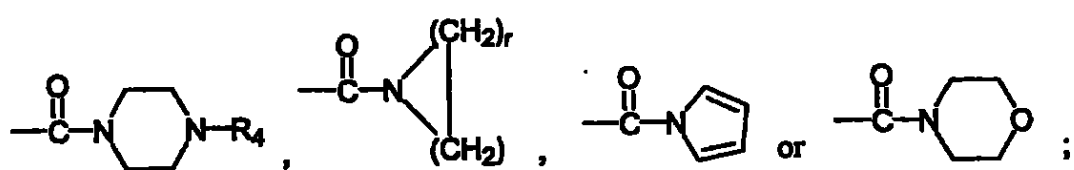
En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es $-COOR_4$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es $-CHO$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es $-CN$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde R_1 es



En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde A_3 es fenilo, naftilo, antrilo o fenantrilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde A_3 es $-heteroarilo$ (de 5 a 7 miembros).

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde A_3 es sustituido con uno o más grupos R_2 .

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, y $p = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, y A_{R3} es fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $q = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$ y A_{R3} es fenilo.

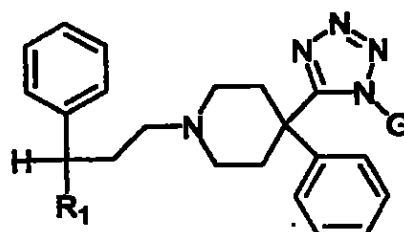
En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ y $m = 0$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ y $m = 1$.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, y A_{R3} es fenilo.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Id) son aquellos donde $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, $m = 0$ y A_{R3} es fenilo.

Compuestos de 4 Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la fórmula (Ia) tienen la siguiente estructura:



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo.

donde G y R_1 son como sigue:

91

Compuesto No.	G:	R ₁ :
DAA	-H	-H
DAB	-CH ₂ C(O)NH ₂	-H
DAC	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
DAD	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
DAE	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-H
DAF	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
DAG	-C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
DAH	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-H
DAI	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
DAJ	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-H
DAK	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
DAL	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-H
DAM	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
DAN	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	-H
DAO	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
DAP	-CH ₂ SO ₂ NH ₂	-H
DAQ	-CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	-H
DAR	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H	-H
DAS	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
DAT	-H	-C(O)NH ₂
DAU	-CH ₂ C(O)NH ₂	-C(O)NH ₂
DAV	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-C(O)NH ₂
DAW	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
DAX	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-C(O)NH ₂
DAY	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-C(O)NH ₂
DAZ	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
DBA	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
DBB	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
DBC	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂

02

DBD	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
DBE	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
DBF	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
DBG	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
DBH	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
DBI	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)NH_2$
DBJ	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)NH_2$
DBK	$-(CH_2)_2NH SO_2H$	$-C(O)NH_2$
DBL	$-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
DBM	$-H$	$-CO_2CH_3$
DBN	$-CH_2C(O)NH_2$	$-CO_2CH_3$
DBO	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CO_2CH_3$
DBP	$-C(O)CH_2NH SO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DBQ	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-CO_2CH_3$
DBR	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CO_2CH_3$
DBS	$-C(O)(CH_2)_2NH SO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DBT	$-CH_2CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DBU	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DBV	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DBW	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DBX	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DBY	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DBZ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DCA	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DCB	$-CH_2SO_2NH_2$	$-CO_2CH_3$
DCC	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-CO_2CH_3$
DCD	$-(CH_2)_2NH SO_2H$	$-CO_2CH_3$
DCE	$-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
DCF	$-H$	$-CHO$

93

DCG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
DCH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
DCI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
DCK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
DCL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2$	$-\text{CHO}$
DCT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
DCV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
DCW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CHO}$
DCX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCY	$-\text{H}$	$-\text{CN}$
DCZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
DDA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
DDB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
DDD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
DDE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDF	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDG	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDH	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDI	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDJ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$

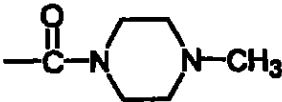
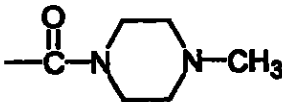
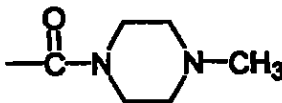
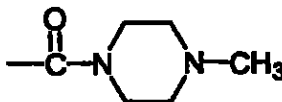
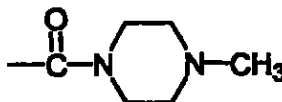
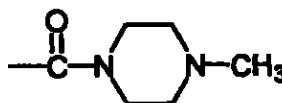
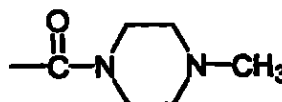
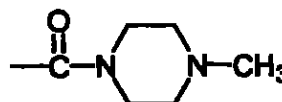
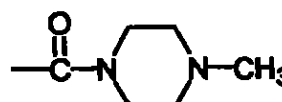
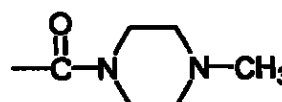
94

DDK	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
DDL	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
DDM	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
DDN	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CN
DDO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
DDP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CN
DDQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
DDR	- H	$-\text{CH}_3$
DDS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
DDT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
DDU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DDV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
DDW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
DDX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DDY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DDZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
DEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
DEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
DEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEK	- H	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$

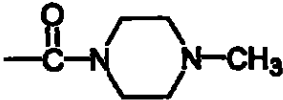
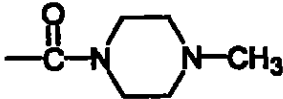
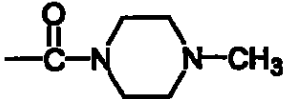
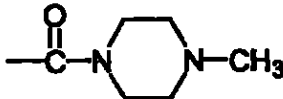
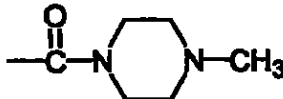
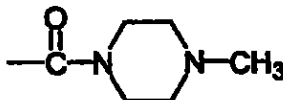
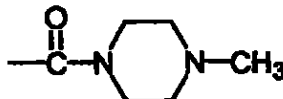
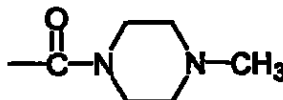
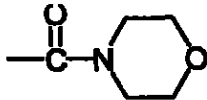
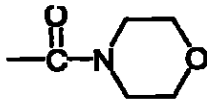
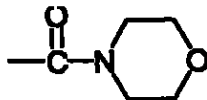
95

DEO	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
DEP	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
DEQ	$-C(O)(CH_2)_2NH SO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DER	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DES	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DET	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DEU	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DEV	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DEW	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DEX	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DEY	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DEZ	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
DFA	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
DFB	$-(CH_2)_2NH SO_2H$	$-C(O)NH(CH_3)$
DFC	$-(CH_2)_2NH SO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
DFD	$-H$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFE	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFF	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFG	$-C(O)CH_2NH SO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFH	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFI	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFJ	$-C(O)(CH_2)_2NH SO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFK	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFL	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFM	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFN	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFO	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFP	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFQ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
DFR	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$

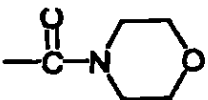
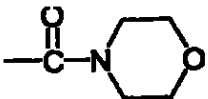
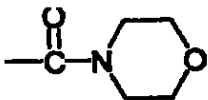
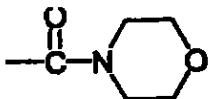
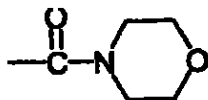
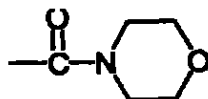
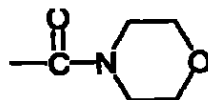
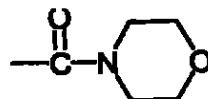
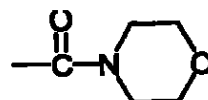
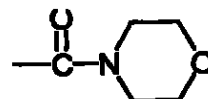
Q10

DFS	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFT	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFU	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFV	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFW	- H	
DFX	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DFY	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DFZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

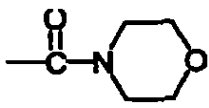
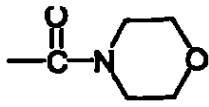
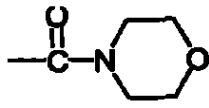
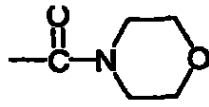
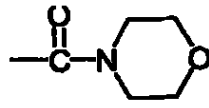
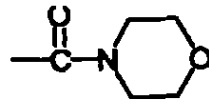
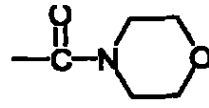
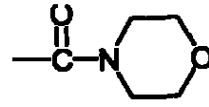
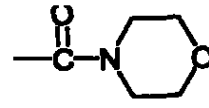
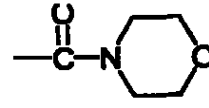
07 88

DGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DGH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGI	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DGJ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGK	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DGL	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
DGM	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DGN	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
DGO	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGP	- H	
DGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DGR	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

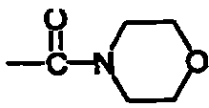
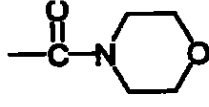
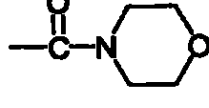
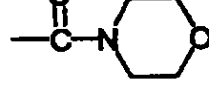
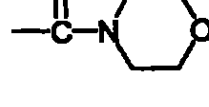
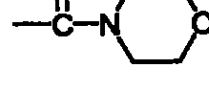
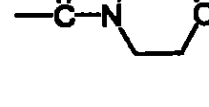
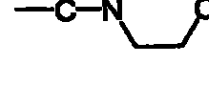
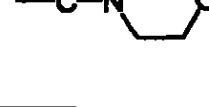
02 46

DGS	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGT	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGX	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DGY	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHA	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DHB	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

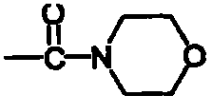
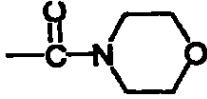
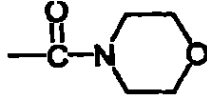
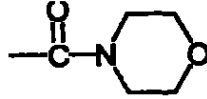
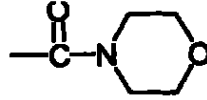
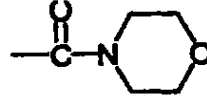
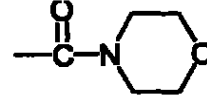
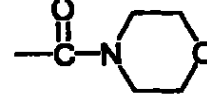
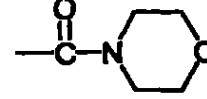
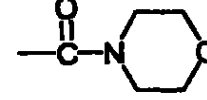
89 ~~88~~

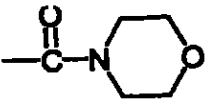
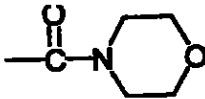
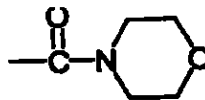
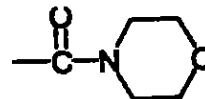
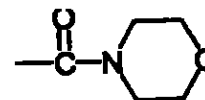
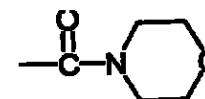
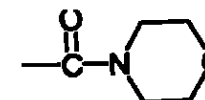
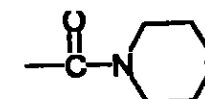
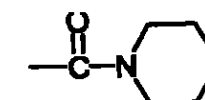
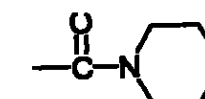
DHC	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
DHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
DHH	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DHI	- H	
DHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	

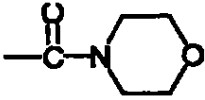
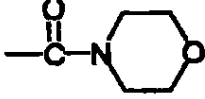
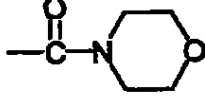
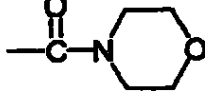
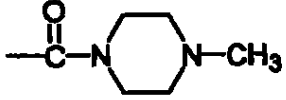
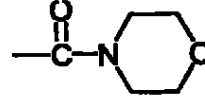
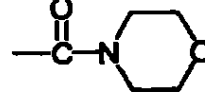
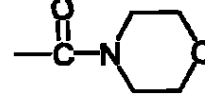
90

DHM	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DHN	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHO	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	
DHP	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DHQ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHR	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DHS	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHT	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DHU	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHV	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	

91

DHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
DHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
DIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DIB	- H	
DIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

DIG	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
DIH	$-C(O)(CH_2)_2NH SO_2CH_3$	
DII	$-CH_2CO_2CH_3$	
DIJ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
DIK	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
DIL	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
DIM	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
DIN	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
DIO	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
DIP	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	

DIQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
DIR	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DIS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
DIT	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DIU	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-H
DIV	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
DIW	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DIX	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CHO}$
DIY	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CN}$
DIZ	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
DJA	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$
DJB	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DJC	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
DJD	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
DJE	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
DJF	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	

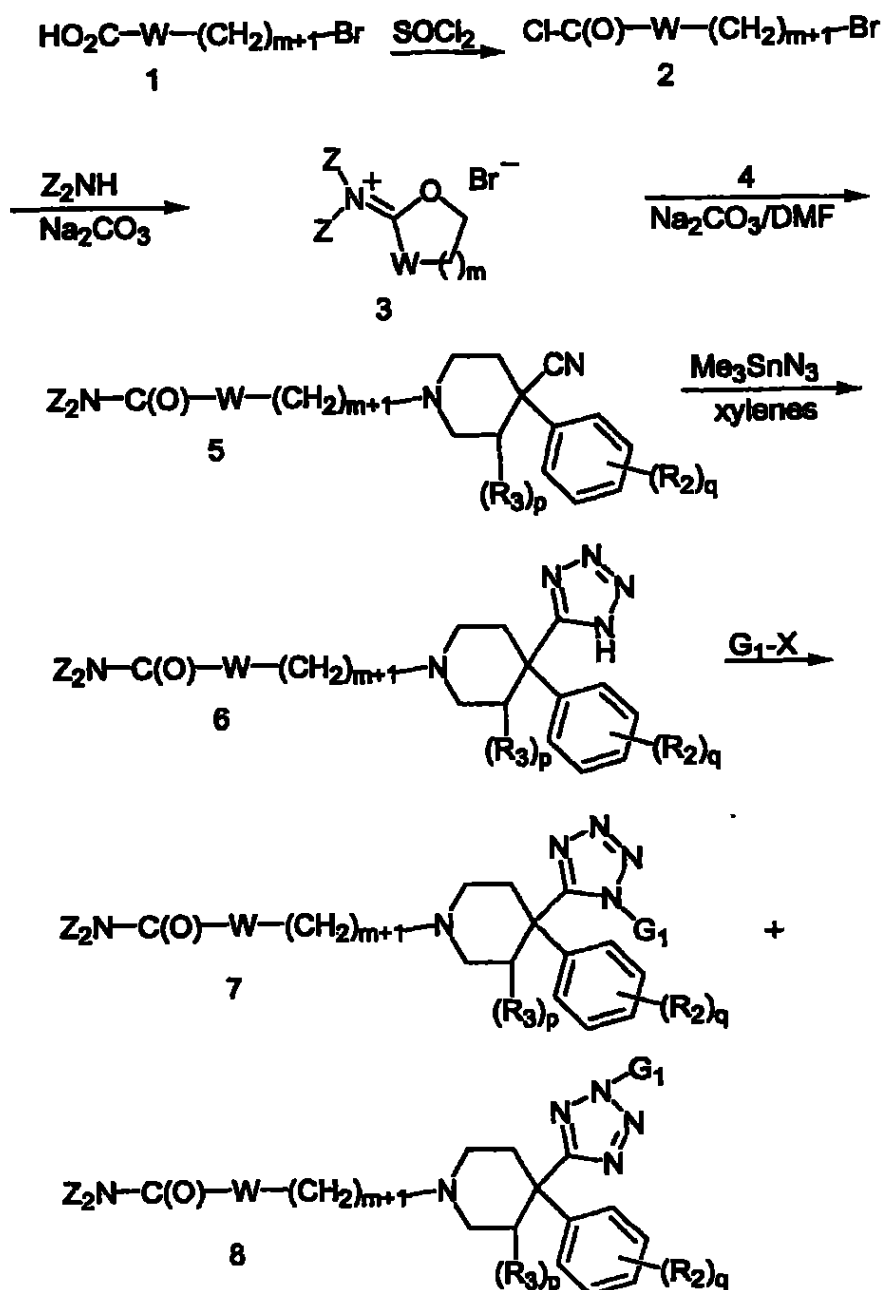
4.3 Métodos para hacer los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina

Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la presente invención pueden hacerse empleando síntesis orgánicas convencionales y por medio de los siguientes métodos ilustrativos:

El Esquema 1 ilustra métodos para hacer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, donde R_1 es $-C(O)NZ_2$, donde cada Z es un grupo $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o ambos grupos Z y el átomo de nitrógeno al que están fijos son tomados en conjunto para formar N-(4- R_1)-N'-1-piperazinilo, aziridilo, azetidilo, pirrolidilo, piperidilo, homopiperidilo, pirrolilo o morfolinilo. Los bromoácidos 1 son convertidos a cloruros bromoácidos 2 usando tionilcloruro (J.S. Pizey, *Synthetic Reaction* 2: 65 (1974)). Los cloruros de bromoácido 2 son reaccionados con Z_2NH , opcionalmente en presencia de una base tal como Na_2CO_3 , para proveer los intermedios reactivos 3, los cuales son tratados con 4-ciano-4-fenilpiperidinas 4 (Esquema 10) para proveer compuestos de cianofenil 5. Los compuestos de cianofenil 5 son tratados con Me_3SnN_3 o con Me_3SiN_3 y óxido de estaño (S.J. Wittenberg y otros, *J. Org. Chem.* 58:4134-4141 (1993)) para proveer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina (6), donde R_1 es $-C(O)NZ_2$ y G es $-H$. Los compuestos 6 son reaccionados con G_1-X , donde G_1 es todo G, según se define arriba, excepto hidrógeno, y X es un grupo saliente tal como halógeno, sulfonato de trifluorometano, metanosulfonato o toluensulfonato, para proveer una mezcla de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 7 y 8. Los Compuestos 7 y 8 son separables empleando medios convencionales, tales como cromatografía de gel de sílice, cromatografía líquida de alto rendimiento o recristalización. Los compuestos de la fórmula G_1-X pueden obtenerse comercialmente o hacerse por medio de métodos convencionales de síntesis orgánica.

Esquema 1

Scheme 1



m. p, q, R_2 y R_3 son según se define arriba y $-W$ es $-C(A_1)(A_2)-$ o $-C(H)(A_3)-$.

El Esquema 2 ilustra los métodos para hacer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, donde R_1 es $-\text{CO}_2R_4$. Los cloruros de bromoácido 2 (Esquema 1) son reaccionados con $R_4\text{OH}$, opcionalmente en presencia de una base tal como piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina o base de Hünig, para proveer bromoésteres 9. Los bromoésteres 9 son reaccionados con 4-ciano-4-fenilpiperidinas (Esquema 10) para proveer compuestos de cianofenilo 10, los cuales son tratados con Me_3SnN_3 o Me_3SiN_3 , y óxido de estaño (S.J. Wittenberg y

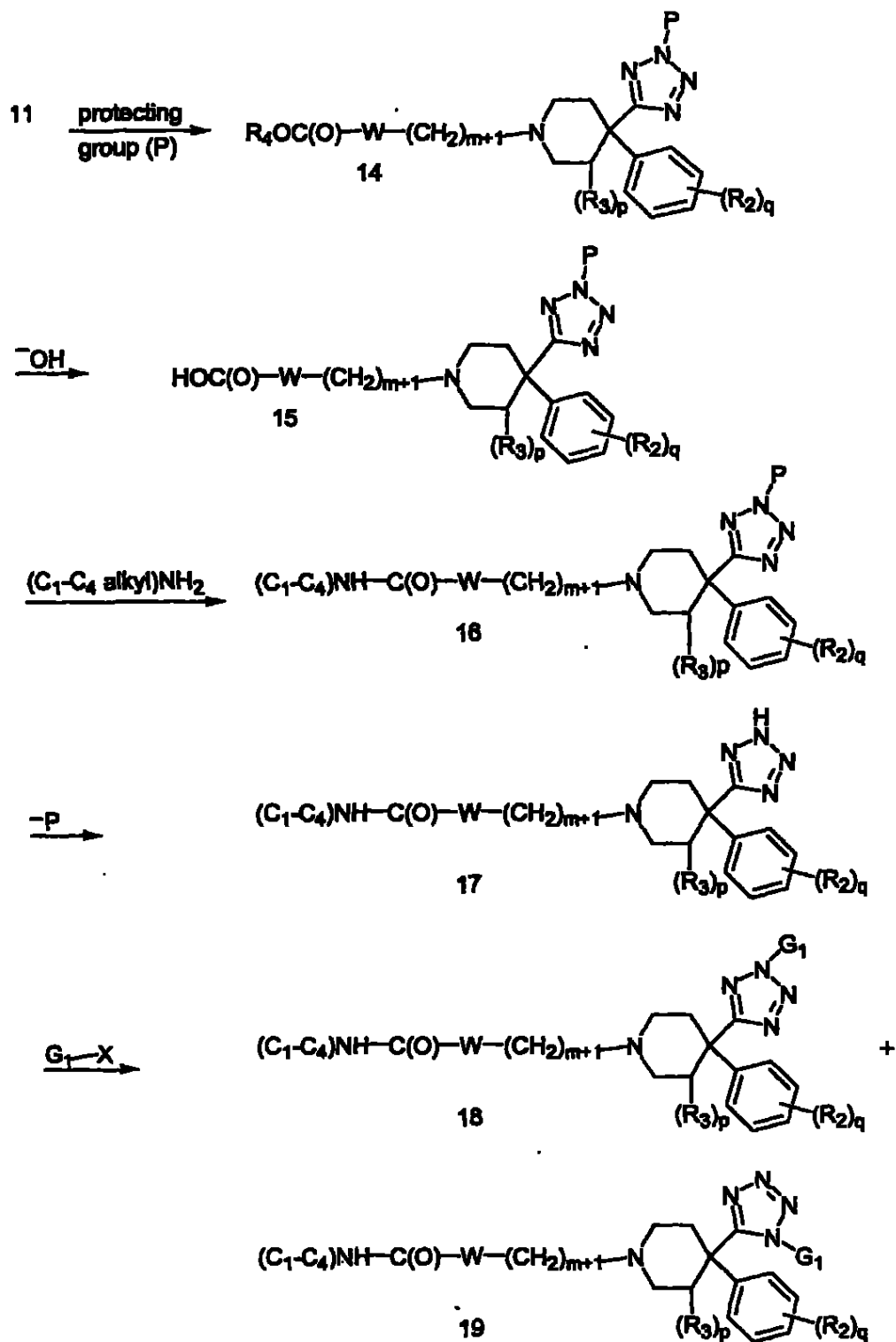
96

97 28

El Esquema 3 ilustra métodos para hacer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, donde R_1 es $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$. Los Compuestos 11 (Esquema 2) están protegidos con un grupo protector de base estable tal como un grupo mesitilensulfonamida; ciclohexilcarbamato; 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilcarbamato; N-(1-etoxi)etilo; o un grupo protector similar. (Ver .W. Green y otros, *Protective Groups in Organic Synthesis* 615-631 (1999)) para proveer los compuestos protegidos 14. Los compuestos 14 se hidrolizan usando una base de peróxido, opcionalmente en presencia de metanol, para proveer ácidos de trabajo 15, los cuales son amidados utilizando un ácido fuerte (*Greene* en 615-631) para proveer Compuestos de 4-Tetrazolilo-fenilpiperidina 17 donde R_1 es $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y G es $-H$. Los compuestos 17 son reaccionados con G_1-X , donde G_1 y X son según se define arriba, para proveer una mezcla de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 18 y 19. Los Compuestos 18 y 19 son separables empleando los medios convencionales que se describen arriba.

Esquema 3

Scheme 3



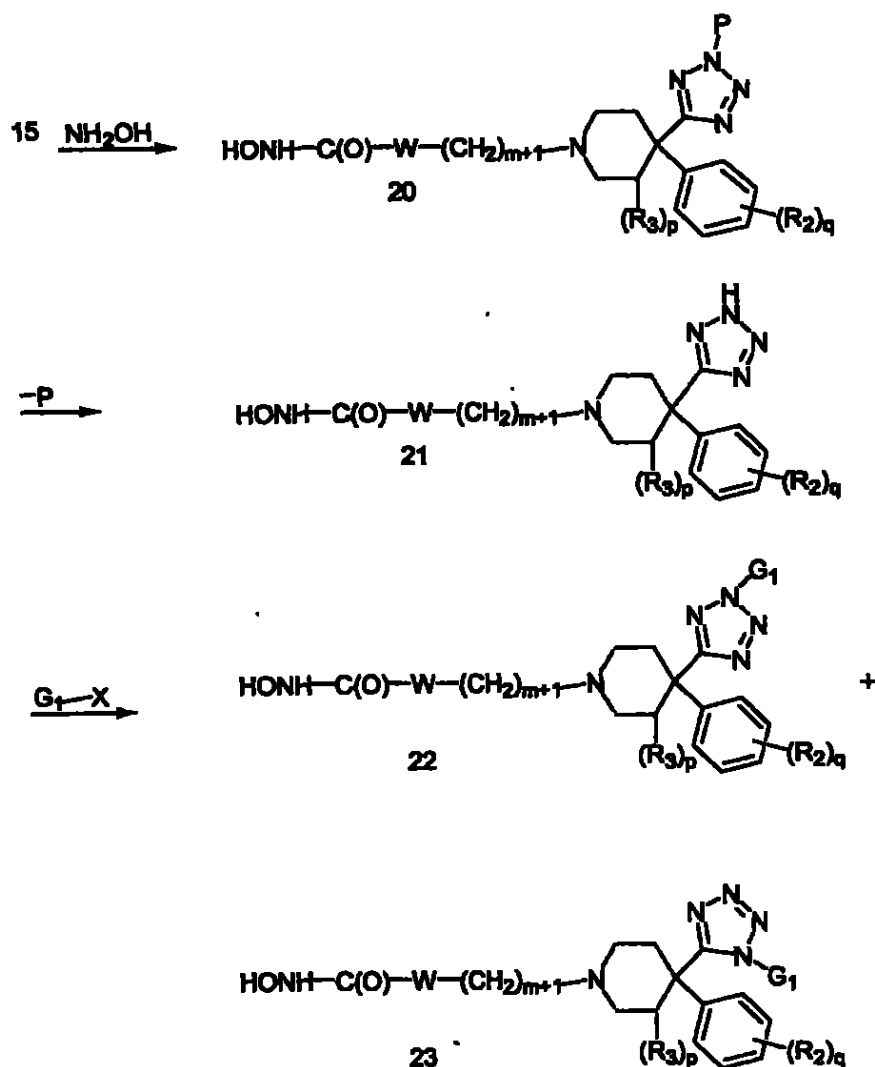
m, p, q, R₂ y R₃ son según se define arriba y -W- es -C(A₁)(A₂)- o -C(H)(A₃)-.

09 100

El Esquema 4 ilustra métodos para hacer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, donde R_1 es $-C(O)NHOH$. Los ácidos 15 (Esquema 3) son tratados con NH_2OH para proveer compuestos protegidos 20, los cuales son desprotegidos utilizando ácido fuerte (Greene en 615-631) para proveer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 21 donde R_1 es $-C(O)NHOH$ y G es $-H$. Los compuestos 21 son reaccionados con $G_1 - X$, donde G_1 y X son según se define arriba, para proveer una mezcla de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 22 y 23.

Esquema 4

Scheme 4

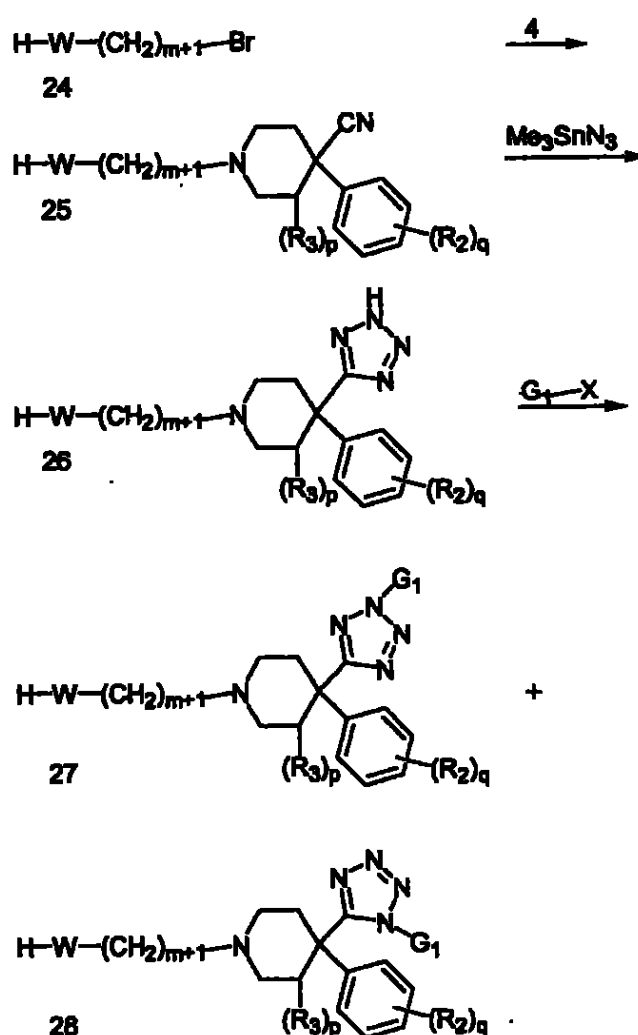


m, p, q, R_2 y R_3 son según se define arriba y $-W-$ es $-C(A_1)(A_2)-$ o $-C(H)(A_3)-$.

El Esquema 5 ilustra métodos para hacer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, donde R_1 es $-H$. Los bromuros 24 son tratados con 4-ciano-4-fenilpiperidina 4 para proveer intermedios de cianofenil 25, los cuales son reaccionados con Me_3SnN_3 o Me_3SiN_3 y óxido de estaño (S.J. Wittenberg y otros, *J. Org. Chem.* 58:4139-4141(1993)) para proveer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 26, donde R_1 y $-G$ son $-H$. Los compuestos 26 son reaccionados con G_1-X , donde G_1 y X son según se define arriba, para proveer una mezcla de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 27 y 28. Los compuestos 27 y 28 son separables empleando los medios convencionales que se describen arriba.

Esquema 5

Scheme 5

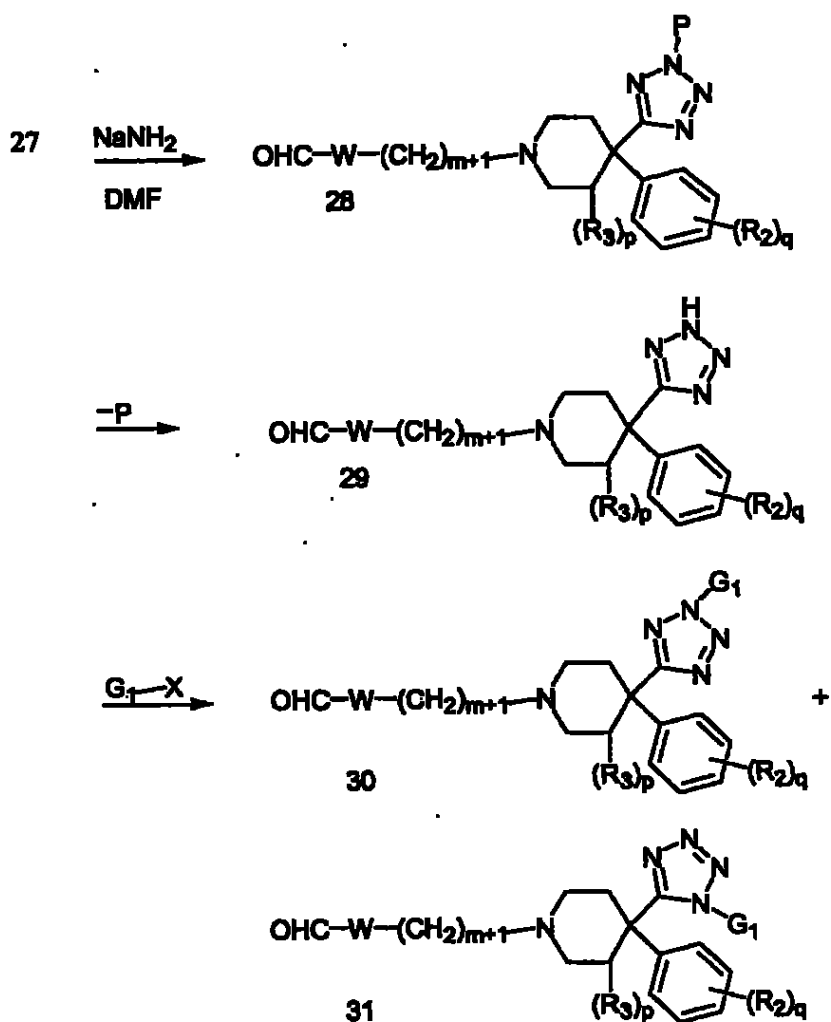


m, p, q, R_2 y R_3 son según se define arriba y $-W-$ es $-C(A_1)(A_2)-$ o $-C(H)(A_3)-$.

El Esquema 6 ilustra métodos para hacer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, donde R_1 es $-\text{CHO}$. Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 27 (Esquema 5) son tratados con una base fuerte tal como NaNH_2 y apagados con dimetilformamida (ver U.T. Mueller-Westerhoff y otros., *Synlett* 975 (1994)) para proveer haldeados de trabajo protegidos 28. Los aldehídos protegidos 28 son desprotegidos (Greene en 615-631) para proveer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 29 donde R_1 es $-\text{CHO}$ y $-\text{G}$ es $-\text{H}$. Los Compuestos 29 son reaccionados con G_1-X , donde G_1 y X son según se define arriba, para proveer una mezcla de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 30 y 31, los cuales son separables empleando los medios convencionales que se describen arriba.

Esquema 6

Scheme 6

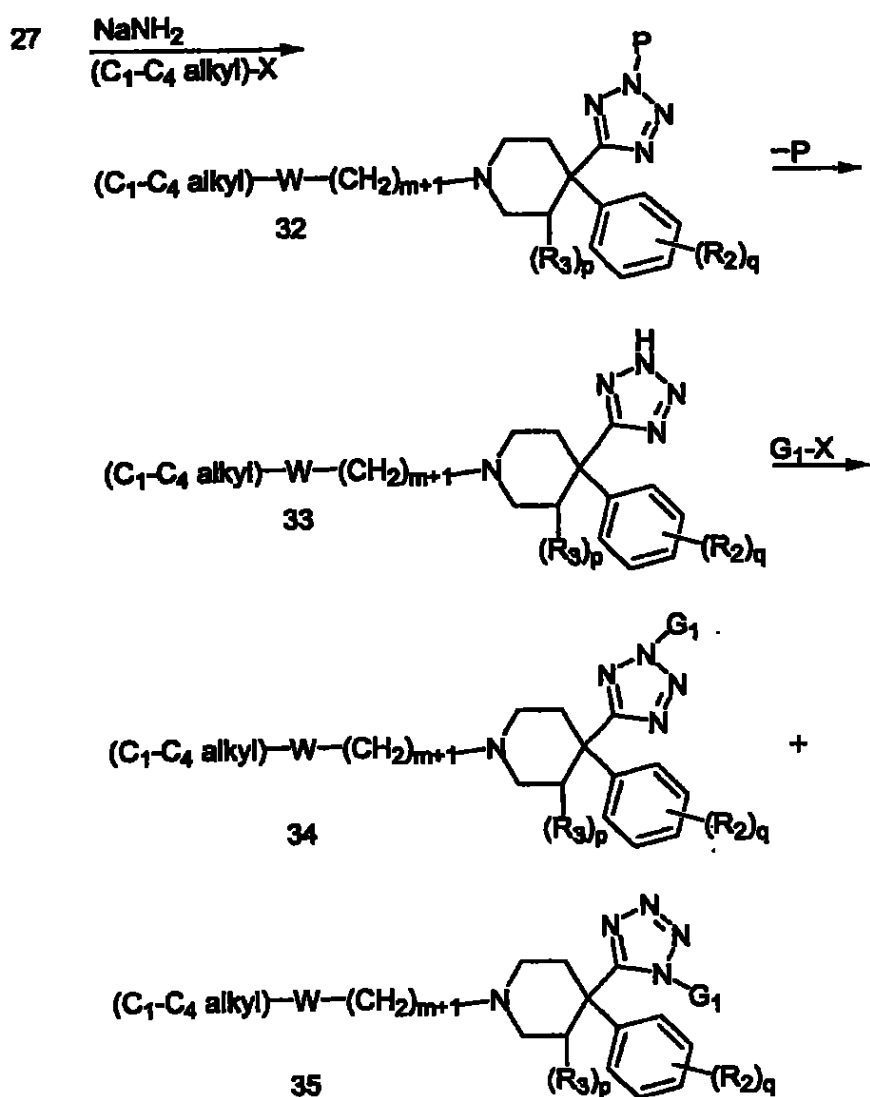


m, p, q, R_2 y R_3 son según se define arriba y $-\text{W}-$ es $-\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)-$ o $-\text{C}(\text{H})(\text{A}_3)-$

El Esquema 7 ilustra métodos para hacer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, donde R_1 es $-C(\text{alquilo } C_1-C_4)$. Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 27 (Esquema 5) son tratados con una base fuerte tal como NaNH_2 y apagados con (alquilo C_1-C_4)-X, donde X es según se define arriba, para proveer Compuestos protegidos 32. Los compuestos 32 son desprotegidos (Greene en 615-631) para proveer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 33 donde R_1 es $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y G es H. Los Compuestos 33 son reaccionados con G_1-X , donde G_1 y X son según se define arriba, para proveer una mezcla de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 34 y 35, los cuales son separables empleando los medios convencionales que se describen arriba.

Esquema 7

Scheme 7

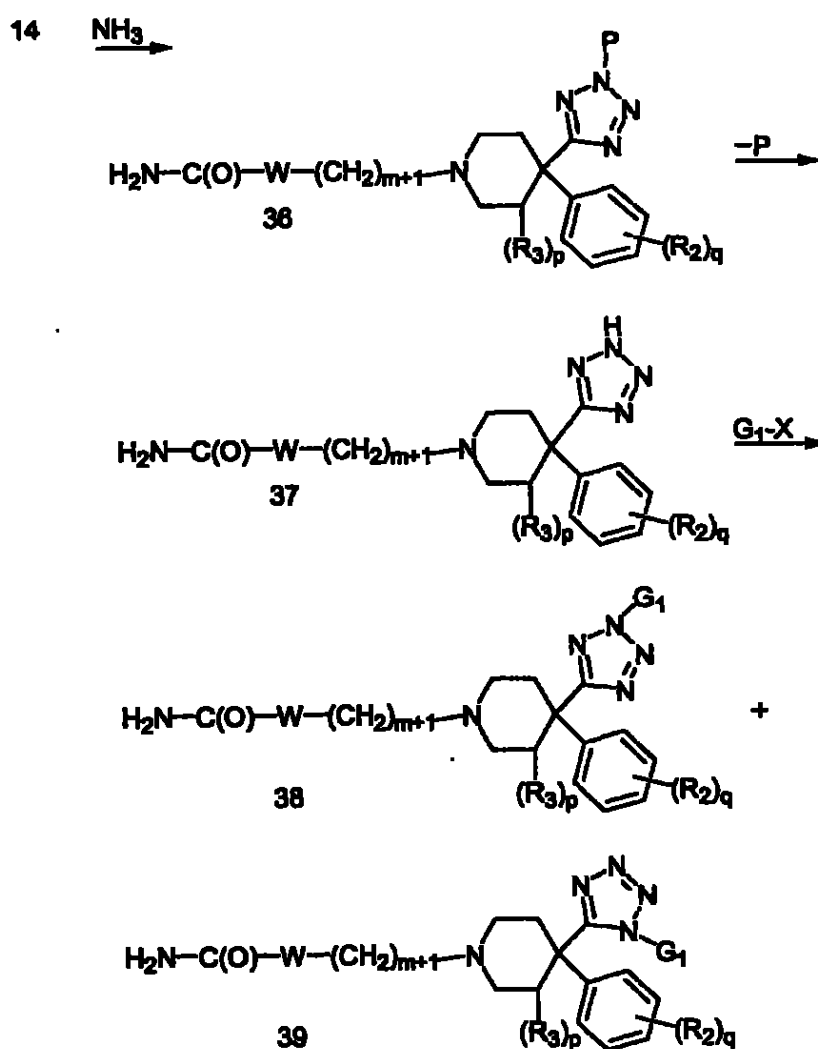


m, p, q, R_2 y R_3 son según se define arriba y $-W-$ es $-C(A_1)(A_2)-$ o $-C(H)(A_3)-$

El Esquema 8 ilustra métodos para hacer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. Esteres protegidos 14 (Esquema 3) son tratados con NH_3 (Ver M.B. Smith y otros, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure* 510-511 (2001)), para proveer amidas 36, las cuales son desprotegidas (Greene en 615-631) para proveer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 37 donde R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ y $-\text{G}$ es $-\text{H}$. Los Compuestos 37 son reaccionados con G_1-X , donde G_1 y X son según se define arriba, para proveer una mezcla de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 38 y 39, los cuales son separables empleando los medios convencionales que se describen arriba.

Esquema 8

Scheme 8



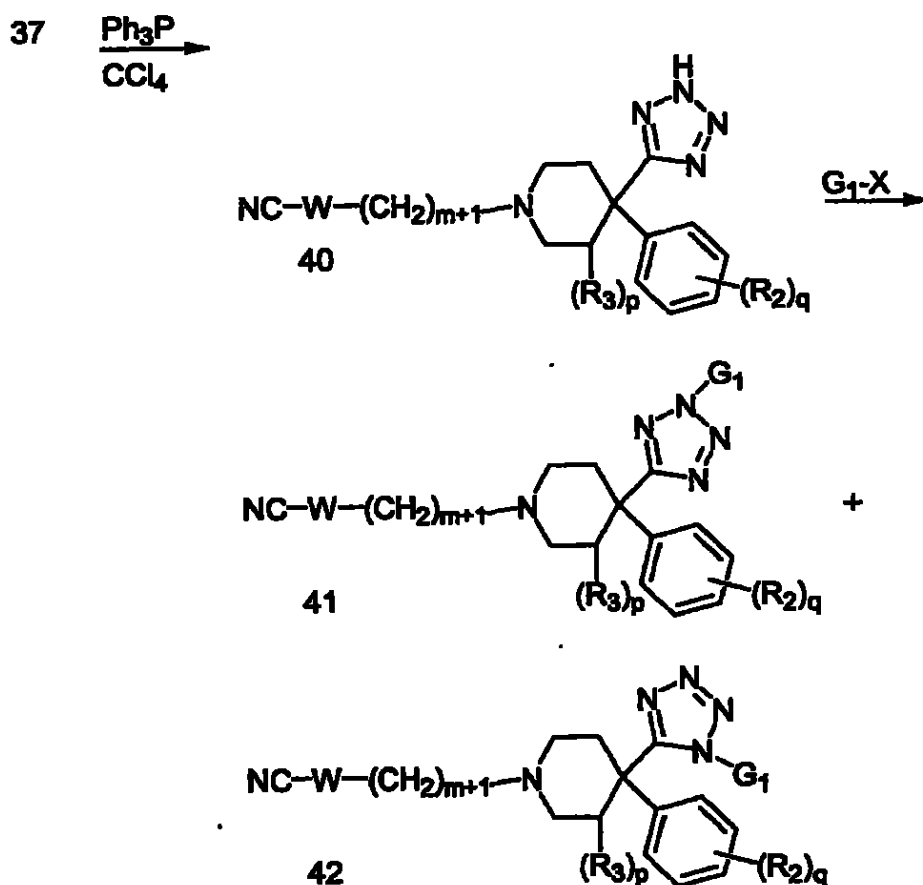
m , p , q y R_2 y R_3 son según se define arriba y $-\text{W}-$ es $-\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)-$ o $-\text{C}(\text{H})(\text{A}_3)-$.

El Esquema 9 ilustra métodos para hacer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, donde R_1 es $-\text{CN}$. Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina 37 (Esquema 8) son tratados con Ph_3P y CCl_4 (W.J. Rogers,

Synthesis 41 (1997)) para proveer Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina **40** en donde R_1 es $-\text{CN}$ y G es $-\text{H}$. Los compuestos **40** son reaccionados con $G_1-\text{X}$, donde G_1 y X son según se define arriba, para proveer una mezcla de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina **41** y **42**, los cuales son separables empleando los medios convencionales que se describen arriba.

Esquema 9

Scheme 9



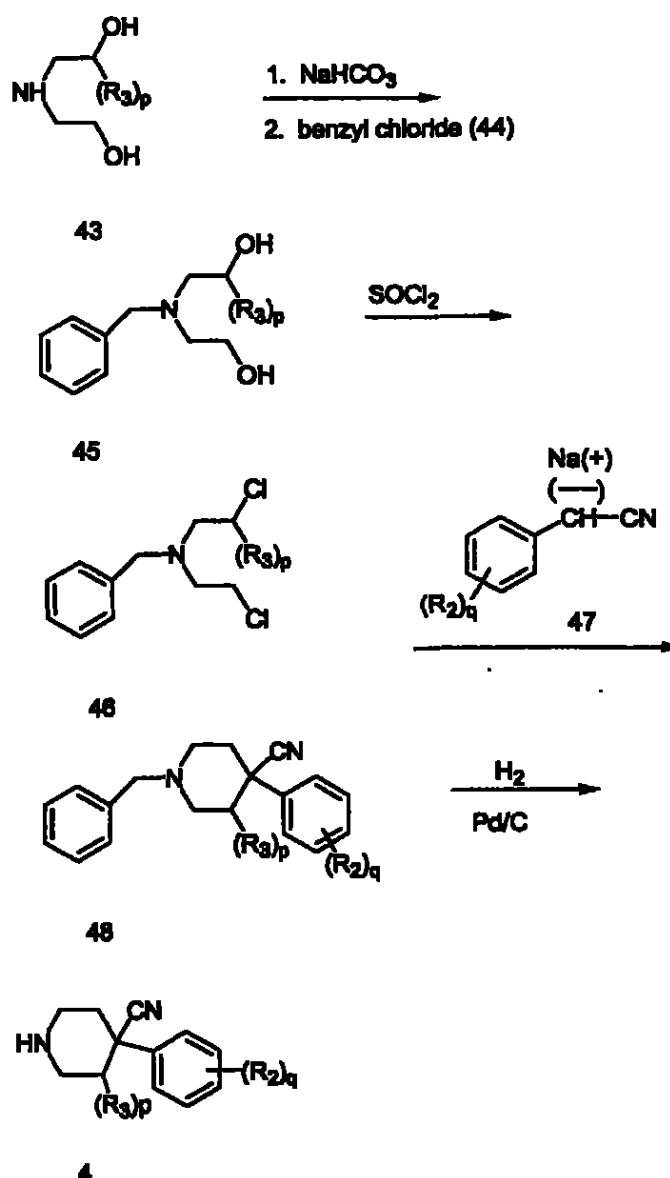
m , p , q y R_2 y R_3 son según se define arriba y $-\text{W}-$ es $-\text{C}(\text{A}_1)(\text{A}_2)-$ o $-\text{C}(\text{H})(\text{A}_3)-$.

El Esquema 10 ilustra métodos para hacer 4-ciano-4-fenilpiperidinas **4**. Aminodioles sustituidos con $(R_3)_p$ **43** son N-alkilados usando cloruro de bencilo **44** en $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ para proveer los dioles de N-bencilo **45**, los cuales son clorinados usando SOCl_2 para proveer bicloruros **46**. Los bicloruros **46** son condensados con cianuros de bencilo desprotonados **47** (NaNH_2 en tolueno) para proveer compuestos de bencilo **48**, los cuales son desbenzilados usando H_2 y Pd/C (EtoH al 95%) para proveer 4-ciano-4-fenilpiperidos **4**.

105

Esquema 10

Scheme 10



Ciertos Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden tener centros asimétricos y por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina puede ser en la forma de un isómero o diastereómero óptico. Por lo tanto, la invención abarca Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y sus usos tal como se describen aquí en la forma de sus isómeros, diastereómeros ópticos y mezclas de lo mismo, incluida una mezcla racémica.

Además, ciertos Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, donde $G = H$, ciertos Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la Fórmula I (a) y de la Fórmula I (b) (por ej: las estructuras AAT y BAT), y ciertos Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la Fórmula I (c) y de la Fórmula I (d) (por ej: las estructuras CAT y DAT) son tautómeros entre sí. La intención de cada estructura que se ilustra en este contexto es que abarque todos los tautómeros de la misma, entendiéndose que cada uno de los cuales se incluye en la presente invención, bien sea que se divulguen específicamente o no, y bien sea o no que el tautómero que se ilustre aquí represente un tautómero que sobre con respecto a cualquier otro tautómero del mismo. Por lo tanto, la invención también abarca Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y sus usos según se describe aquí en la forma de sus tautómeros individuales.

Adicionalmente, uno o más de hidrógeno, carbono u otros átomos de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina puede reemplazarse por un isótopo del hidrógeno, carbono u otros átomos. Este tipo de compuestos, los cuales están abarcados por la presente invención, son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticas de metabolismo y en estudios de enlace.

4.4 Usos terapéuticos de los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina

Según la invención, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina son administrados a un animal, en una realización a un mamífero, en otra realización a un ser humano, para el tratamiento o prevención del dolor. Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden usarse para tratar o prevenir dolor agudo o crónico. Por ejemplo, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden usarse para, más no limitados, el tratamiento o prevención de dolor de cáncer, dolor central, dolores de parto, dolor de infarto del miocardio, dolor pancreático, dolor de cólico, dolor pos-operativo, dolor de cabeza, dolor muscular y dolor asociado con cuidado intensivo.

Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina también pueden usarse para inhibir, prevenir o tratar dolor asociado con inflamación o con una enfermedad inflamatoria en un animal. El dolor que vaya a ser inhibido, tratado o prevenido puede asociarse con una inflamación asociada con una enfermedad inflamatoria, la cual puede surgir donde haya una inflamación del tejido corporal, y la cual puede ser una respuesta inflamatoria local y/o una inflamación sistémica. Por ejemplo, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden usarse

102
103

para inhibir, tratar o prevenir dolor asociado con enfermedades inflamatorias incluidas, más no limitadas a: rechazo de transplante de órgano; lesión de reoxigenación que resulte de transplante de órgano (ver Grupp y otros *J. Mol Cell Cardiol.* 31:297 303 (1999)) incluidos, más no limitados a transplantes de corazón, pulmón, hígado o riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluidas artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con aumento de resorción ósea; enfermedades del intestino inflamado, tales como ileítis, colitis ulcerativa, síndrome de Barreto y mal de Crohn; enfermedades de pulmón inflamado, tales como asma, síndrome de dolor respiratorio en adultos y enfermedad crónica de vías respiratorias obstructivas; enfermedades inflamatorias del ojo, incluidas distrofia de la córnea, tracoma, oncocerciasis, uveítis, oftalmítis simpática y endoftalmítis; enfermedades inflamatorias crónicas de la encía, incluidas gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra, enfermedades inflamatorias del riñón, incluidas complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel, incluidas esclerodermatitis, soriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluidas enfermedades de desmielinación crónica del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración asociada con SIDA y mal de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluidas *diabetes mellitus* Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas, incluidas, más no limitadas a cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatía neuropatía (incluidas microalbuminuria y neuropatía diabética progresiva), polineuropatía, mononeuropatía, neuropatía autonómica, gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperosmolar hiperglicémica no-cetótica, úlceras en los pies, problemas de articulaciones y complicación en la piel o membrana mucosa (tal como infección, mancha en la espinilla, infección candidal o necrobiosis *lipoidica diabetorum*); vasculitis inmune-compleja, lupus eritematosa sistémica (SLE); enfermedades inflamatorias del corazón, tales como cardiomiopatía, isquemia, hipercolesterolemia y aterosclerosis; así como varias otras enfermedades que puedan tener importantes componentes inflamatorios, incluidas pre-eclampsia, falla crónica hepática, trauma cerebral y de columna dorsal y cáncer. Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina también pueden usarse para inhibir, tratar o prevenir dolor asociado con una enfermedad inflamatoria que pueda, por ejemplo, ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por *shock* gram-negativo o gram-positivo, *shock* hemorrágico o anafiláctico, o *shock* provocado por quimioterapia de cáncer en respuesta a citoquinas pro-inflamatorias, por ej:

shock asociado con citoquinas pro-inflamatorias. El **shock** puede ser inducido, por ej: por un agente quimioterapéutico administrado como tratamiento para el cáncer.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina son administrados a un animal, en una realización a un mamífero, en otra realización a un ser humano, para el tratamiento o prevención de diarrea. Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden usarse para tratar o prevenir diarrea aguda o crónica. Por ejemplo, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden usarse para, más no limitando a, el tratamiento o prevención de diarrea aguda causada por un virus, tales como, pero no limitados as virus *Norwalk*, virus parecido a *Norwalk*, Rotavirus y citomegalovirus: protozoarios, tales como, más no limitando a *Girardia lamblia*, *Cryptosporidium* y *Entamoeba histolytica*: y bacterias, incluidas, más no limitada a: *Stapylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *E. coli* enterotoxigénico, *Vibrio cholera*, *E. coli* enterohemorrágico O157:H5, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *E. coli* enteroinvasivo, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia*, *Nisseria gonorrhoeae* y *Listeria monocytogenes*. Por ejemplo, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden usarse para tratar o prevenir diarrea crónica clasificada como las que incluyen, pero no se limitan a: diarrea osmótica, diarrea secretoria o como resultado de una condición inflamatoria, síndrome de mala absorción, trastorno de motilidad e infección crónica.

Los Solicitantes creen que al contrario de agonistas opiodes tradicionales y agentes no esteroides y anti-inflamatorios, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina no cruzan significativamente la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, los Solicitantes creen que la administración de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina a un animal resulta en más pocos efectos secundarios, incluidos depresión respiratoria, euforia no deseada, sedación, constipación, tolerancia aumentada a medicamentos y dependencia aumentada a medicamentos que puedan resultar de la administración de agonistas opioides o agentes anti-inflamatorios no esteroides. En una realización, la administración de una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina a un animal no resulta en ninguno de los efectos secundarios mencionados. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, los presentes métodos incluyen tratar o prevenir dolor, al tiempo que reducen o eliminan uno o más de los anteriores efectos secundarios.

109 

Sin desear limitamos por la teoría, se cree que los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina son agonistas y por lo tanto, son capaces de estimular un receptor opiode.

La invención también se refiere a métodos para estimular la función del receptor opiode en una célula que comprende contactar una célula capaz de expresar un receptor opiode con una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina. El método también es útil para estimular la función de un receptor opiode en una célula *in vivo*, en un animal, en una realización en un ser humano, contactando una célula capaz de expresar un receptor opiode en un animal, con una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina. En una realización, el método es útil para el tratamiento o prevención de dolor o diarrea en un animal. Tejido cerebral, tejido de la espinal dorsal, células inmunes, células del tracto gastrointestinal y células nerviosas aferentes primarias son ejemplos de tejidos y/o células capaces de expresar un receptor opiode. Este método puede usarse *in vitro*, por ejemplo, como un estudio para seleccionar células que expresen un receptor opiode.

4.4.1 Administración terapéutica/profiláctica y Composiciones de la Invención

Debido a su actividad, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina son ventajosamente útiles en medicina veterinaria y humana. Tal como se describe arriba, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina son útiles para el tratamiento o prevención de dolor o diarrea en una animal que lo requiera.

Cuando son administrados a un animal, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden administrarse como un componente de una composición farmacéutica que comprenda un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con una realización, las presentes composiciones que comprenden un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina son administradas oralmente. Las composiciones de la invención también pueden administrarse por cualquier otra ruta convencional, por ejemplo por infusión o inyección de bolo, por absorción a través de recubrimientos epiteliales o mucocutáneos (por ej: mucosa oral, recta e intestinal, etc.) y pueden administrarse junto con otro agente terapéutico. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de entrega, por ej: encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. y pueden usarse para administrar los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina.

Métodos de administración incluyen, pero no se limitan administración intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdermal, rectal, por inhalación o tópica, en particular a los oídos, nariz, ojos o piel. El modo de administración se deja a discreción del médico tratante. En la mayoría de los casos, la administración resultará en la liberación de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina en la corriente sanguínea.

En realizaciones específicas, puede ser aconsejable administrar los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina localmente. Esto puede lograrse, por ejemplo, y no a modo de limitación, por infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ej: junto con el vendaje de una herida luego de cirugía, por inyección, por medio de un catéter, por medio de supositorio, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluidas membranas, tales como membranas sialásticas o fibras.

También puede emplearse administración pulmonar, por ej: mediante el uso de un inhalador o nebulizador y formulación con un agente en aerosol, o por perfusión en un fluorocarbono o surfactante pulmonar sintético. En algunas realizaciones, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden formularse como un supositorio, con ligantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden entregarse en un vesículo, en particular una liposoma (ver Langer *Science* 249:1527-1533 (1990)) y Treat y otros en: *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 y 353-365 (1989)).

Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden entregarse en un sistema de liberación controlada (ver por ej: Goodson en *Medical Applications of Controlled Release, supra*, vol pags. 115-138 (1984)). También se pueden usar otros sistemas de liberación controlada que se tratan en la revisión de Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990). En una realización, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald y otros, *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek y otros, *N. Engl J. Med.* 321:574 (1989)). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (ver *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds. 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); Levy y otros, *Science*

111

228:190 (1985); During y otros, *Ann Neurol.* 25:351 (1989); y Howard y otros, *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Aún en otra realización, un sistema de liberación controlada se puede colocar cerca de un blanco de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina requiriendo de este modo sola una fracción de la dosis sistémica.

Las presentes composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable de modo que se provea la forma de administración correcta al animal.

Dichos excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluidos los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de maní, aceite de soya, aceite mineral, aceite de ajonjolí y similares. Los excipientes farmacéuticos pueden ser salina, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloide, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes, lubricantes y colorantes. Cuando se administren a un animal, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser estériles. Agua es un excipiente particularmente útil cuando el Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina es administrado por vía intravenosa. Soluciones salinas y dextrosa acuosa y soluciones de glicerol también pueden emplearse como excipientes líquidos, en particular para soluciones inyectables. Excipientes farmacéuticos indicados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sucrosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche seca descremada, glicerol, propilen glicol, agua, etanol y similares. Si se desea, las presentes composiciones también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsificantes, o agentes tamponadores de pH.

Vehículos o excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para administración intravenosa de los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina incluyen, más no se limitan, a salina normal (aproximadamente 0,9%) polietilen glicol ("PEG") al entre 25 y 30% diluido con salina o agua, e hidroxipropil β -ciclodextrina al entre 2 y 30% diluido con agua.

Vehículos o excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para administración intraperitoneal de los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina incluyen, más no se limitan, a salina normal (aproximadamente 0,9%) PEG al entre 25 y 30% diluido con salina o agua, propilen glicol ("PG") al entre 25 y 30% diluido con salina o agua e hidroxipropil β -ciclodextrina al entre 2 y 30% diluido con agua.

Vehículos o excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para administración subcutánea e intramuscular de los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina incluyen, más no se limitan, a salina normal (aproximadamente 0,9%) PEG al entre 25 y 30% diluido con salina o agua y PG al entre 25 y 30% diluido con salina y agua.

Vehículos o excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para administración oral de los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina incluyen, más no se limitan, a salina normal (aproximadamente 0,9%) PEG al entre 25 y 30% diluido con salina o agua, hidroxipropil β -ciclodextrina al entre 25 y 30% diluido con salina y agua, PG al entre 25 y 30% diluido con salina o agua y metilcelulosa al entre 1 y % diluida con agua.

Vehículos o excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables para administración intracerebroventricular e intratecal de los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina incluyen, más no se limitan a salina normal.

Las presentes composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, aerosoles, suspensiones o cualquier otra forma indicada para uso. En una realización, la composición es en forma de cápsula (ver por ej: la Patente U.S. No. 5,698,155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995), la cual se incorpora en este contexto por referencia.

En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina son formulados de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición daptada para administración oral a un animal, en particular a un ser humano. Las composiciones para entrega oral pueden ser en forma de tabletas, comprimidos, suspensiones acuosas o aceitosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elíxires, por ejemplo. Las composiciones administradas oralmente pueden contener agentes preservantes, colorantes y uno o más agentes, por ejemplo agentes endulcorantes, tales como fructosa, aspartame o sacarina y agentes saboreantes tales como menta, aceite de gualteria o cereza, para proveer una preparación farmacéuticamente sabrosa. Además, cuando las composiciones están en forma de tableta o píldora, pueden recubrirse para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal, ofreciendo de este modo una acción sostenida por un periodo de tiempo prolongado. Membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto impulsor osmóticamente

activo también son indicadas para composiciones administradas por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del ambiente que rodea la cápsula es embebido por el compuesto impulsor, el cual se hincha para desplazar al agente o la composición del agente a través de una abertura. Estas plataformas de entrega pueden proveer un perfil de entrega esencialmente de orden cero al contrario de los perfiles picados de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo tal como monostearato de glicerol o estearato de glicerol. Composiciones orales pueden incluir excipientes estandar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa y carbonato de magnesio. En una realización, este tipo de excipientes son de grado farmacéutico.

En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden formularse para administración intravenosa. En una realización, las composiciones para administración intravenosa comprenden el compuesto disuelto en tamponador acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lignocaina para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. Por lo general, los ingredientes son suministrados bien sea por separado o juntos en forma de dosis unitaria, por ejemplo como un polvo liofilizado seco o concentrado libre de agua en un contenedor herméticamente sellado tal como una ampolleta o sobre donde se indique la cantidad del agente activo. Cuando los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina sean administrados por infusión, los mismos pueden ser dispensados, por ejemplo, de un frasco de infusión que contenga agua o salina estéril de grado farmacéutico. Cuando los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina sean administrados por inyección, se puede suministrar una ampolleta de agua estéril para inyección o salina de modo que los ingredientes puedan mezclarse antes de ser administrados.

Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden ser administrados por medios de liberación controlada o por dispositivos de entrega conocidos por las personas versadas en la técnica. Algunos ejemplo incluyen, mas no se limitan a los descritos en las Patentes U.S. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,179; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; y 5,733,566, cada una de las cuales se incorpora en este contexto por referencia. Este tipo de formas de dosis puede usarse para proveer una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos, usando, por ejemplo, hidroxipropil metil celulosa, otras matrices de polímeros, geles,

membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de lo mismo, para proveer el perfil de liberación deseado en varias proporciones. Formulaciones adecuadas de liberación controlada conocidas por las personas versadas en la técnica, incluidas las que se describen aquí, pueden seleccionarse fácilmente para uso con los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina. De este modo, la invención abarca formas de dosis unitarias simples indicadas para administración oral, tales como, más no limitando a tabletas, cápsulas, cápsulas de gel y sobres adaptadas para liberación controlada.

Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia del medicamento en comparación con la que se logra por sus contrapartes no controladas. En una realización, una composición de liberación controlada comprende una cantidad mínima de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina para curar o controlar la condición en un periodo de tiempo mínimo. Ventajas de composiciones de liberación controlada incluyen actividad extendida del medicamento, frecuencia reducida de la dosis y aumento del cumplimiento del paciente. Además, las composiciones de liberación controlada pueden afectar favorablemente el tiempo de comienzo de la acción u otras características, tales como niveles sanguíneos del Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y reducir de este modo la eventualidad de efectos secundarios (por ej: adversos).

En una realización, las composiciones de liberación controlada pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina que trate o prevenga rápidamente dolor o diarrea, y gradual y continuamente libere otras cantidades del Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico por un periodo de tiempo prolongado. Para mantener este nivel constante del Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina en el cuerpo, el Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina puede liberarse a partir de la forma de dosificación a una tasa que reemplace el Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina que esté siendo metabolizado o excretado del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones, incluidos, más no limitando a cambios en pH, cambios en temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

La cantidad de Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina efectiva en el tratamiento o prevención del dolor o diarrea puede depender de la naturaleza o gravedad del trastorno o condición que cause el dolor, y puede determinarse por técnicas clínicas estándar. Además, se pueden emplear opcionalmente, estudios *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar cantidades óptimas de una dosificación efectiva. La dosis precisa que vaya a emplearse también puede depender de la ruta de administración que se intente, y el grado o gravedad del dolor o diarrea y debe decidirse según el concepto del médico y de las circunstancias de cada paciente teniendo en cuenta estudios clínicos publicados. Sin embargo, las cantidades de dosis efectiva adecuadas, varían entre 10 microgramos a aproximadamente 2500 miligramos cada 4 horas, aunque típicamente 100 mg o menos. En una realización, la dosificación efectiva varía entre 0,01 miligramos y 100 miligramos de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina aproximadamente cada 4 horas, en otra realización entre 0,020 miligramos y 50 miligramos aproximadamente cada 4 horas, y en otra realización, entre 0,025 miligramos y 20 miligramos aproximadamente cada 4 horas. Las cantidades de dosificación que se describen aquí se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, las cantidades de dosificación efectiva corresponden a la cantidad total administrada.

Cuando una célula capaz de expresar un receptor opiode es contactada con un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina *in vitro*, la cantidad efectiva variará típicamente entre 0,01 mg y 100 mg mg/L, en una realización entre 0,1 mg y 50 mg/L, y en otra realización entre 1 mg y 20 mg/L, de una solución o suspensión de un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Cuando una célula capaz de expresar un receptor opiode es contactada con un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina *in vivo*, la cantidad efectiva variará típicamente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal por día, en una realización entre 0,1 mg y 50 mg/kg de peso corporal por día, y en otra realización entre 1 mg y 20 mg/kg de peso corporal por día.

Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina pueden probarse *in vitro* o *in vivo* en cuanto a su capacidad para tratar o prevenir dolor o diarrea antes de su uso en seres humanos. Se pueden usar sistemas de modelos animales para demostrar la seguridad o eficacia de los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina.

Los presentes métodos para el tratamiento o prevención del dolor o diarrea en un animal, pueden comprender además administrar al animal una cantidad efectiva de otro agente terapéutico.

Los presentes métodos para estimular la función del receptor opioide en una célula pueden comprender además contactar la célula con una cantidad efectiva de otro agente terapéutico.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen, más no se limitan a un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente anti-inflamatorio no esteroide, un agente anti-migraña, un inhibidor Cox-II, un antiemético, un bloqueador β -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un bloqueador de canal Ca^{2+} , un agente anticancerígeno un agente anti-ansiedad, un agente para tratar o prevenir un trastorno de adicción y mezclas de lo mismo.

Las personas versadas en la técnica conocen las cantidades efectivas de los otros agentes terapéuticos. Sin embargo, dentro del alcance del experto estará determinar el rango de la cantidad efectiva óptima del otro agente terapéutico. En una realización de la invención, donde otro agente terapéutico es administrado a un animal, la cantidad efectiva de Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina es menor de la que sería su cantidad efectiva cuando no se administre el otro agente terapéutico. En este caso, sin sujetarnos a la teoría, se cree que el Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y el otro agente terapéutico actúan sinérgicamente para tratar o prevenir dolor o diarrea.

Ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, mas no se limitan a, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeftanol, dimetiltiambuteno, dioxafeftil butirato, dipipanona, eptazocina, etolheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenalcilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirorfina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papavertum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenopiperidina, pimidonina, pirtramida, profetazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo y mezclas de lo mismo.

En algunas realizaciones, el agonista opioide es seleccionado de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, y mezclas de lo mismo.

Ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen agentes no esteroides anti-inflamatorios, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozin, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacin, acetmetacin, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefeánómico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo y mezclas de lo mismo. Ejemplos de otros analgésicos no opioides adecuados incluyen las siguientes clases químicas no limitantes de analgésicos, antipiréticos, fármacos anti-inflamatorios no esteroides: derivados de ácido salicílico, incluidos aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio de colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina y olsalazina; derivados de para aminofenol, incluidos acetaminofen y fenacetin; ácidos acéticos de indol e indeno, incluidos indometacin, sulindac y etodolac; ácidos heteroaril acéticos, incluidos tolmetin, diclofenaco y cetorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluido ácido mefenámico y ácido meclorenámico; ácidos enólicos, incluidos oxicamos (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluida nabumetona. Para una descripción más detallada de productos NSAID, ver Paul A. INSEM, *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman & Gilman 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds. 9ª, edic. 1996) y Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs* in Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19 ed. 1995) todas las cuales se incorporan por referencia en su totalidad en este contexto. Inhibidores Cox-II adecuados e inhibidores de 5-lipoxigenasa, así como combinaciones de lo mismo, se describen en la Patente U.S. No. 6,136,839. Inhibidores Cox II incluyen, más no se limitan a rofecoxib y celecoxib.

Ejemplos de agentes anti-migraña útiles incluyen, más no se limitan a alpioprida, dihidroergotamina, dolasetron, ergocomina, ergocomina,

ergocominina, ergocriptina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxina, fonazina, lisurida, lomerizina, metisergida oxetorona, pizotilina y mezclas de lo mismo.

El otro agente terapéutico también puede ser un agente antiemético. Agentes antieméticos útiles incluyen, más no se limitan a: metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondasetron, granisetron, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bletanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilpiperazina, tioproperazina, tropisetron y mezclas de lo mismo.

Ejemplos de bloqueadores β -adrenérgicos incluyen, más no se limitan a, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufarolol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propanolol, sotalol, sulfinatol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol y xibenolol.

Ejemplos de anticonvulsivos útiles incluyen, más no se limitan a: acetilfeneturida, albutoin, aloxidona, aminoglutimida, 4-amino-3-ácido hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamezapina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroin, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoina, felbamato, fluresona, gabapentin, 5-hidroxitriptofan, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefentoin, meforbarbital, metarbitál, metetoin, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoin, 3-metil-5-fenilhidantoin, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenotarbitál, fenitururo, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, sodio fetenilato, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progaburo, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenuro, sultiame, tetrantoin, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valpróico, valpromuro, vigabatrín y zonisamida.

Ejemplos de antidepresivos útiles incluyen, más no se limitan a binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeoxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptan, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazid,

isocarboxazid, nialamida, octamoxin, feneizina, cotidina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserin, mirtazepina, adinozolam, amitriptilina, amitriptilinoxida, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexipitilina, desipramina, dibenzepin, dimetacrina, dotiepin, doxepin, fluacizina, imipramina, óxido de imipramina N, iprindol, lofepramina, melitracen, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropion, butacetin, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluxetina, fluvoxamina, hemtaroporfina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirsuccideanol, ritanserin, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacin, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofan, venlafaxina, viloxazina y zimeldina.

Ejemplos de bloqueadores útiles del canal Ca^{2+} incluyen, más no se limitan a: bepridil, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semiotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinnarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona y perhexilina.

Ejemplos de agentes anticancerígenos útiles incluyen, más no se limitan a: acivicin, aclarubicin, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesin, aldesleukin, altretamina, ambomicin, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramycin, asparaginasa, asperlin, azacitidina, azetepa, azotomicin, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesin, sulfato de bleomicin, brequinar sodio, bropirimina, busulfan, cationomicin, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatin, camustina, clorhidrato de carubicin, carzelesin, cedefingol, clorambucil, cirolemicin, cisplatin, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daurorubicin, decitabina, dexornaplatin, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicin, clorhidrato de doxorubicin, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicin, edatrexato, clorhidrato de eflomitina, elsamitrucin, enloplatin, enpromato, epipropidina, clorhidrato de epirubicin, erbulozol, clorhidrato de esorubicin, estramustina, sodio de fosfato de estramustina, etanidazol, etoposida, fosfato de etoposida, etoprina, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracil,

fluorocitabina, fosquidona, fostriecin sodio, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxíúrea, clorhidrato de idarrubicin, ifosfamida, ilmofofina, interleukin II (incluidos interleukin II recombinante o rII2), interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-1a, interferon gamma-1 b, iproplatin, clorhidrato de irinotecan, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, clorhidrato de liarosol, lometrexol sodio, lomustina, clorhidrato de losoxantrone, masoprocol, maytansina, clorhidrato de mecloroetamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, mefalan, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sodio, metoprina, meturedapa, mitindomida, mitocarcin, mitocromin, mitogilin, mitomalcin, mitomicin, mitosper, mitotano, clorhidrato de mitozantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalamycin, ormaplatin, oxisuran, placlitaxel, pegaspargasa, peliomycin, pentamustin, sulfato de peplomycin, perfosfamida, pipobroman, piposulfan, clorhidrato de piroxantrona, pliamycin, plomestano, profimer sodio, profiromycin, predinimustina, clorhidrato de procarbazona, puromycin, clorhidrato de puromycin, pirazofurin, riboprina, rogletimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato sodio, esparsomicin, clorhidrato de espirogermanio, espiromustina, espiroplatin, estreptonigrin, estreptozocin, sulofenur, talisomicin, tecogalal sodio, tegafur, clorhidrato de teloxantrona, temoprofin, teniposida, teroxirona, testolactona, tiamipirina tioguanina, tiotepa tiazofurin, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucoronato de trimetrexato, triptorelin, clorhidrato de tubulozol, mostaza de uracilo, uredepa, vapreotida, verteprofin, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatin, zinostatin, clorhidrato de zorrubicin.

Ejemplos de otros fármacos anticancerígenos incluyen, más no se limitan a: 20-epi- 1,25 dihidroxivitamin D3; 5-etilniluracil; abiraterona; aclarubicin; acilfulveno; adecilpenol; adozelesin; aldesleukin; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox, amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicin; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteina-1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleóticos antisentido; glicinato de afidicolin; moduladores del gen de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatirosina; derivados de bacatin III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas, benzolilestaurosporina;

derivados de beta lactam; beta aletina; betaclamicin B; ácido betulínico; inhibidor de bPGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespemina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostin C; derivados de camptotecina; canarypox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesin; inhibidores de quinasa de caseína (ICOS); castanospermina; cecropin B; cetrorrelax; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis proflirín; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicin A; colismicin B; combrestatatin A4; análogo de combrestastatin; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; criptoficin 8; derivados de criptoficin A; curacin A; ciclopentatraquinonas; cicloplatam; cipemycin; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatin; daclicximab; decitabina; dehidrodidemnin B; deslorrelín; dexametasona; dexifosfamida; dextrarozoxano; dexverapamil; diazicuona; didemnin N; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitina; dihidrotaxol; 9-dioxamicin; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicin SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicin; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno, antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de flurodaunourricin; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; gadolinio texafrina; nitrato de galio; galocitabina; ganirrelax; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulin; hexametilén bisacetamida; hipericin; ácido ibandrónico; idarrubicin; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor de factor 1 de recimiento parecido a insulina; agonistas de interferon; interferones; interleukinas; iobenguano; iododoxorubicin; 4-ipomeanol; iroplacto; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron, jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarin N; lanreotida; leinamicin; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatin; letrozol; factor del inhibidor de leucemia; interferon alfa leucocito; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelín; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofilico; compuestos de platino lipofilico lisoclinamida 7; lobaplatin; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatin; loxorribina; lurtotecan; lutecio texafrin; lisofilina; péptidos líticos; maintasina; mannostatin A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrisin; inhibidores de matriz de metalproteinasas; menogaril; merbarona; meterelín; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de hebra doble desigual; mitoguazona; mitolactol;

análogos de mitomicin; mitonafida; saporin factor de crecimiento mitotóxico fibroblasto; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal; gonadotropina coriónica humana; pared celular sk de A+miobacteria monosforil lípido; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a fármacos múltiples; supresor tumoral múltiple 1 basado en terapia; agente anticancerígeno de mostaza; micapróxido B; extracto de pared celular micobacterial; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas-N sustituidas; nafarrelin; nagrestrip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicin; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicin; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulin; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracin; inductor de citoquina oral; ormaplatin; osaterona; oxaliplatin; oxaunomicin; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizocina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactin; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; sodio de pentosan polisulfato; pentostatin; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicin; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicin; pirítrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminogen; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sodio; porfiromicin; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandin J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C; microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleosida fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado piridoxilado de hemoglobina polioxiétileno; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores ras de transferasa de proteína farnesil; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato renio Re 186; rizoxin; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; robuxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescente; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señal; moduladores de transducción de señal; proteína enlazante de cadena simple; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína enlazante de somatomedin; sonermin; ácido esparfósico; espicamicin D; espiromustina; esplenopentin; espongistatin 1; escualamina; inhibidor de células de tallo; inhibidores de división de células de tallos; estipiamida; inhibidores de estromelisin; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifen metioduro; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sodio; tegafur;

telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfín; temozolomida; teniposida; tetraclorodecaoxida; tetrazomina; talibastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasin, agonista del receptor de trombopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroide; etiopurpurin estaño etil; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; factor totipotente de células de tallo; inhibidores de traslación; tretinoin; triacetiluridina; tricimibina; trimetrexato; triptorrelin; tropisetron; turosterida; inhibidores de quinaa de tirosina; trifostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibitorio de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporeotida; variolin B; sistema de vector, terapia del gen eritrocito; velaresol; veramina; verdinas; verteporfín; vinorelbina; vinxaltina; vitaxin; vorozol; zanterona; zeniplatín; zilascorb; y estimalámero de zinostatin.

Agentes terapéuticos útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno adictivo incluyen, más no se limitan a, metadona, desipramina, amantadina, floxetina, buprenorfina; un agonista de opiato, 3-fenoxipiridina o un antagonista de serotonina.

Ejemplos de agentes anti-ansiedad útiles incluyen, más no se limitan a: benzodiazepinas, tales como alprazolam, clorazepóxida, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; agentes no benzodiazepina, tales como buspirona y tranquilizantes, tales como barbitúricos.

Ejemplos de agentes útiles anti-diarreicos incluyen, más no se limitan a: loperamida, difenoxilato con atropina, clonidina, octreotida y colestiramina.

Un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y el otro agente terapéutico pueden actuar adictivamente, o en una realización, sinérgicamente. En una realización, un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina es administrado al mismo tiempo con otro agente terapéutico; por ejemplo, con una composición que comprenda una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina, se puede administrar una cantidad efectiva de otro agente terapéutico. Alternativamente, una composición que comprenda una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y una composición diferente que comprenda una cantidad efectiva de otro agente terapéutico pueden administrarse al mismo tiempo. En otra realización, una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina es administrada antes o subsiguientemente a la administración de una cantidad efectiva de otro agente terapéutico. En esta realización, el Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina es

administrado mientras que el otro agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico es administrado mientras que el Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina ejerce su efecto preventivo o terapéutico para el tratamiento o prevención de dolor o diarrea.

Una composición de la invención se prepara mediante un método que comprende administrar un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla puede hacerse usando métodos conocidos para la mezcla de un compuesto (o sal) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición es preparada de modo que el Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina esté presente en la composición en una cantidad efectiva.

4.4.2 Kits

La invención abarca kits que pueden simplificar la administración de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina a un animal.

Un kit típico de la invención comprende una forma de dosis unitaria de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina. En una realización, la forma de dosis unitaria es en un contenedor, en una realización un contenedor estéril, que contiene una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas acerca del uso del Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina para tratar o prevenir dolor o diarrea. El kit también puede comprender una forma de dosis unitaria de otro agente terapéutico, por ejemplo, un contenedor que contenga una cantidad efectiva del otro agente terapéutico. En una realización, el kit comprende un contenedor que contiene una cantidad efectiva de un Compuesto de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina y una cantidad efectiva de otro agente terapéutico. Ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen, más no se limitan a los que se mencionan arriba.

Kits de la invención pueden comprender además un dispositivo que sea útil para administrar las formas de dosis unitaria. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen, más no se limitan a jeringas, bolsas de goteo, parches, bolsas de enema e inhaladores.

Los siguientes ejemplos sirven para ayudar a comprender la invención y, obviamente no deben interpretarse como que limiten específicamente la invención que se describe y reivindica en este contexto. Dichas variaciones de la invención,

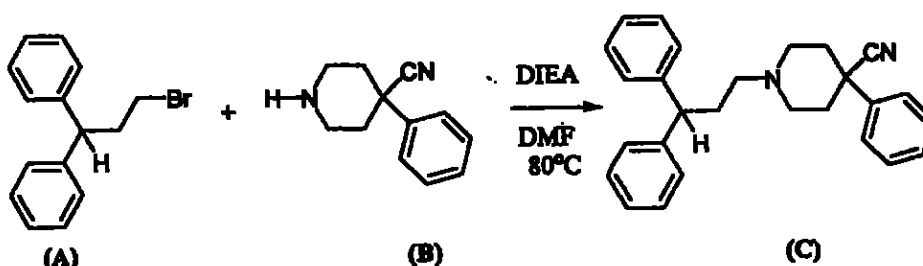
incluida la sustitución de todos los equivalentes haasta ahora conocidos o que se desarrollen en el futuro, que estén dentro del alcance de las personas versadas en la técnica, y cambios en ofrmulación o cambios menores en diseño experimental, se considera que caen dentro del alcance de la presente invención.

5. Ejemplo

Los ejemplos 1-7 se refieren a la síntesis del cuadro ilustrativo de los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto AAA

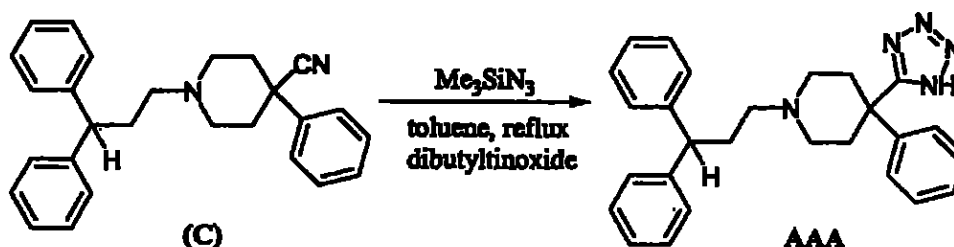
Esquema 11
Scheme 11



A una solución de (A) (3,0 mmol) y (B) (3,0 mmol) en 10 ml de DMF se agregaron 1,2 equivalentes de DIEA. La mezcla se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla de la reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato etílico y se lavó con agua (20ml x 2). La capa acuosa se extrajo con acetato etílico (25ml). La fase orgánica combinada se dejó secar en Na_2SO_4 y el solvente se removió en un rotoevaporador. El residuo se purificó por cromatografía de columna (NEt_3 al 5%, EtOAc al 25% y hexano al 70%) para dar el producto deseado (C) como un sólido incoloro. El compuesto (C) produjo: 85%, pureza: (HPLC) >97%; MS: m/z 381,3; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,05-2,15 (m,4H), 2,25-2,35 (m,2H), 2,4-2,5 (m,4H), 2,95-3,05 (m,2H) 4,0 (t,1H), 7,1-7,4 (m,11H), 7,4-7,5 (m,2H), 7,5-7,55 (m,2H).

Esquema 12

Scheme 12



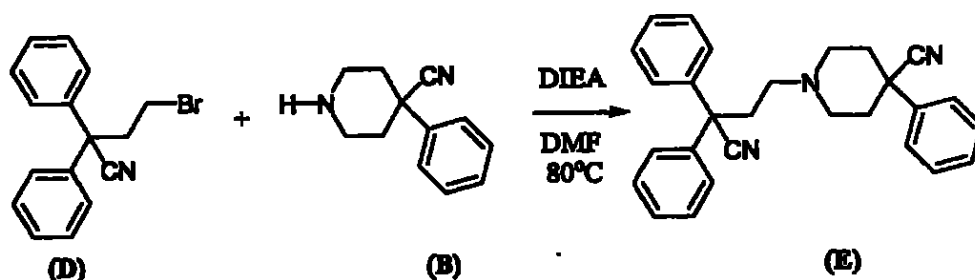
A una solución de (C) (0,5 mmol) en 10 ml de tolueno se le agregaron 2 equivalentes de Me_3SiN_3 y 0,1 equivalentes de óxido estánico de dibutilo. La composición se mezcló a reflujo bajo una atmósfera argón durante 24 horas. Los LC/MS indicaron una reacción completa. El solvente se evaporó al vacío.

Los materiales crudos se disolvieron en CHCl_3 y se agregaron a la columna, la cual se cargó con 5g de gel de sílice. Se hizo cromatografía instantánea (flash) eluyendo con Et_3N al 5%, acetato etílico al 25% y hexano al 70%, luego Et_3N al 10%, EtOAc al 40% y hexano al 50%. Finalmente, eluyendo con $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ al 2%, metanol al 15% y CH_2Cl_2 al 83%. Lo anterior produjo el compuesto (AAA) como un sólido. Compuesto (AAA): rendimiento 30%; pureza (HPLC)>97%; MS: m/z 424,2; ^1H NMR (MeOD): δ 2,3-2,5 (m,4H), 2,8-3,1 (m,6H), 3,4-3,5 (m,2H), 3,9 (t, 1H), 7,1-7,3 (m, 15H).

5.2 Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto ACY

Esquema 13

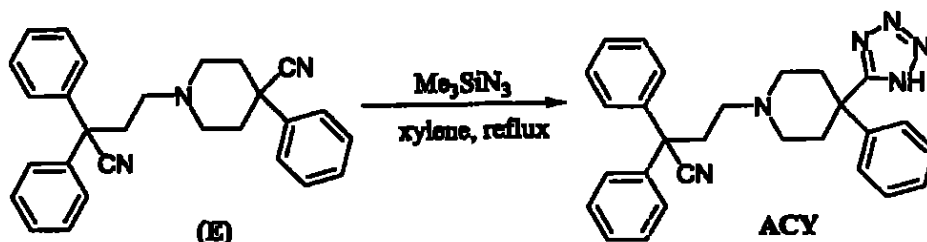
Scheme 13



A una solución de (D) (3,0 mmol) y (B) en 10 ml de DMF se le agregaron 1,2 equivalentes de DIEA. La mezcla se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla de la reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato etílico y se lavó con agua (20ml x 2). La capa acuosa se extrajo una vez con acetato etílico (25ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y el solvente se removió en un rotoevaporador. El residuo se purificó por cromatografía de columna (NEt_3 al 5%, EtOAc al 25% y hexano al 70%) para dar el producto deseado (E) como un sólido incoloro. Compuesto (E) rendimiento 80%; pureza (HPLC)>97%; MS: m/z 406,2; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,0-2,1 (m, 4H) 2,5-2,7 (m, 6H), 2,9-3,0 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 15H).

Esquema 14

Scheme 14

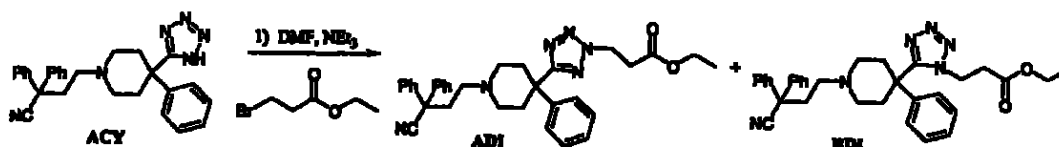


A una solución de (E) (4,0mmol) en 15 ml p-xileno se agregaron 1,1 equivalentes de Me_3SnN_3 . La mezcla se agitó a reflujo bajo una atmósfera argón durante 36 horas. La mezcla de la reacción se enfrió y se vació en 150 ml de 1M de NaOH. Se le agregó éter dietílico (150 ml) y se dejó enfriar esta solución agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dietil éter (150 ml x1). La capa acuosa se acidificó a un pH de 6,3 con ácido acético /acetato de amonio. El sólido se filtró, se lavó con agua (100ml) y se tituló con metanol frío para dar el producto como un sólido blanco. Cromatografía instantánea (flash) eluyendo con acetato etílico, y luego acetato etílico: metanol (70:30), para dar el compuesto (ACY) como un sólido blanco. El Compuesto (ACY) (5,0 g 11,14 mmol) se suspendió en metanol hirviendo (200 mL) agitando al mismo tiempo. Se agregó ácido sulfámico (1,08 g 11,14 mmol) en agua caliente (5 mL) para formar una solución transparente. Esta mezcla se dejó enfriar lentamente por varias horas, luego se filtró para proveer sal de sulfamato del compuesto (ACY) (4,46 g, 73%) como agujas blancas. Compuesto (ACY) sal de sulfamato): pureza >97% (HPLC); MS: m/z 449,2; ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 2,25-2,4 (m,2H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,7-2,85 (m,4H), 3,1-3,25 (m, 2H), 3,3-3,4 (bs, 2H), 7,2-7,3(m,3H), 7,3-7,4 (m,4H), 7,4-7,5 (m, 8H).

5.3 Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto ADI y BDI

Esquema 15

Scheme 15



A una solución del compuesto (ACY) (0,45 mmol) en DMF seco se le agregó trietilamina (0,54 mmol) seguido por un agente de alquilación $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ al (0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80°C. Luego de terminar la reacción, la mezcla enfriada y se dividió entre éter y salmiera y las fases orgánicas se separaron, se secaron en (MgSO_4) y el solvente se removió en el rotoevaporador para dar una goma incolora a amarilla pálida. La titulación con éter/hexanos o éter/acetato etílico (1:1, 10mL) precipitó el compuesto (ADI) como un sólido blanco a partir del licor madre: rendimiento: 24%; pureza (HPLC) >97%; MS m/z 549,3 (M + 1); ^1H

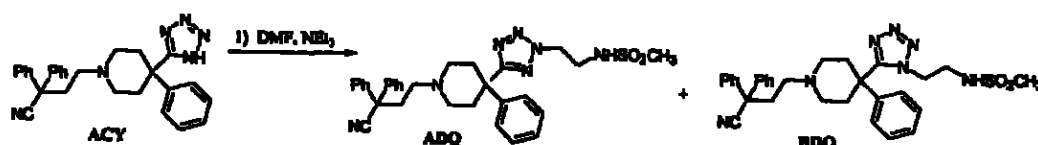
NMR(DMSO- d_6): δ 2,2-2,6 (m, 6H), 2,7-2,9 (m, 4H), 3,05 (t, 3H), 3,2-3,4 (m, 4H) 3,95 (q, 2H), 4,9 (t, 2H), 7,1-8,1 (m, 17H).

El licor madre comprende el compuesto (ADI) y el compuesto (BDI), los cuales se separan con métodos de separación convencionales.

5.4 Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto ADQ y BDQ

Esquema 16

Scheme 16



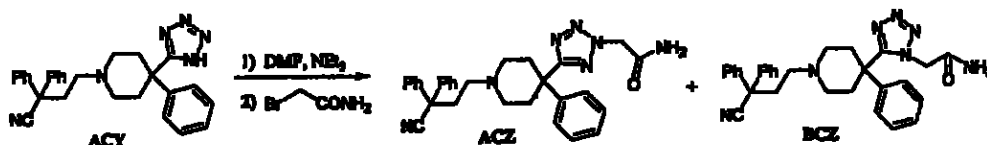
A una solución del compuesto (ACY) (0,45 mmol) en DMF seco se le agregó trietilamina (0,54 mmol) seguido por un agente de alquilación (Br $(CH_2)_2C(O)O(CH_2CH_3)$ (0.54 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80°C. Una vez se terminó la reacción, la mezcla fría se dividió entre éter y salmora y la fase orgánica se separó, se secó en (MgSO₄) y el solvente se removió en el rotoevaporador para producir una goma incolora a amarilla pálida. La titulación con éter/hexanos o éter/acetato etílico (1:1, 10mL) precipitó el compuesto (ADQ) como un sólido blanco a partir del licor madre: rendimiento: 59%; pureza (HPLC) >97%; MS m/z 570,2 (M + 1); ¹H NMR (CD₃OD): δ 2,1-2,3 (m, 6H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,75 (s, 3H) 2,85 (d, 4H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,15-7,2 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 6H), 7,38-7,45 (m, 8H).

El licor madre comprende el compuesto (ADQ) y el compuesto (BDQ) los cuales se separaran usando métodos de separación convencionales.

5.5 Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto ACZ y BCZ

Esquema 17

Scheme 17



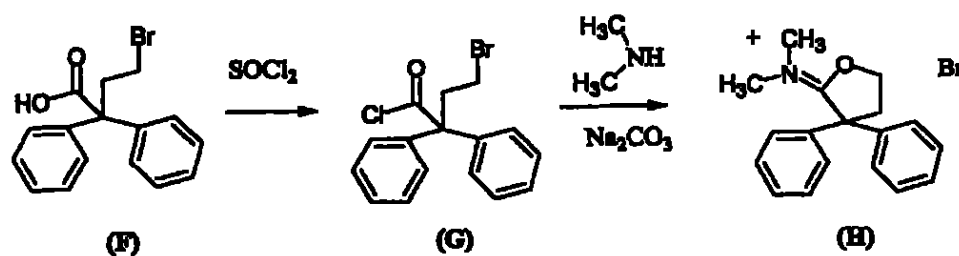
A una solución de (ACY) (0,78 mmol) en DMF seco (5 mL) se le agregó trietilamina (0,94 mmol) seguido por 2-bromoacetamida (0,27 mmol). La mezcla resultante se calentó durante la noche a 80°C. Una vez se terminó la reacción, la mezcla enfriada se dividió entre éter y salmiera y la capa orgánica se separó, se secó en (MgSO₄) y el solvente se removió en el rotoevaporador para dar una goma amarilla pálida. Cromatografía instantánea (flash) (SiO₂, éter: metanol : hidróxido de amonio (1000:4:1)) dio el compuesto (ACZ) como un sólido blanco (48%). Compuesto (ACZ): pureza >97% (HPLC); MS: m/z 506,2 (M + 1); ¹H NMR (DMSO d₆): δ 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,6-2,8 (m, 6H), 5,35 (s, 2H), 7,0-7,5 (m, 16H), 7,7 (m, 1H).

La cromatografía adicional produjo el compuesto (BCZ).

5.6 Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto AFD

Esquema 18

Scheme 18



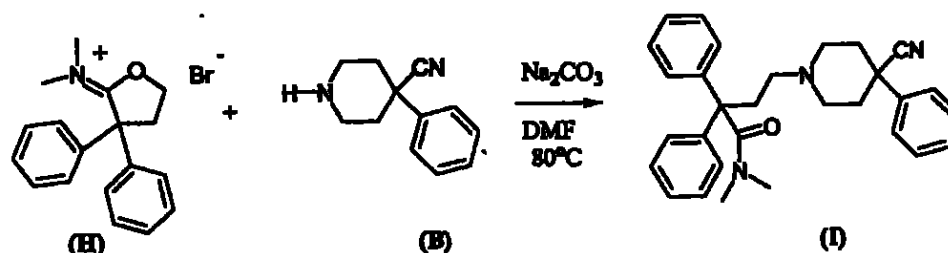
Se suspendió el compuesto (F) 4-Bromo-2,2-ácido difenilbutírico (23 g, 72 mmol) en 150 mL de cloroformo y 20 mL de cloruro de tionilo (270 mmol) el cual fue agregado por goteo. Luego de la adición de cloruro de tionilo, se agregó 0,2 mL de dimetilformamida y la solución que resultó se calentó a reflujo por aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se concentró luego bajo presión reducida para proveer cloruro de ácido 4-bromo-2,2-difenilbutírico compuesto (G) como un aceite amarillo pálido que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

A 100 mL de Na₂CO₃ acuoso saturado se le agregaron 50 mL de una solución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano. La solución resultante se enfrió a 0°C y una solución del compuesto (G) preparada como se describe arriba, disuelta en 100 mL de tolueno se agregó por goteo. La mezcla resultante se dejó agitando durante aproximadamente 12 horas. Las capas orgánica y acuosa de la mezcla de reacción se separaron y la capa acuosa se extrajo con 30 mL de tolueno y luego se extrajo 3 veces con 100 mL de cloroformo y se combinaron los extractos orgánicos. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

agua (30 mL), se secaron en K_2CO_3 y el solvente se removió bajo presión reducida para producir un residuo que fue cristalizado a partir de metil isobutil catona para proveer 12 g (rendimiento: 53%) de dimetil(tetrahidro-3,3-difenil-2-furilideno) bromuro de amonio (compuesto (H)).

Esquema 19

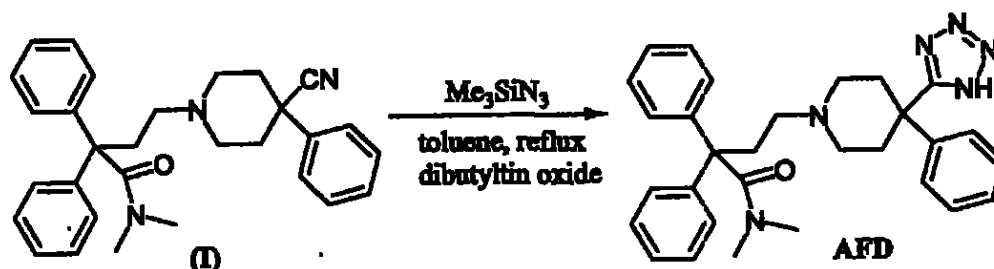
Scheme 19



A una solución del compuesto (H) (3,0 mmol) y (B) (3,0 mmol) en 10 ml de DMF se agregaron 3 equivalentes de Na_2CO_3 . La composición se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato etílico y se lavó con agua (20 ml x 2). La capa acuosa se extrajo una vez con acetato etílico (25ml). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 y el solvente se removió en un rotoevaporador. El residuo se purificó por cromatografía de columna (NEt_3 al 5%, EtOAc al 25% y hexano al 70%) para producir el producto deseado (I) como un sólido incoloro: (rendimiento: 81%); pureza (HPLC): >97%; MS: m/z 452,2; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,0-2,1 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 5H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (bs, 3H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,3-7,5 (m, 12H).

Esquema 20

Scheme 20



A una solución del compuesto (I) (0,5 mmol) en 10ml de tolueno se le agregaron 2 equivalentes de Me_3SiN_3 y un equivalente del 0,1 de óxido estánico de dibutilo. La composición se agitó a reflujo bajo una atmósfera argón durante 24 horas. Los LC/MS indicaron que la reacción se terminó. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en CHCl_3 y se cargó a la columna, la cual contenía 5 g de gel de sílice. Se hizo cromatografía instantánea (flash) eluyendo con Et_3N al 5%, acetato etílico al 25% y hexano al 70%, luego Et_3N al 10%, EtOAc al 40% y hexano al 50%. Finalmente, eluyendo

133

A una solución del compuesto (AFD) (0,40 mmol) en DMF seco se agregó trietilamina (0,45) seguida por el agente de alquilación Br $(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ (0,45 mmol). La mezcla resultante se mezcló durante la noche a 80°C. Después de completar la reacción, la mezcla se dejó enfriar, se vació en 1M NaOH (150mL) y se extrajo con acetato etílico (2 x 100mL). Los extractos orgánicos se secaron en (MgSO_4) , y el solvente se evaporó en el rotoevaporador para dar una goma. Cromatografía instantánea (flash) del residuo (SiO_2 , éter: metanol: hidróxido de amonio (200:10:1) produjo el compuesto (AFV) como una goma incolora: (rendimiento:26%); pureza >97% (HPLC); MS: m/z 616,3 (M + 1); ^1H NMR (DMSO d_6): δ 2,1-2,2 (br s, 3H), 2,3-2,4 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,9-2,10 (br s, 3H), 3,3-3,4 (m, 6H), 3,5 (m, 3H), 4,65 (m, 2H), 7,15-7,5 (m, 16H).

Cromatografía adicional produce el compuesto (BFV).

5.9 Ejemplo 22: Estudio de Enlaces Afines a los Receptores μ - y ORL-1,

El siguiente ejemplo demuestra que los compuestos 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina unidos a los receptores μ y ORL-1, respectivamente, son útiles para tratar o prevenir el dolor o la diarrea.

5.9.1 Materiales y Métodos

Preparación de la Membrana del Receptor ORL-1

Todos los reactivos se obtienen de Sigma (St. Louis, MO) a no ser que se indique lo contrario. Las membranas de células recombinantes HEK-293 que expresan el receptor opioide humano como receptor (ORL-1 (Perkin Elmer, Boston, MA) se preparan lisando células en tamponador hipotónico en hielo frío (2,5 mM MgCl_2 , 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 mL/10 cm plato) seguido por homogenización con un mazo de mortero pulverizador/teflon. Las membranas se recogen por centrifugación a 30,000 x g durante 15 min. a 4°C, y las pelotillas se resuspenden en un taponador hipotónico a una concentración final de 1-3 mg/mL. Las concentraciones de proteína se determinan usando el reactivo del estudio de proteína BioRad (Hercules, CA), con albúmina de suero bovino, como norma. Alícuotas de las membranas del receptor ORL-1 se guardan a -80°C.

Procedimientos del Estudio de Enlace de los Receptores μ - y ORL-1

Los estudios de enlace del desplazamiento de dosis de radioligandos para los receptores ORL-1 μ usan 0,1 nM [^3H]-nociceptin o 0,2 nM [^3H]-diprenorfina

(NEN, Boston, MA), respectivamente, con 5-20 mg de membrana de proteína por pozo en un volumen final de 500 μ l de tamponador ligante (10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, DMSO al 5%, 50mM HEPES, pH 7,4). Las reacciones se hacen en ausencia o presencia de concentraciones incrementales de nociceptin sin rotular (American Peptide Company, Sunnyvale, CA.) o naloxona, para los receptores ORL-1 y μ , respectivamente. Todas las reacciones se hacen en platos de polipropileno de 96 pozos durante 1-2 horas, a temperatura ambiente. Las reacciones de enlace se terminan por filtración rápida en platos de filtro Unifilter GF/C de 96 pozos (Packard, Meriden, CT) pre-remojados en anterioridad en polietilenimina al 0,5% usando un cosechador de tejidos de 96 pozos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido por tres lavadas de filtración con 500 μ L de tamponador de enlace en hielo frío. Los platos del filtro se dejan secar luego a 50°C durante 2 a 3 horas. Se agregó cóctel de centelleo con BetaScint (Wallac, Turku, Finland) (50 μ L/pozo), y los platos se cuentan con un Packard Top-Count por 1 min/pozo. Los datos se analizan utilizando las funciones de ajuste de curva de competición de un sitio en GraphPad PRISM v. 3.0 (San Diego, CA).

5.9.2 Datos de Enlace del Receptor μ

Generalmente, entre más bajo sea el valor K_i , más eficaces serán los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina para tratar o prevenir dolor o diarrea. Típicamente, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 300 o menos para enlazar a los receptores μ -opioides. En una realización, los compuestos de 4-Tetrazolilo-4- fenilpiperidina tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 100 o menos. En otra realización, los compuestos de 4-Tetrazolilo-4- fenilpiperidina de la presente invención tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 10 o menos. En otra realización, los compuestos de 4-Tetrazolilo-4- fenilpiperidina tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 1 o menos. Aún en otra realización, los compuestos de 4-Tetrazolilo-4- fenilpiperidina de la presente invención tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 0,1 o menos. 10 o menos. 0,1 o menos. El compuesto AFD, una ilustración del compuesto de 4-Tetrazolilo-4- fenilpiperidina, tiene un K_i (nM) de 3,2 para enlazar a los receptores μ -opioides.

5.9.3 Datos de Enlace del Receptor ORL-1

Generalmente, entre más bajo sea el valor del K_i , más eficaces serán los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina para tratar o prevenir dolor o

diarrea. Típicamente, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 10,000 receptores ORL-1. En una realización, los compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 2000 o menos. En otra realización, los compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 1000 o menos. Aún en otra realización, los compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 100 o menos. Aún en otra realización, los compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina de la presente invención tendrán un K_i (nM) de aproximadamente 10 o menos.

5.10 Ejemplo 23: Actividad Funcional γ S del Receptor Opioide ORL-1 y μ .

El siguiente ejemplo demostrará que los compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina estimulan la función del receptor μ u ORL- y que por lo tanto, son útiles para el tratamiento o prevención de dolor o diarrea.

5.10.1 Materiales y Métodos

Los estudios funcionales [^{35} S]GTP γ S se hacen utilizando membranas del receptor ORO-1 o μ recién descongeladas, según sea el caso. Las reacciones del estudio se preparan agregando en forma secuencial los siguientes reactivos al tamponador de enlace: (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20mM HEPES, pH 7,4) en hielo, (concentraciones finales indicadas): proteína de membrana (0,066 mg/mL para el receptor ORL-1 y 0,026 mg/ml para el μ -receptor, saponina (10mg/ml), GDP (3 mM) y (^{35} S)GTP γ S (0,20 nM; NEN). La solución de la membrana preparada (190 μ L/pozo) es transferida platos de polipropileno de 96 pozos poco profundos que contienen 10 μ L de 20x de soluciones de material concentrado del nociceptin agonista preparado en dimetil sulfóxido ("DMSO"). Los platos se incuban agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan por filtración rápida en platos de filtro Unifilter GF/B (Packard, Meriden, CT) de 96 pozos, usando un cosechador de tejido de 96 pozos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido por tres lavadas de filtración con 200 μ L de tamponador de3 enlace en hielo frío (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM NaHPO₄, pH 7,4). En seguida, los platos de filtro se secan a 50°C por 2-3 horas. Se agrega el cóctel de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finland) (50ul/pozo) y los platos se cuentan en un contador Packard Top-Count por 1min/pozo. Los datos son analizados usando las funciones de ajuste sigmoidal de curva de respuesta de dosis en GraphPad PRISM v. 3.0.

5.10.2 Datos de la Función del Receptor μ

GTP EC₅₀ de μ es la concentración de un compuesto que proporciona 50% de la respuesta maximal del compuesto en un receptor μ . Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina que típicamente tienen un GTP EC₅₀ (nM) de μ de aproximadamente 5000 o menos estimulan la función del receptor del opioide μ . En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP EC₅₀ (nM) de μ de aproximadamente 1000 o menos. En otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP EC₅₀ (nM) de μ de aproximadamente 100 o menos. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP EC₅₀ (nM) de μ de aproximadamente 10 o menos. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP EC₅₀ (nM) de μ de aproximadamente 1 o menos. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP EC₅₀ (nM) de μ de aproximadamente 0,1 o menos.

GTP Emax% de μ es el efecto maximal provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por [D-Ala², N-metil-Phe⁴, Gly^{-o15}]-enkefalin ("DAMGO"), un agonista μ estándar. Generalmente, el valor GTP Emax (%) de μ mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir dolor o diarrea. Típicamente, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un valor GTP Emax(%) de μ superior a 50%. En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un valor GTP Emax (%) de μ de más de 75%. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un valor GTP Emax (%) de μ de más de 88%. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un valor GTP Emax (%) de μ de más del 100%.

5.10.3 Datos de la Función del Receptor ORL-1

GTP EC₅₀ ORL-1 es la concentración de un compuesto que proporciona 50% de la respuesta maximal del compuesto en un receptor ORL-1. Los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina que tienen un GTP EC₅₀ (nM) de ORL-1 de aproximadamente 10,000 o menos, estimulan la función del receptor opioide ORL-1. En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP EC₅₀ (nM) de ORL-1 de aproximadamente 1000 o menos. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP EC₅₀ (nM) de ORL-1 de aproximadamente 100 o

menos. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP EC₅₀ (nM) de ORL-1 de aproximadamente 50 o menos. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP EC₅₀ (nM) de ORL-1 de aproximadamente 10 o menos.

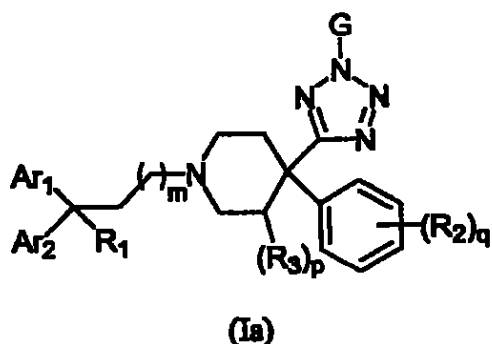
GTP Emax (%) de ORL-1 es el efecto maximal provocado por un compuesto con respecto al efecto provocado por nociceptin, un agonista ORL-1 estándar. Generalmente, el valor GTP Emax (%) de ORL-1 mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir dolor o diarrea. Típicamente, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tienen un GTP Emax(%) de ORL-1 mayor de 50%. En una realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP Emax (%) de ORL-1 de más de 75%. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP Emax (%) de ORL-1 de más de 88%. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-Tetrazolilo-4-fenilpiperidina tendrán un GTP Emax (%) de ORL-1- de más de 100%.

La presente invención no debe limitarse en alcance por las realizaciones específicas que se ilustran en los ejemplos, las cuales pretenden servir únicamente como ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención y cualquier otra realización que sea funcionalmente equivalente estará dentro del alcance de esta invención. De hecho, varias modificaciones de la invención en adición a las que se muestran y describen aquí serán aparentes para las personas versadas en la técnica y pretenden caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Se ha citado un número de referencias, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en este contexto por referencia.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula (Ia):



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde:

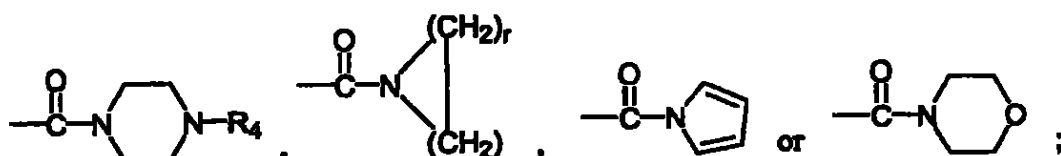
Ar_1 es cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

Ar_2 es fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

G es H , $-L(CH_2)_nCO_2R_4$, $-L(CH_2)_nR_5$, $-(C_1-C_5 \text{ alquilenos})CO_2R_4$, o (alquilenos C_1-C_5) R_5 ;

$L = C(O)-$, $-SO_2-$ o $-SO-$;

$R_1 = H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$



R_2 y R_3 son cada uno independientemente $-\text{halógeno}$, $-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NHC(\text{alquilo } C_1-C_3)$ o $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$;

$R_4 = H$, $-\text{alquilo } C_1-C_{10}$, $-CHO_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)$, o $-CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

$R_5 = -NH_2$, $-NHCO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-H$, $-OH$, $-CN$, $-\text{cicloalquilo } C_3-C_8$, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

$m = \text{un entero entre } 0 \text{ a } 4$;

$n = \text{un entero de } 1 \text{ a } 4$;

140 141

$p = 0 \text{ ó } 1$;

$q = \text{un entero entre } 0 \text{ a } 3$; y

$r = \text{un entero entre } 1 \text{ a } 6$.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, donde A_{r1} y A_{r2} son fenilo.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, donde $m = 1$ y $G = H$.

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es $-CN$.

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, donde $p = 0$ y $q = 0$.

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación donde $G = -(CH_2)_2NHSO_2H$.

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, donde $G = CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-CH_2C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, donde $G = -(CH_2)_2C(O)OCH_2CH_3$.

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, donde $G = -(CH_2)_4C(O)OCH_2CH_3$.

11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, donde $p = 1$.

12. Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. La composición de la reivindicación 12, que además comprende un analgésico opioide.

14. La composición de la reivindicación 12, que comprende un analgésico no opioide.

141 742

15. La composición de la reivindicación 12, que además comprende un agente antiemético.

16. Un método para el tratamiento de dolor en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera, una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1.

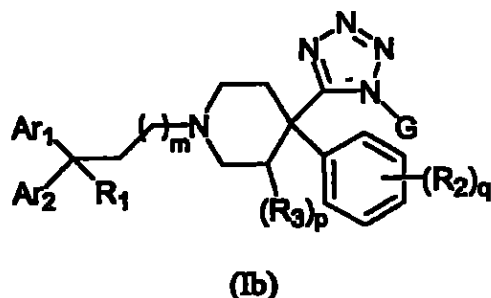
17. El método de la reivindicación 16, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico opioide.

18. El método de la reivindicación 16, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico no opioide.

19. El método de la reivindicación 16, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente antiemético.

20. Un método para estimular la función del receptor opioide en una célula, que comprende contactar una célula capaz de expresar un receptor opioide con una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1.

21. Un compuesto de la fórmula (Ib):



o sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde:

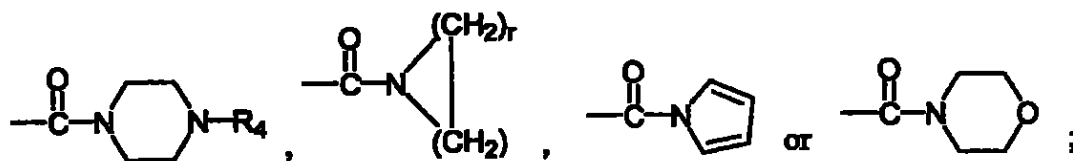
Ar_1 es cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

Ar_2 es fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

$G = H, -L(CH_2)_nC(O)OR_4, -L(CH_2)_nR_5, -(C_1-C_5 \text{ alquilenos})COOR_4, \text{ o } -(\text{alquilenos } C_1-C_5)R_5$;

$L = C(O)-, -SO_2- \text{ o } -SO-$;

$R_1 = H, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -CO_2R_4, -CHO, -CN, -(alquilo\ C_1-C_4), -C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4), -C(O)N(alquilo\ C_1-C_4)_2$



R_2 y R_3 son cada uno independientemente $-hal\acute{o}geno, -alquilo\ C_1-C_3, -O(alquilo\ C_1-C_3), -NHC(alquilo\ C_1-C_3)$ o $-N(alquilo\ C_1-C_3)_2$;

$R_4 = H, -alquilo\ C_1-C_{10}, -CHO_2O(alquilo\ C_1-C_4), -CH_2N(alquilo\ C_1-C_4),$ o $-CH_2NH(alquilo\ C_1-C_4)$;

$R_5 = -NH_2, -NHSO_2R_4, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4), -C(O)N(alquilo\ C_1-C_4)_2, -SO_2NH(alquilo\ C_1-C_4), -SO_2N(alquilo\ C_1-C_4)_2, -H, -OH, -CN, -cicloalquilo\ C_3-C_8, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o mas grupos R_2 ;$

$m =$ un entero entre 0 a 4;

$n =$ un entero de 1 a 4;

$p = 0$  1;

$q =$ un entero entre 0 a 3; y

$r =$ un entero entre 1 a 6.

22. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicacion 21, donde A_{r1} y A_{r2} son fenilo.

23. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicacion 21, donde $m = 1$ y $G = H$.

24. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicacion 21, donde R_1 es $-C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4)$ o $-C(O)N(alquilo\ C_1-C_4)(alquilo\ C_1-C_4)$

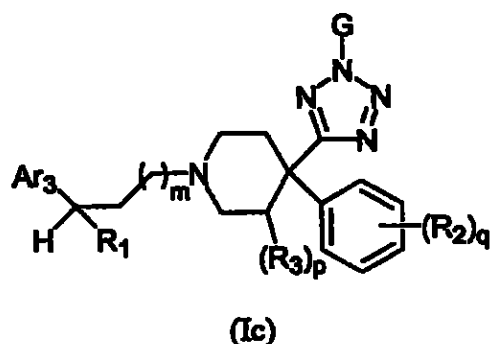
25. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicacion 21, donde R_1 es $-CN$.

26. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicacion 21, donde $p = 0$ y $q = 0$.

27. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicacion 21, donde $G = -(CH_2)_2(NHSO_2H)$.

28. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 21, donde $G = -CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-CH_2C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$.
29. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 21, donde $G = -(CH_2)_2C(O)OCH_2CH_3$.
30. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 21, donde $G = -(CH_2)_4C(O)OCH_2H_3$.
31. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 21, donde $p = 1$.
32. Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 21 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
33. La composición de la reivindicación 32, que además comprende un analgésico opioide.
34. La composición de la reivindicación 32, que además comprende un analgésico no opioide.
35. La composición de la reivindicación 32, que además comprende un agente antiemético.
36. Un método para el tratamiento de dolor en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera, una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 21.
37. El método de la reivindicación 36, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico opioide.
38. El método de la reivindicación 36, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico no opioide.
39. El método de la reivindicación 36, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente antiemético.
40. Un método para estimular la función del receptor opioide en una célula, que comprende contactar una célula capaz de expresar un receptor opioide con una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 21.
41. Un compuesto de la fórmula (Ic):

144 ~~745~~



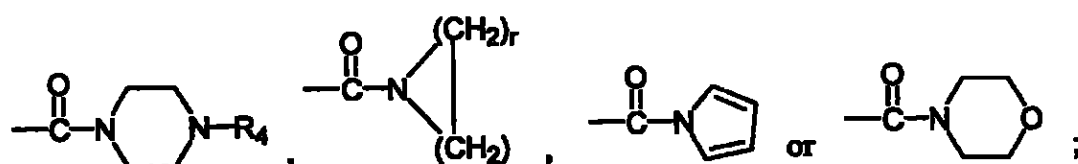
o sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde:

Ar₃ es fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R₂;

G = H, -L(CH₂)_nC(O)OR₄, -L(CH₂)_nR₅, -(C₁-C₆ alquilenos)COOR₄, o - (alquilenos C₁-C₅)R₅;

L = C(O)-, -SO₂- o -SO-;

R₁ = H, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -CO₂R₄, -CHO, -CN, -(alquilo C₁-C₄), -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂



R₂ y R₃ son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C₁-C₃, -O(alquilo C₁-C₃), -NHC(alquilo C₁-C₃) o -N(alquilo C₁-C₃)₂;

R₄ = H, -alquilo C₁-C₁₀, -CHO₂O(alquilo C₁-C₄), -CH₂N(alquilo C₁-C₄), o -CH₂NH(alquilo C₁-C₄);

R₅ = -NH₂, -NH₂SO₂R₄, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -SO₂NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂N(alquilo C₁-C₄)₂, -H, -OH, -CN, -cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R₂;

m = un entero entre 0 a 4;

n = un entero de 1 a 4;

p = 0 ó 1;

q = un entero entre 0 a 3; y

145 ~~146~~

$r =$ un entero entre 1 a 6.

42. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde A_3 es fenilo.

43. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde $m = 1$ y $G = H$.

44. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde R_1 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$

45. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde R_1 es $-CN$

46. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde $p = 0$ y $q = 0$.

47. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde $G = -(CH_2)_2NHSO_2H$.

48. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde $G = -CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o $-CH_2C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$

49. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde $G = -(CH_2)_2C(O)OCH_2CH_3$.

50. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde $G = -(CH_2)_4C(O)OCH_2CH_3$.

51. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41, donde $p = 1$.

52. Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

53. La composición de la reivindicación 52, que además comprende un analgésico opioide.

54. La composición de la reivindicación 52, que además comprende un analgésico no opioide.

55. La composición de la reivindicación 52, que además comprende un agente antiemético.

56. Un método para el tratamiento de dolor en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera, una cantidad efectiva de un

146 747

compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41.

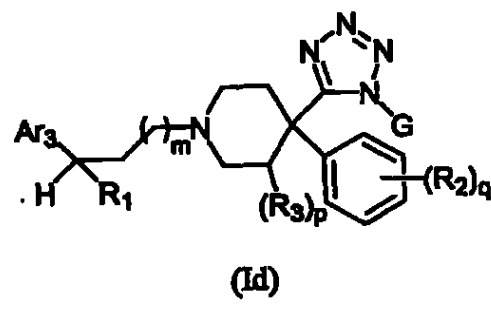
57. El método de la reivindicación 56, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico opiode.

58. El método de la reivindicación 56, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico no opiode.

59. El método de la reivindicación 56, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente antiemético.

60. Un método para estimular la función del receptor opiode en una célula, que comprende contactar una célula capaz de expresar un receptor opiode con una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41.

61. Un compuesto de la fórmula (Id):



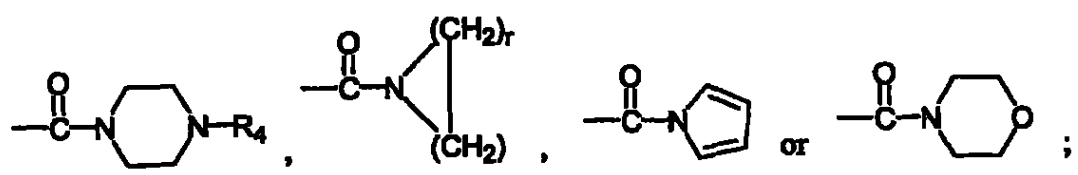
o sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde:

Ar₃ es fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R₂;

G = H, -L(CH₂)_nC(O)OR₄, -L(CH₂)_nR₅, -(C₁-C₅ alquilenos)COOR₄, o - (alquilenos C₁-C₅)R₅;

L = C(O)-, -SO₂- o -SO-;

R₁ = H, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -CO₂R₄, -CHO, -CN, -(alquilo C₁-C₄), -C(O)NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂



147 ~~148~~

R_2 y R_3 son cada uno independientemente halógeno, -alquilo C_1-C_3 , -O(alquilo C_1-C_3), -NHC(alquilo C_1-C_3) o -N(alquilo C_1-C_3)₂;

R_4 = H, -alquilo C_1-C_{10} , -CHO₂O(alquilo C_1-C_4), -CH₂N(alquilo C_1-C_4), o -CH₂NH(alquilo C_1-C_4);

R_5 = -NH₂, -NHSO₂R₄, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -SO₂NH₂, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)N(alquilo C_1-C_4)₂, -SO₂NH(alquilo C_1-C_4), -SO₂N(alquilo C_1-C_4)₂, -H, -OH, -CN, -cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), cada uno sustituido o insustituido con uno o más grupos R_2 ;

m = un entero entre 0 a 4;

n = un entero de 1 a 4;

p = 0 ó 1;

q = un entero entre 0 a 3; y

r = un entero entre 1 a 6.

62. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde A_3 es fenilo.

63. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde $m = 1$ y $G = H$.

64. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde R_1 es -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4) o -C(O)N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4)

65. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde R_1 es -CN

66. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde $p = 0$ y $q = 0$.

67. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde $G = -(CH_2)_2NHSO_2H$.

68. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde $G = -CH_2C(O)NH_2$, -CH₂C(O)NH(alquilo C_1-C_4) o -CH₂C(O)N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4)

69. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde $G = -(CH_2)_2C(O)OCH_2CH_3$.

70. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde $G = -(CH_2)_4C(O)OCH_2CH_3$.

71. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61, donde $p = 1$.

72. Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

73. La composición de la reivindicación 72, que además comprende un analgésico opioide.

74. La composición de la reivindicación 72, que además comprende un analgésico no opioide.

75. La composición de la reivindicación 72, que además comprende un agente antiemético.

76. Un método para el tratamiento de dolor en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera, una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61.

77. El método de la reivindicación 76, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico opioide.

78. El método de la reivindicación 76, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico no opioide.

79. El método de la reivindicación 76, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente antiemético.

80. Un método para estimular la función del receptor opioide en una célula, que comprende contactar una célula capaz de expresar un receptor opioide con una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61.

81. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20, 40, 60 u 80, donde el receptor es un receptor opioide- k .

82. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20, 40, 60 u 80, donde el receptor es un receptor opioide- u .

83. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20, 40, 60 u 80, donde el receptor es un receptor es un receptor opioide- δ .

84. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20, 40, 60 u 80, donde el receptor es un receptor es un receptor ORL-1.

85. Un método para preparar una composición, cuyo método comprende mezclar un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1, 21, 42 o 61, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

86. Un kit que comprende un contenedor que contiene la composición de la reivindicación 1.

87. Un kit que comprende un contenedor que contiene la composición de la reivindicación 21.

88. Un kit que comprende un contenedor que contiene la composición de la reivindicación 41.

89. Un kit que comprende un contenedor que contiene la composición de la reivindicación 61.

90. La composición de la reivindicación 12, que además comprende un agente anti-diarreico.

91. La composición de la reivindicación 32, que además comprende un agente anti-diarreico.

92. La composición de la reivindicación 52, que además comprende un agente anti-diarreico.

93. La composición de la reivindicación 72, que además comprende un agente anti-diarreico.

94. Un método para tratar diarrea en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera, una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1.

95. El método de la reivindicación 94, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico opioide.

96. El método de la reivindicación 94, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico no opioide.

97. El método de la reivindicación 94, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente antiemético.

98. Un método para el tratamiento de diarrea en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 21.

99. El método de la reivindicación 98, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico opioide.

100. El método de la reivindicación 98, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico no opioide.

101. El método de la reivindicación 98, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente antiemético.

102. Un método para el tratamiento de diarrea en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera, una cantidad efectiva de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 41.

103. El método de la reivindicación 102, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico opioide.

104. El método de la reivindicación 102, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico no opioide

105. El método de la reivindicación 102, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente antiemético.

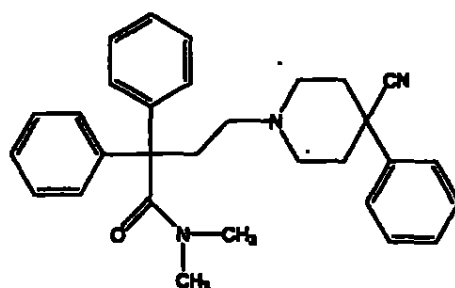
106. Un método para el tratamiento de diarrea en un animal, que comprende administrar a un animal que lo requiera, una cantidad efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 61.

107. El método de la reivindicación 106, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico opioide.

108. El método de la reivindicación 106, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un analgésico no opioide.

109. El método de la reivindicación 106, que además comprende administrar una cantidad efectiva de un agente antiemético.

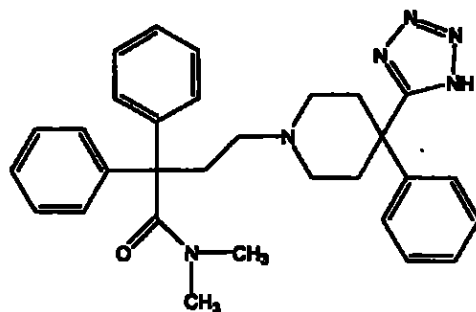
110. Un compuesto de la fórmula



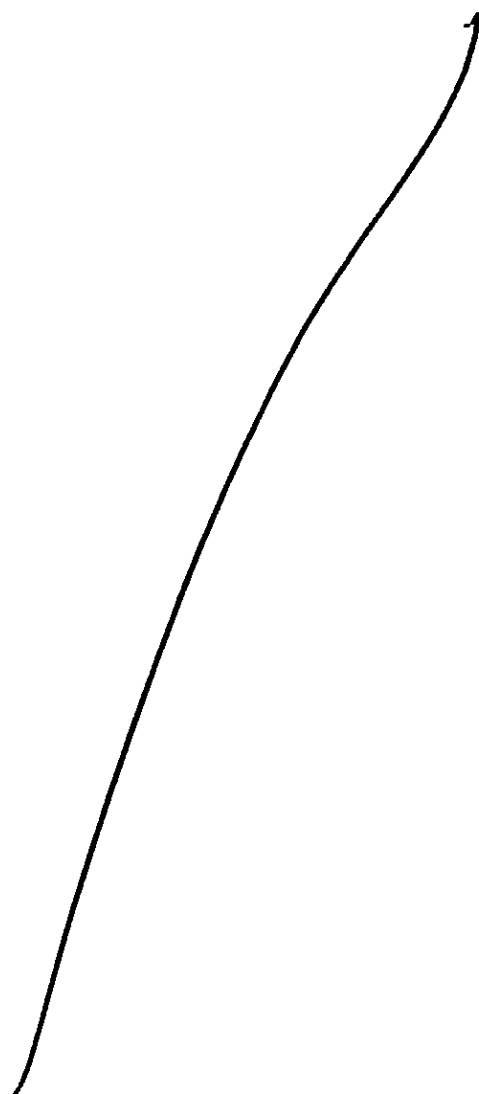
o una sal farmacéuticamente de lo mismo.

~~157~~
151

111. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.



152
L

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P O BOX 251473
BOGOTA COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

(1) **EURO-CELTIQUE S A**

domiciado en (2)
**122, Boulevard de la Petrusse
Luxembourg / Luxembourg**
nombra al Dr (3) German Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibson y/o Luis Felipe Castillo Gibson

con oficinas en la
Carrera 13 No 37 -43 Piso 12 en Bogotá
Colombia como sus representantes con poder
especial amplio y suficiente para recabar de
las oficinas y autoridades Colombianas
administrativas judiciales o de policía en
primera o segunda instancia la obtención de
Patentes de Invención Registro de Marcas de
Modelos y de Dibujos Industriales de Nombres
Comerciales y Enseñas lo mismo que
traspasos extensiones renovaciones cambios
de nombre registro de licencias de explotación
y registro de licencias de uso referentes a tales
actuaciones a cuyo efecto les faculta para dar
ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado elevar
solicitudes formular descripciones enmiendas
protestas declaraciones apelaciones y
reclamos, solicitar la aplicación de medidas
cautelares aceptar en nuestro nombre y
representación la Cesión de derechos de
invención y de patente de invención que se nos
haga por cualquier persona abonar todos los
impuestos cuotas y pagos determinados por la
ley recibir todos los documentos y valores
dando el descargo respectivo llenar
cualesquiera otros requisitos desistir y tomar
en fin todas las medidas que creyeren
conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o
como demandados con todas las demás
facultades legales necesarias Esta poder
comprende además las facultades de recibir
desistir transigir comprometer sustituir
revocar sustituciones recibir notificaciones y
nombrar apoderados judiciales o extra
judiciales

Dado y firmado en (4)

(5)

Corporate Seal to be affixed

Canc. Notario Valiente del Censo de
Bogotá hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.
17 MAY 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTILAS

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) **EURO-CELTIQUE S A**

domiciled in (2)
**122, Boulevard de la Petrusse
Luxembourg / Luxembourg**
hereby appoint Dr (3) German Castillo Grau and/or
Adriana Castillo Gibson and/or Luis Felipe Castillo
Gibson

With
offices at Carrera 13 No 37 -43 Piso 12 en
Bogotá Colombia as our representatives with
special ample and sufficient power to obtain
from the offices and Colombian authorities
administrative judicial and police in first or in
second instance Patents of Invention
registration of trade Marks of Models and
Industrial Drawings of Commercial Names and
ensigns as well as assignments, extensions
renewals, changes of name registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said actions who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated to file
applications to formulate descriptions
corrections protests declarations appeals and
claims apply for precautionary measures to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of
invention that may be done to us by any
person to pay all taxes quotas and payments
prescribed by law to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt to fulfill any other requisites to desist
and take in fact any other measures that may
be deemed conducive to the safeguard of our
interests and in case oppositions are
presented to intervene as complainant and
defendant with all necessary legal faculties
This power of attorney includes the faculties to
receive desist compromise transact
substitute it in all or in part to revoke
substitutions to receive notifications and to
appoint extra judicial or judicial attorneys

Given and signed in (4) **Zürich**
24 November 2004

g Fischer
TOBY FISCHER
Director

La declaración Notarial a la vuelta
Notarial acknowledgement on other side

1 Applicant's name

2 Applicant's Address

3 Leave blank

4 Date

5 Applicant's signature

The applicant's signature
must be attested by a No-
tary Public through the
NOTARIAL CERTIFICATE
in the "(Individual)" when
the signer is a natural
person, and in the
"(Corporations)" when is a
legal one The Notary's
signature must then be
legalized by a Colombian
Consular Officer

La firma del solicitante
debe ser atestada por un
Notario Público por medio
de la DECLARACION
NOTARIAL en la (Indivi-
dual)" cuando el firmante
es una persona natural y
en la de "(Sociedades)"
cuando es una persona
jurídica. La firma del
notario deberá ser lega-
lizada por el Consulado
Colombiano

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los días del mes de 19
comparecí personalmente ante mí No
tario Público

a quien(es) doy fé de conocer y me consta que
es (son) la(s) persona(s) descritas y fir
mante(s) del documento que precede decla
rando ante mí que otorga(n) el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan

El Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this day of 19 personally
appeared before me a Notary Public

to me known and known to me be the
person(s) described in and who executed the
foregoing document and he (they) duly ack
nowledged to me that he (they) executed same
for the uses and purposes therein expressed

Notary Public

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica que la firma
que antecede y dice

es auténtica que el signatario desempeña
actualmente el cargo de

de

que tiene facultad para otorgar este poder y
que dicha compañía está domiciliada en

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos
y de todo ello da fé

Dado y firmado en

El Notario Público

The undersigned Notary Public certifies that
the preceding signature reading

is authentic that the signor at present fills the
post of

of

and that he is empowered to grant this power
and that said company is domiciled in

and actually exists and is organized in accor
dance with the laws of

all the foregoing facts are known to the No
tary due to his having examined the respetive
documents to which he the Notary attests

Granted and signed in

Notary Public

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

Como Notario Veintiseis del Círculo de
Bogotá hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D C Colombia
17 MAY 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

153
53

Official Certification

Seen for authentication of the reverse side signature acknowledged in our presence by

Mr Georg Fischer, born 30 08 1951 citizen of Grosswangen LU residing at
Froburgstrasse 21 8832 Wollerau according to his information
who has identified himself by identity card

This certification does not certify the contents of the document and confirm the validity of
the legal transaction

Zurich this 24 november 2004

B No 3983
Fee Fr 20 --



NOTARIAT WIEDIKON-ZURICH

Andreas Widmer Notariatsassistent

Como Notario Verificador del Estado de
Bogotá hago constar que este copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

17 MAY 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VERIFICADOR

(Conferencia de Notarios de Suiza 1961)
(Comunicação da Confederação Suíça de 1961)

1 País Confederação Suíça confederação de Suíça
Confederação Suíça Confederação Suíça
El presente documento público / Este documento publico

2 Ha sido firmado por *Andreas Widmer*
foi assinado por *Andreas Widmer*

3 Actuando en calidad de *Notariatsassistent*
na sua qualidade de *Notariatsassistent*

4 Se halla sellado/timbrado con/esta provisto do selo/ carimbo do (da)
Notariat Wiedikon - Zurich

5 En/em 6000 *25. Nov 2004*

7 Por la C *15/11/2004*
pela C *15/11/2004*

8 Con el *15/11/2004*
10 Firma/Assinatura *L. Scharai*



Como Notario Verificador del Estado de
Bogotá hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

17 MAY 2005

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VERIFICADOR

154

EXTRAIT

EURO - CELTIQUE S.A.

Numéro d'immatriculation : B 17846

Date d'immatriculation/d'inscription : 19/11/1980

Dénomination(s) ou raison(s) sociale(s) :
EURO - CELTIQUE S.A.

Forme juridique : Société anonyme

Siège social :
122, Boulevard de la Pétrusse
L - 2330 Luxembourg

Indication de l'objet social : La société a pour objet l'acquisition, la vente, le dépôt et la gestion de brevets et de marques y compris la concession de licences. Société de Participations Financières. (*)

Capital social / fonds social :

Montant : 30.986,69 EUR

Etat de libération: Entièrement libéré

Date de constitution : 07/11/1980

Durée :
Illimitée

Administrateur(s)/gérant(s) :

Régime de signature statutaire : La société sera engagée par la seule signature d'un des administrateurs de la société.

Organe : Conseil d'administration

Nom : FISCHER Prénom(s) : Jörg

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

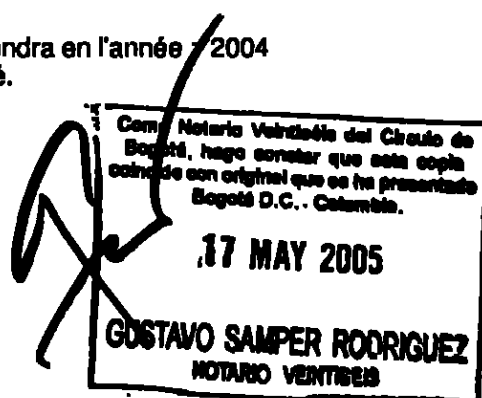
Im Tiergarten 7 - Postfach 770, CH - 8055 Zürich

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 29/05/2003

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année 2004

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.



Nom : MITCHELL Prénom(s) : Christopher B.
Fonction : Administrateur
Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :
15, North Audley Street, GB - W1K 6WZ Londres
Durée du mandat : Déterminée Date de nomination : 29/05/2003
Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004
Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Nom : DOCHERTY Prénom(s) : Douglas
Fonction : Administrateur
Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :
14, Par-le-Ville Place, BER - HMJX Hamilton, Bermuda
Durée du mandat : Déterminée Date de nomination : 29/05/2003
Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004
Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Personne(s) chargée(s) du contrôle des comptes:
Nom : JONES Prénom(s) : Marc
Fonction : Commissaire
Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :
122, Boulevard de la Pétrusse, L - 2330 Luxembourg
Durée du mandat : Déterminée Date de nomination : 29/05/2003
Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2004

(*) Extrait de l'inscription : Pour le détail prière de se reporter au dossier.

Pour extrait conforme

Luxembourg, le 09/12/2004

Pour le gestionnaire du registre de commerce et des sociétés

Lonien
Philippe LONIEN

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

[Signature]
Como Notario Veintiseis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.
17 MAY 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

Le p... public
à l'...
s... en... de...
4. est... du sceau/timbre de...

Attesté

à Luxembourg 6. le 16 DEC 2004
par Ministère
des Affaires Etrangères
sous N°
Sceau/timbre: 10. Signature:



Come Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.
17 MAY 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

156
156

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 015/05 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 25 DE ENERO DE 2005 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

Registro de Comercio y Sociedades - R C S

Luxemburgo

EXTRACTO

EURO – CELTIQUE S.A.

Número de matrícula : B 17846

Fecha de matrícula/inscripción : 19/11/1980

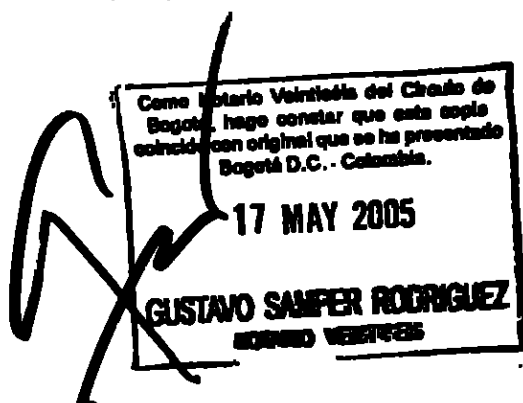
Denominación(nes) o razón(es) social(es) : EURO – CELTIQUE S.A.

Forma jurídica : Sociedad anónima

Sede social : 122, Boulevard de la Pétrusse
L – 2330 Luxemburgo

Indicación del objeto social : La sociedad tiene por objeto la adquisición, venta, presentación de solicitud y gestión de patentes y marcas, incluyendo la concesión de licencias. Sociedad de Participaciones Financieras. (*)

Capital social / fondo social : Valor: 30.986,69 EUROS



Traducción Oficial No. 015/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministeria No. 2680/91

157 \$
1

Estado de liberación : Totalmente liberado
Fecha de constitución : 07/11/1980
Duración : ilimitada
Administrador(es) / gerente(s) : Régimen de firma estatutaria: la sociedad será comprometida con la sola firma de uno de los administradores de la compañía.

Órgano: Junta Directiva

Apellido: FISCHER **Nombre:** Jörg

Cargo: Administrador

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

Im Tiergarten 7 – Postfach 770, CH – 8055 Zurich

Duración del mandato: Determinada **Fecha de nombramiento:** 29/05/2003

Hasta la Asamblea General la cual tendrá lugar en 2004

Poder de firma: Firma individual de uno de los administradores de la sociedad

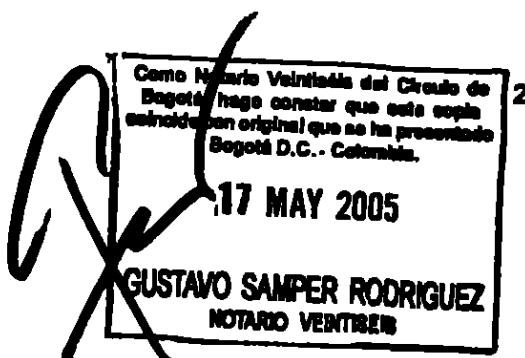
Apellido: MITCHELL **Nombre:** Christopher B.

Cargo: Administrador

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

15, North Audley Street, GB – W1K 6WZ Londres

Duración del mandato: Determinada **Fecha de nombramiento:** 29/05/2003



Traducción Oficial No. 015/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Reg. Minjucio No. 2480/91

158 159

Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004

Poder de firma: Firma individual de uno de los administradores de la sociedad

Apellido: DOCHERTY Nombre: Douglas

Cargo: Administrador

Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

14, Par-le-Ville Place, BER -- HMJX Hamilton, Bermuda

Duración del mandato: Determinada Fecha de nombramiento: 29/05/2003

Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004

Poder de firma: Firma individual de uno de los administradores de la sociedad

Persona(s) a cargo del control de las cuentas:

Apellido: JONES Nombre: Marc

Cargo: Revisor fiscal

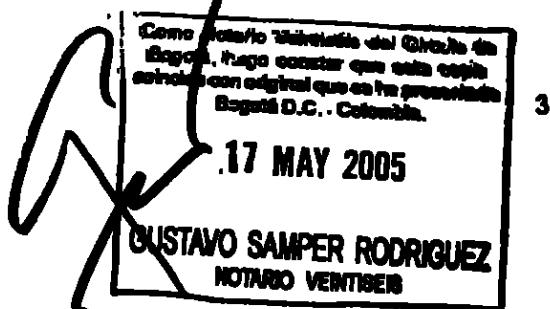
Dirección domicilio o profesional de la persona natural:

122, Boulevard de la Pétrusse, L -- 2330 Luxemburgo

Duración del mandato: Determinada Fecha de nombramiento: 29/05/2003

Hasta la Asamblea General la cual tendrá
lugar en 2004

(**) Extracto de la inscripción: Para obtener el detalle, favor consultar al expediente.



Inscripción Oficial No. 015/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Mininterio No. 2680/91

159/100

Copia establecida de conformidad, Luxemburgo, el 09/12/2004.

Por el administrador del registro de comercio y sociedades, firma de Philippe LONIEN.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - País: Gran Ducado de Luxemburgo
El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor Philippe Lonien
3. - obrando en calidad de funcionario R.C.S.
4. - con sello de (en blanco)

CERTIFICADO

5. - En Luxemburgo
6. - El 16 de diciembre de 2004
7. - Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. - Bajo el número 27877A/04
9. - Gran Ducado de Luxemburgo – Cancillería de Estado.
10. - Firma ilegible de Bernard BACH, funcionario del Servicio de Pasaportes, Visas y Legalizaciones

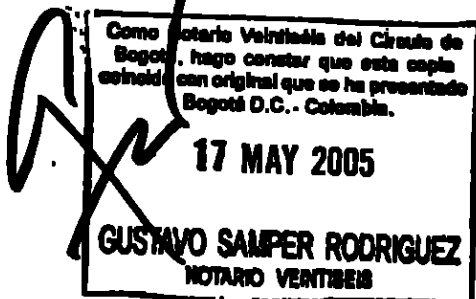
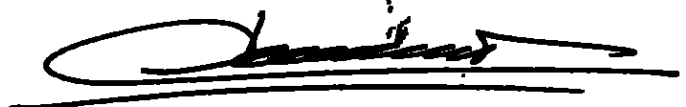
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 015/05

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., el 26 de enero de 2005.

Traducción Oficial No. 015/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPAGNOL
Res. Ministerial No. 2680/91



EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
LABS - EB - 1 - A - 23
SECRETARÍA DE
RELACIONES EXTERIORES

Consta Notario Veintiseis del Circulo de
Segura, luego constar que esta copia
corresponde con original que se ha presentado
Segura D.C. - Colombia.
17 MAY 2005
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

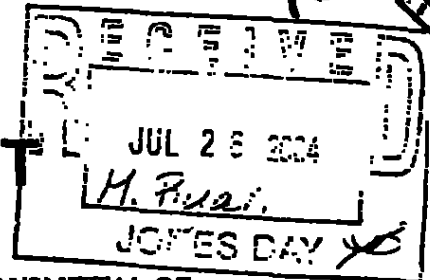
310116
150817
CITE FICHA 150817
DOCU. 150817
LAS FUNCIONES INDICADAS
SECRETARÍA DE
RELACIONES EXTERIORES

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

ABRAMS, Samuel B.
JONES DAY
222 East 41st Street
New York, NY 10017
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)	19/07/2004
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference:
6750-234-228 0007500234228

IMPORTANT NOTIFICATION

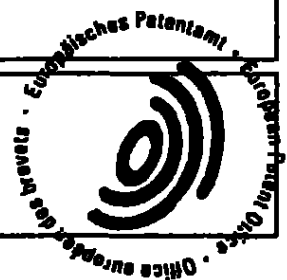
International application No. PCT/US03/36742	International filing date (day/month/year) 17/11/2003	Priority date (day/month/year) 18/11/2002
---	--	--

Applicant

EURO-CELTIQUE, S.A. et al.

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
- REMINDER
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).
Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.
For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.
The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(3)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer LODOLO F Tel. (+49-89) 2399 2828
---	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 6750-234-228	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/36742	International filing date (day/month/year) 17/11/2003	Priority date (day/month/year) 18/11/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/04		
Applicant EURO-CELTIQUE, S.A. et al.		

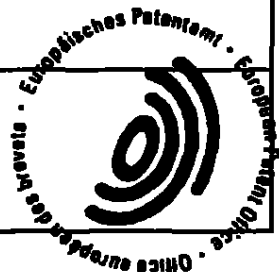
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets:

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14/06/2004	Date of completion of this report 14/07/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/US03/36742

162/21

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

Extracto publicación
Folios 764 al 1066

163/67

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion: 05048789 00000000 Folios 166
Fecha (AMD): 2005-05-20 10:16:07
Tramite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	(✓)
- Descripción de la invención	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. x	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable Claudia M Nueva

Fecha

168
164

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/046132 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 401/04, 401/14, 211/64, A61K 31/454, A61P 25/00
- (21) International Application Number: PCT/US2003/036742
- (22) International Filing Date: 17 November 2003 (17.11.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60427,381 18 November 2002 (18.11.2002) US
60460,278 3 April 2003 (03.04.2003) US
60483,488 17 July 2003 (17.07.2003) US
10/000,000 13 November 2003 (13.11.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): EURO-CELTIQUE, S.A. [LU/LU]; 122 Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxembourg (LU).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): CHEN, Zhengming [CN/US]; 11 Hadnut Lane, Belle Mead, NJ 08502 (US).
- (74) Agents: ABRAMS, Samuel, R. et al.; Pernie & Edmonds LLP, 222 East 41st Street, New York, NY 10017 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-TETRAZOLYL-4-PHENYLPYPERIDINE DERIVATIVES FOR TREATING PAIN

(57) Abstract: 4-Tetrazolyl-4-phenylpyperidine Compounds, compositions comprising an effective amount of a 4-Tetrazolyl-4-phenylpyperidine Compound, methods for treating or preventing pain or diarrhea in an animal comprising administering to an animal in need thereof an effective amount of a 4-Tetrazolyl-4-phenylpyperidine Compound and methods for stimulating opioid-receptor function in a cell comprising contacting a cell capable of expressing an opioid receptor with an effective amount of a 4-Tetrazolyl-4-phenylpyperidine Compound are disclosed.

WO 2004/046132 A1


 Français
 70 of 212

 169
 165

Images

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

(11) WO 2004/046132

(13) A1

(21) PCT/US2003/036742

(22) 17 November 2003 (17.11.2003)

(25) English

(26) English

(30) 60/427,381	18 November 2002 (18.11.2002)	US
-----------------	----------------------------------	----

60/460,278	03 April 2003 (03.04.2003)	US
------------	-------------------------------	----

60/488,488	17 July 2003 (17.07.2003)	US
------------	------------------------------	----

10/000,000	13 November 2003 (13.11.2003)	US
------------	----------------------------------	----

(43) 03 June 2004 (03.06.2004)

(51)⁷ C07D 401/04, 401/14, 211/64, A61K 31/454, A61P 25/00

(54) 4-TETRAZOLYL-4-PHENYLPYPERIDINE DERIVATIVES FOR TREATING
PAIN

(71) **EURO-CELTIQUE, S.A.** [LU/LU]; 122 Boulevard de la Petrusse, L-2330
Luxembourg (LU).

(72)

(75) **CHEN, Zhengming** [CN/US]; 11 Hudnut Lane, Belle Mead, NJ 08502 (US).

(74) **ABRAMS, Samuel, B. et al.**; Pennie & Edmonds LLP, 222 East 41st Street,
New York, NY 10017 (US).

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

(84) ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

For information on time limits for entry into the national phase please click here

Published

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be
republished in the event of receipt of amendments*

166
AE

(57) 4-Tetrazolyl-4-phenylpiperidine Compounds, compositions comprising an effective amount of a 4-Tetrazolyl-4-phenylpiperidine Compound, methods for treating or preventing pain or diarrhea in an animal comprising administering to an animal in need thereof an effective amount of a 4-Tetrazolyl-4-phenylpiperidine Compound and methods for stimulating opioid-receptor function in a cell comprising contacting a cell capable of expressing an opioid receptor with an effective amount of a 4-Tetrazolyl-4-phenylpiperidine Compound are disclosed.



Français 
70 of 212

2020
Bogotá, D.C.,

Folio 474

Doctor(a)
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

Oficio N° 06569

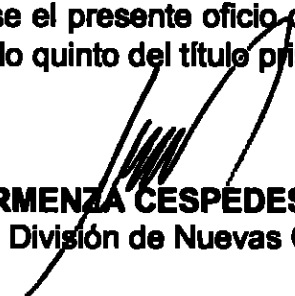
ASUNTO:	Radicación N°	05-48789
	Solicitud internacional	PCT/US2003/036742
	Fecha inicio fase nacional	18/06/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene el poder actualizado, este debe estar debidamente otorgado con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486/00.
- La solicitud no contiene el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art.27-c) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 05 JUN 2005.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 261 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia