



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86009

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61P 25/00

C07D 211/64 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 4-ТЕТРАЗОЛІЛ-4-ФЕНІЛПІПЕРИДИНОВІ ПОХІДНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ

1

2

(21) a200505975

(22) 17.11.2003

(24) 25.03.2009

(86) PCT/US2003/036742, 17.11.2003

(31) 10/000,000

(32) 13.11.2003

(33) US

(31) 60/427,381

(32) 18.11.2002

(33) US

(31) 60/460,278

(32) 03.04.2003

(33) US

(31) 60/488,488

(32) 17.07.2003

(33) US

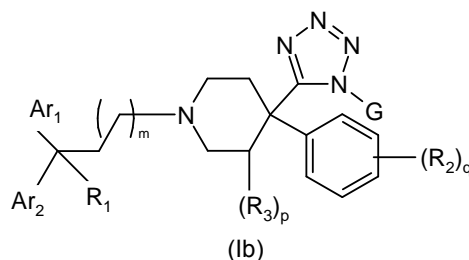
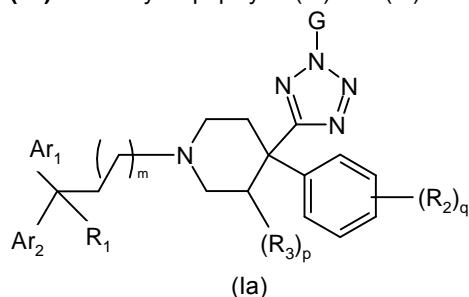
(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.

(72) ЧЕН ЖЕНГМІНГ, CN/US

(73) ЄВРО-СЕЛТІК, С.А.

(56) EP 1097924

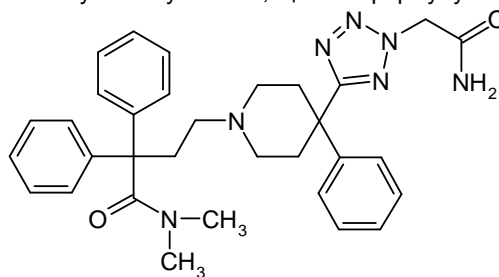
(57) 1. Сполука формули (Ia) або (Ib):

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
Ar₁ являє собою феніл, який є незаміщеним або
заміщеним однією чи кількома групами R₂;

Ar₂ являє собою феніл, який є незаміщеним або
заміщеним однією чи кількома групами R₂;
G являє собою -H, -(C₁-C₅ алкілен)CO₂R₄ або (C₁-
C₅ алкілен)R₅;
R₁ являє собою -H, -CN, -C(O)NH(C₁-C₄ алкіл) або -
C(O)N(C₁-C₄ алкіл)₂,
R₂ являє собою галоген,
R₄ являє собою -H або -C₁-C₁₀ алкіл;
R₅ являє собою -NHSO₂R₄ або -C(O)NH₂, кожен з
яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кі-
лькама групами R₂;
m=1;
p=0; i
q=0.

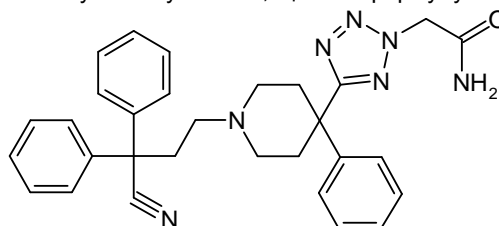
2. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль
сполуки за пунктом 1, де m=1 і G=H.3. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль
сполуки за пунктом 1, де R₁ являє собою -
C(O)NH(C₁-C₄ алкіл), або -CN.4. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль
сполуки за пунктом 1, де G=-(CH₂)₂NHSO₂H або -
CH₂C(O)NH₂.

5. Сполука за пунктом 1, що має формулу



або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за пунктом 1, що має формулу



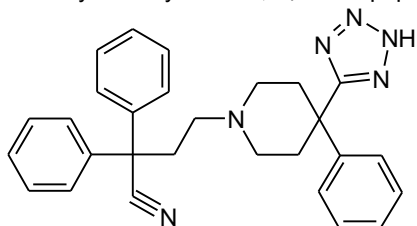
(13) C2

(11) 86009

(19) UA

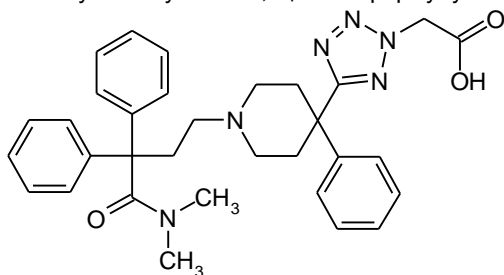
або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за пунктом 1, що має формулу



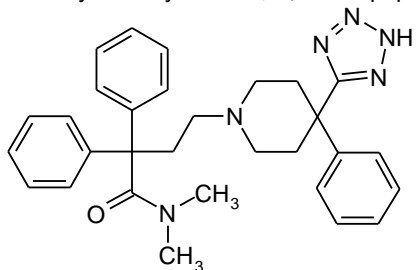
або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за пунктом 1, що має формулу



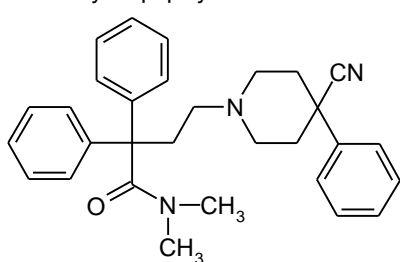
або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за пунктом 1, що має формулу



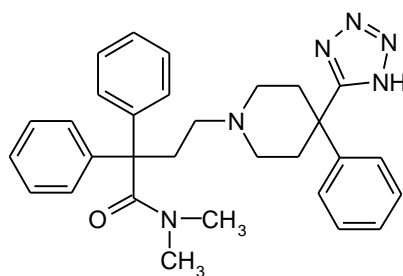
або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1 або 5-11 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як медикаменту.

13. Композиція, що містить ефективну кількість сполуки або фармацевтично прийнятної солі сполуки за пунктом 1 і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

14. Композиція за пунктом 13, що додатково містить опіоїдний анальгетик, неопіоїдний анальгетик або протиблювотний засіб.

15. Композиція за пунктом 13, що додатково містить протидіарейний засіб.

16. Спосіб лікування болю у тварини, що включає введення тварині, яка потребує цього, ефективної кількості сполуки або фармацевтично прийнятної солі сполуки за пунктом 1.

17. Спосіб за пунктом 16, який додатково включає введення ефективної кількості опіоїдного анальгетика, неопіоїдного анальгетика або протиблювотного засобу.

18. Спосіб стимуляції опіоїдно-рецепторної функції в клітині, в якому піддають контактуванню клітину, здатну експресувати опіоїдний рецептор, із ефективною кількістю сполуки або фармацевтично прийнятної солі сполуки за пунктом 1.

19. Спосіб за пунктом 18, де рецептор є κ-опіоїдним рецептором, μ-опіоїдним рецептором, δ-опіоїдним рецептором або ORL-1 рецептором.

20. Спосіб одержання композиції, що включає змішування сполуки або фармацевтично прийнятної солі сполуки за пунктом 1 і фармацевтично прийнятного носія або наповнювача.

21. Набір, що включає контейнер, який містить композицію за пунктом 13.

22. Спосіб лікування діареї у тварини, який включає введення тварині, яка потребує цього, ефективної кількості сполуки або фармацевтично прийнятної солі сполуки за пунктом 1.

23. Спосіб за пунктом 22, що додатково включає введення ефективної кількості опіоїдного анальгетика, неопіоїдного анальгетика або протиблювотного засобу.

У даній заявці на одержання патенту визнається користь, отримана від використання попередньої заявці на одержання патенту США серійний №60/427,381, поданої 18 листопада 2002р., попередньої заявці на одержання патенту США серійний №60/460,278, поданої 3 квітня 2003р., і попередньої заявці на одержання патенту США серійний №60/488,488, поданої 17 липня 2003р.,

повне розкриття кожної з яких включено до цього винаходу шляхом посилання у всій їх повноті.

Даний винахід стосується 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, композицій, що містять ефективну кількість 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки, і методів лікування або запобігання болю чи діареї у тварини, що включають введення тварині, яка потребує такого

лікування або запобігання ефективної кількості 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки.

Біль є найбільш поширеним симптомом, що змушує хворих звертатися за медичною консультацією і допомогою. Біль може бути гострим або хронічним. У той час як гострий біль звичайно буває короткочасним, хронічний біль може тривати 3 місяці і довше та призводити до значних змін особистісних характеристик хворого, його способу життя, функціональних можливостей або загальної якості життя [K. M. Foley, Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107, J. C. Bennett і F. Plum, видання 20-е, 1996р.].

Біль традиційно усувається шляхом застосування неопіоїдного анальгетика, такого як ацетилсалицилова кислота, холінмагнійтрисаліцилат, ацетамінофен, ібупрофен, фенпрофен, дифлюзінал і напроксен; або опіоїдного анальгетика, такого як морфін, гідроморфон, метадон, леморан, фентаніл, оксикодон і оксиморфон. Id.

Патент США №6 576 650 B1, Патент США 6 166 039 і Патент США №5 849 761, видані Yaksh, і Патент США №6 573 282, виданий Yaksh та ін., описують похідні 1,4-заміщеного піперидину як ефективні в якості периферично активних антигіпералгезичних опіатів.

Патент США №6 362 203 B1, виданий Mogi та ін., описує похідні 4-гідрокси-4-фенілпіперидину, які демонструють периферичну анальгетичну дію.

Публікація патенту Канади №949560 Carron та ін. дає опис похідних піперидину, що мають замінники в 1 і 4 положеннях як препаратів, що можуть бути використані в якості анальгетиків.

Міжнародна публікація № WO 02/38185 A2 Dunn та ін. описує 1,4-заміщені піперидинові сполуки, що, як стверджують, можуть застосовуватись в якості антигіпералгезичного опіату.

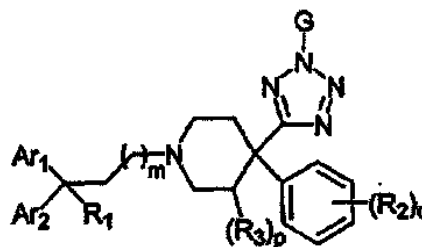
В Рефераті міжнародної публікації № WO 01/70689 A1 також розкриті похідні піперидину, що мають замінники в 1 і 4 положеннях, які можуть використовуватись в якості агоніста опіоїдного δ-рецептора.

Традиційні опіоїдні анальгетики виявляють свою фармакологічну активність після того, як вони пройдуть через гематоенцефалічний бар'єр. Але це проходження через гематоенцефалічний бар'єр може призвести до небажаних, опосередкованих центральною нервовою системою побічних ефектів, таким як пригнічення дихання, підвищення толерантності до лікарського засобу, підвищення лікарської залежності, констипації і небажаної ейфорії.

Залишається явна необхідність у нових ліках, ефективних при лікуванні або запобіганні болю чи діареї, причому таких ліках, що дозволять зменшити або уникнути одного або кількох побічних ефектів, пов'язаних із традиційними засобами терапії для лікування болю або діареї.

Наведення посилання в Розділі 2 даної заявки не є визнанням того, що таке посилання є обмежувальною частиною формули винаходу цієї патентної заявки.

Даний винахід охоплює сполуки, що мають формулу (Ia):



(Ia)

і їх фармацевтично прийнятні солі, у яких:

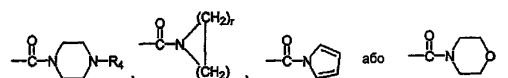
Ar₁ являє собою -C₃-C₈ циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або -(5- - 7-членний) гетероарил, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією або кількома групами R₂;

Ar₂ являє собою феніл, нафтил, антріл, фенантріл або -(5- - 7-членний) гетероарил, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кількома групами R₂;

G являє собою -H, -L-(CH₂)_nCO₂R₄, -L-(CH₂)_nR₅, -(C₁-C₅ алкілен)CO₂R₄ або -(C₁-C₅ алкілен)R₅;

L = -C(O)-, -SO₂- або -SO-;

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



R₂ і R₃ кожен незалежно являє собою -галоген, -C₁-C₃ алкіл, -O(C₁-C₃ алкіл), -NH(C₁-C₃ алкіл) або -N(C₁-C₃ алкіл)₂;

R₄ = -H, -C₁-C₁₀ алкіл, -CH₂O(C₁-C₄ алкіл), -CH₂N(C₁-C₄ алкіл)₂ або -CH₂NH(C₁-C₄ алкіл);

R₅ = -NH₂, -NH₂SO₂R₄, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -SO₂NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ алкіл), -C(O)N(C₁-C₄ алкіл)₂, -SO₂NH(C₁-C₄ алкіл), -SO₂N(C₁-C₄ алкіл)₂, -H, -OH, -CN, -C₃-C₈ циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або -(5- - 7-членний) гетероарил, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кількома групами R₂;

m = будь-яке ціле число від 0 до 4;

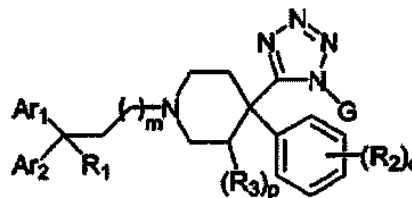
n = будь-яке ціле число від 1 до 4;

p = 0 або 1;

q = будь-яке ціле число від 0 до 3; і

r = будь-яке ціле число від 1 до 6.

Даний винахід також охоплює сполуки, що мають формулу (Ib):



(Ib)

і їх фармацевтично прийнятні солі, в яких:

Ar₁ являє собою -C₃-C₈ циклоалкіл, феніл, нафтил, антріл, фенантріл або -(5- - 7-членний)

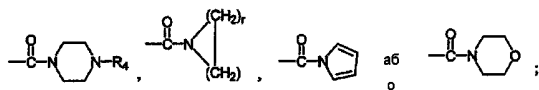
гетероарил, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кількома групами R_2 ;

Ar_2 являє собою феніл, нафтил, антрил, фенантрин або -(5- - 7-членний) гетероарил, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кількома групами R_2 ;

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

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

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



R_2 і R_3 кожен незалежно являє собою галоген, $-C_1-C_3$ алкіл, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$, $-NH(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ або $-N(C_1-C_3 \text{ алкіл})_2$;

$R_4 = -H, -C_1-C_{10} \text{ алкіл}, -CH_2O(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -CH_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$ або $-CH_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$;

$R_5 = -NH_2, -NH_2SO_2R_4, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -C(O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, -SO_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -SO_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, -H, -OH, -CN, -C_3-C_8 \text{ циклоалкіл}, \text{ феніл}, \text{ нафтил}, \text{ антрин}, \text{ фенантрин або } -(5- - 7\text{-членний}) \text{ гетероарил}, \text{ кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кількома групами } R_2$;

$m = \text{будь-яке ціле число від } 0 \text{ до } 4$;

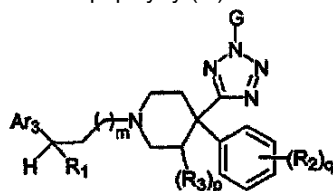
$n = \text{будь-яке ціле число від } 1 \text{ до } 4$;

$p = 0 \text{ або } 1$;

$q = \text{будь-яке ціле число від } 0 \text{ до } 3$;

$r = \text{будь-яке ціле число від } 1 \text{ до } 6$.

Даний винахід також охоплює сполуки, що мають формулу (Ic):



(Ic)

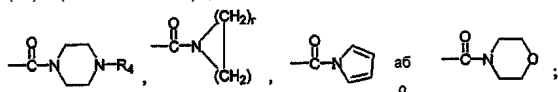
і їх фармацевтично прийнятні солі, в яких:

Ar_3 являє собою феніл, нафтил, антрин, фенантрин або -(5- - 7-членний) гетероарил, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кількома групами R_2 ;

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

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

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



R_2 і R_3 кожен незалежно являє собою галоген, $-C_1-C_3$ алкіл, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$, $-NH(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ або $-N(C_1-C_3 \text{ алкіл})_2$;

$R_4 = -H, -C_1-C_{10} \text{ алкіл}, -CH_2O(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -CH_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$ або $-CH_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$;

$R_5 = -NH_2, -NH_2SO_2R_4, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -C(O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, -SO_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -SO_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, -H, -OH, -CN, -C_3-C_8 \text{ циклоалкіл}, \text{ феніл}, \text{ нафтил}, \text{ антрин}, \text{ фенантрин або } -(5- - 7\text{-членний}) \text{ гетероарил}, \text{ кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кількома групами } R_2$;

$m = \text{будь-яке ціле число від } 0 \text{ до } 4$;

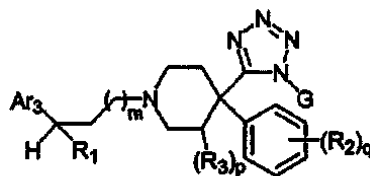
$n = \text{будь-яке ціле число від } 1 \text{ до } 4$;

$p = 0 \text{ або } 1$;

$q = \text{будь-яке ціле число від } 0 \text{ до } 3$;

$r = \text{будь-яке ціле число від } 1 \text{ до } 6$.

Даний винахід також охоплює сполуки, що мають формулу (Id):



(Id)

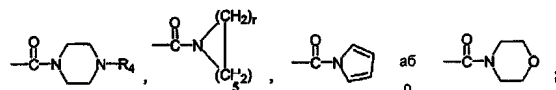
і їх фармацевтично прийнятні солі, в яких:

Ar_3 являє собою феніл, нафтил, антрин, фенантрин або -(5- - 7-членний) гетероарил, кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кількома групами R_2 ;

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

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

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



R_2 і R_3 кожен незалежно являє собою: галоген, $-C_1-C_3$ алкіл, $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$, $-NH(C_1-C_3 \text{ алкіл})$ або $-N(C_1-C_3 \text{ алкіл})_2$;

$R_4 = -H, -C_1-C_{10} \text{ алкіл}, -CH_2O(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -CH_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2$ або $-CH_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$;

$R_5 = -NH_2, -NH_2SO_2R_4, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -C(O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, -SO_2NH(C_1-C_4 \text{ алкіл}), -SO_2N(C_1-C_4 \text{ алкіл})_2, -H, -OH, -CN, -C_3-C_8 \text{ циклоалкіл}, \text{ феніл}, \text{ нафтил}, \text{ антрин}, \text{ фенантрин або } -(5- - 7\text{-членний}) \text{ гетероарил}, \text{ кожен з яких є незаміщеним або заміщеним однією чи кількома групами } R_2$;

$m = \text{будь-яке ціле число від } 0 \text{ до } 4$;

$n = \text{будь-яке ціле число від } 1 \text{ до } 4$;

$p = 0 \text{ або } 1$;

$q = \text{будь-яке ціле число від } 0 \text{ до } 3$;

$r = \text{будь-яке ціле число від } 1 \text{ до } 6$.

Сполука формули (Ia), (Ib), (Ic), (Id) або її фармацевтично прийнятні солі (кожна з яких є "4-Тетразоліл-4-фенілпіперидиновою сполукою") може використовуватись для лікування або запобігання болю чи діареї у тварини.

Винахід також стосується композицій, що містять ефективну кількість 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. Ці композиції

можуть використовуватись при лікуванні або запобіганні болю чи діареї у тварини.

Винахід також стосується комплектів, що включають у себе контейнер, що містить ефективну кількість 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки та інструкції щодо її застосування для лікування або запобігання болю чи діареї.

Винахід також стосується способів запобігання болю чи діареї у тварини, що включають введення тварині, яка потребує цього, ефективної кількості 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки.

Винахід також стосується способів лікування болю або діареї у тварини, що включають введення тварині, яка потребує цього, ефективної кількості 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки.

Більше того, винахід стосується способів стимуляції функції опіоїдного рецептора в клітині, що включають приведення у контакт клітини, здатної до експресування опіоїдного рецептора, із ефективною кількістю 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки.

Більше того, винахід стосується способів приготування фармацевтичних композицій, що включають етап перемішування 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки і фармацевтично прийнятної носія або наповнювача.

Цей винахід стає більш зрозумілим при ознайомленні із наведеним далі докладним його описом та ілюстративними прикладами, які призначені для того, щоб показати необмежуючі варіанти здійснення даного винаходу.

4.1 Визначення

Для цілей даного винаходу вжиті вище терміни мають наведене значення:

"-C₁-C₃ алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 3 атомів вуглецю. Характерні нерозгалужені ланцюги і розгалужені ланцюги -C₁-C₃ алкілів включають -метил, -етил, -n-пропіл та ізопропіл.

"-C₁-C₄ алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 4 атомів вуглецю. Характерні нерозгалужені ланцюги -C₁-C₄ алкілів включають метил, -етил, -n-пропіл і -n-бутил. Характерним розгалуженим ланцюгом -C₁-C₄ алкілів є -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил і -трет-бутил.

"-C₁-C₆ алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводневий ланцюг, що має від 1 до 6 атомів вуглецю. Характерним нерозгалуженим ланцюгом -C₁-C₆ алкілів є метил, -етил, -n-пропіл, -n-бутил, -n-пентил та n-гексил. Характерні розгалужені ланцюги -C₁-C₆ алкілів включають: -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, -неопентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 3-етилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил і 3,3-диметилбутил.

"-(C₁-C₁₀) алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний вуглеводневий ланцюг, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Характер-

ним нерозгалуженим ланцюгом -(C₁-C₁₀) алкілів є метил, -етил, -n-пропіл, -n-бутил, -n-пентил, -n-гексил, -n-гептил, -n-октил, -n-ноніл і -n-децил. Характерні розгалужені ланцюги -(C₁-C₁₀) алкілів включають: ізопропіл, втор-бутил, ізобутил, -трет-бутил, ізопентил, неопентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл, 1,2-диметилпропіл, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 3-етилбутил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-метилгексил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 1,2-диметилпентил, 1,3-диметилпентил, 1,2-диметилгексил, 1,3-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 1,2-диметилгептил, 1,3-диметилгептил та 3,3-диметилгептил.

"-C₁-C₅ алкілен" означає нерозгалужений або розгалужений нециклічний двовалентний вуглеводень, що має від 1 до 5 атомів вуглецю. Характерними нерозгалуженими -C₁-C₅ алкіленовими групами є -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄- і -(CH₂)₅-. Характерні розгалужені -C₂-C₅ алкіленові групи включають -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂--CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₃)₂(CH₂)₂C- і -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)-.

"-C₃-C₈ циклоалкіл" означає насичений циклічний вуглеводень, що має від 3 до 8 атомів вуглецю. Характерними -C₃-C₈ циклоалкілами є -циклопропіл, -циклобутил, -циклопентил, -циклогексил, -циклогептил і -циклооктил.

"-(5- - 7-членний) гетероарил" означає 5-7 членне ароматичне гетероциклічне кільце, у якому принаймні один атом вуглецю у кільці заміщений гетероатомом, незалежно вибраним з азоту, кисню і сірки. -(5- - 7-членне) гетероарильне кільце містить принаймні один атом вуглецю. Характерними -(5- - 7-членними) гетероарилами є піридил, фурил, тіофеніл, піроліл, оксазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піридазиніл, прімідиніл, піразиніл, тіадіазоліл і триазиніл.

"-Галоген" означає -F, -Cl, -Br або -I.

Термін "тварина" означає (але не обмежується лише названим) корову, примата, мавпу, шимпанзе, павіана, коня, вівцю, свиню, курку, індичку, перепела, кішку, собаку, мишу, пацюка, кролика, морську свинку і людину.

Фраза "фармацевтично прийнятна сіль", що вживається тут, означає сіль, утворену з кислоти й основної азотної групи 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки. Характерні приклади солей включають (але не обмежуються лише ними) сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромід, йодид, нітрат, бісульфат, фосфат, кислий фосфат, ізонікотинат, лактат, саліцилат, кислий цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, бітарtrat, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, p-толуолсульфонат і памоат (тобто, 1,1'-метилєн-біс-(2-гiдрокси-3-нафтоат)). Термін "фармацевтично прийнятна сіль" також

стосується солі 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки, що має кислотну функціональну групу, таку як функціональна група карбонової кислоти, і фармацевтично прийнятної неорганічної або органічної основи. Ілюстративні приклади таких основ включають (але не обмежуються названим) гідроксиди лужних металів, таких як натрій, калій і літій; гідроксиди лужноземельних металів, таких як кальцій і магній; гідроксиди інших металів, таких як алюміній і цинк; аміак; та органічні аміни, такі як незаміщені або гідрокси заміщені моно-, ди- або триалкіламіни; дициклогексиламін; трибутиламін; піридин; N-метил-N-етиламін; діетиламін; триетиламін; моно-, біс- або трис-(2-гідрокси-нижчі алкіламіни), такі як моно-біс- або трис-(2-гідроксіетил)амін, 2-гідрокси-трет-бутиламін, або трис-(гідроксиметил)метиламін, N, N-ди-нижчий алкіл-N-(гідрокси нижчий алкіл)-аміни, такі як N,N-диметил-N-(2-гідроксіетил)амін або три-(2-гідроксіетил)аміни; N-метил-D-глюкамін; і амінокислоти, такі як аргінін, лізин тощо.

Термін "лікування" болю або діареї означає, зокрема, зменшення гостроти або тамування болю чи припинення діареї. В одному з варіантів здійснення винаходу термін "лікування" включає інгібування, наприклад, зниження загальної частоти епізодів прояву болю або діареї.

Термін "запобігання" болю або діареї охоплює недопущення появи болю або діареї.

Фраза "опіоїдний рецептор" означає <5-опіоїдний рецептор, κ -опіоїдний рецептор, μ -опіоїдний рецептор або рецептор ORL-1.

Фраза "ефективна кількість" при вживанні в зв'язку з 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидиновою сполукою означає таку кількість 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки, що є корисною для лікування або запобігання болю чи діареї у тварини або стимуляції функції опіоїдного рецептора в клітині.

Фраза "ефективна кількість" при вживанні в зв'язку з іншим терапевтичним засобом, означає кількість, необхідну для досягнення терапевтичного ефекту від такого терапевтичного засобу.

Коли перша група є "заміщеною однією чи кількома" другими групами, то один чи кілька атомів водню першої групи замінюється другою групою.

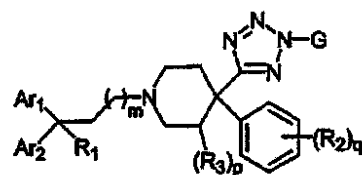
В одному з варіантів здійснення винаходу перша група заміщається другими групами, числом до трьох.

В іншому варіанті здійснення винаходу перша група заміщена однією або двома другими групами.

В іншому варіанті здійснення винаходу, перша група заміщена лише однією другою групою.

4.2 4-Тетразоліл-4-Фенілпіперидинові сполуки

Як зазначено вище, цей винахід охоплює 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки, що мають формулу (Ia):



(Ia)

та їх фармацевтично прийнятні солі, в яких, Ar, Ar₂, R₁-R₃, G, m, p і q є такими, як описано вище.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G являє собою -H.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G являє собою -L-(CH₂)_nCO₂R₄.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G являє собою -L-(CH₂)_nCO₂R₄ і L = -C(O)-.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G являє собою -L-(CH₂)_nCO₂R₄ і L = -SO₂- або -SO-.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G являє собою -L-(CH₂)_nCO₂R₄ і R₄ = H.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G являє собою -L-(CH₂)_nCO₂R₄ і R₄ = -C₁-C₁₀ алкіл.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G являє собою -L-(CH₂)_nCO₂R₄ і R₄ = -CH₂O(C₁-C₄ алкіл).

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G являє собою -L-(CH₂)_nCO₂R₄ і R₄ = -CH₂NH(C₁-C₄ алкіл) або -CH₂N(C₁-C₄ алкіл)₂.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G = -(C₁-C₅ алкіл-лен)COOR₄.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G = -CH₂-COOR₄.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G = -(CH₂)₂-COOR₄.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G = -(CH₂)₃-COOR₄.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G = -(CH₂)₄-COOR₄.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де G = -(CH₂)₅-COOR₄.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де Ar_1 являє собою циклогексил, і Ar_2 являє собою феніл.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$ і $p = 0$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$ і $q = 0$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$ і $m = 0$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$ і $m = 1$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, і Ar_1 та Ar_2 являють собою феніл.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$ і $q = 0$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$ і $m = 0$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$ і $m = 1$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, і Ar_1 та Ar_2 являють собою феніл.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ і $m = 0$.

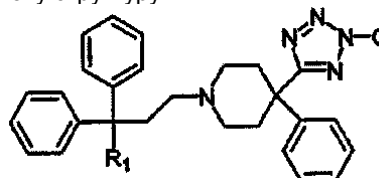
В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ і $m = 1$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, і Ar_1 та Ar_2 являють собою феніл.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, $m = 0$, і Ar_1 та Ar_2 являють собою феніл.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, $m = 1$, і Ar_1 та Ar_2 являють собою феніл.

Ілюстративні 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ia) мають таку структуру:



є фармацевтично прийнятними солями, де G і R_1 є такими:

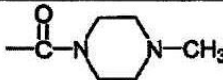

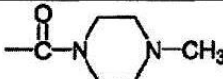
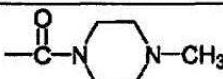
| Сполука №: | G: | R ₁ : |
|------------|--|------------------|
| AAA | -H | -H |
| AAB | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -H |
| AAC | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -H |
| AAD | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -H |
| AAE | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -H |
| AAF | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -H |
| AAG | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -H |
| AAH | -CH ₂ CO ₂ CH ₃ | -H |
| AAI | -CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -H |
| AAJ | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | -H |
| AAK | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -H |

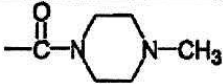

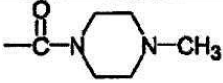

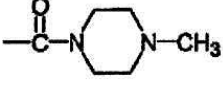
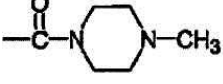
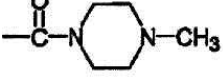
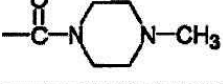
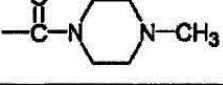
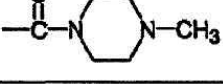
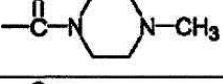
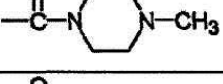
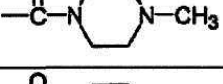
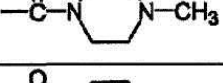
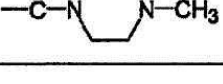
| | | |
|-----|---|----------------------------------|
| AAL | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| AAM | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -H |
| AAN | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| AAO | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -H |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | -H |
| AAS | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -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 | $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| 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 | -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 | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |

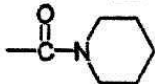
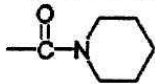
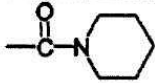
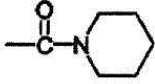
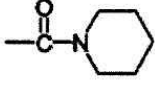
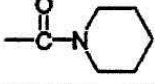
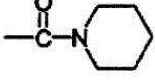
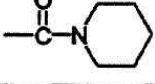
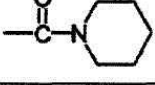
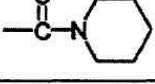
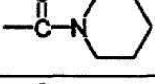
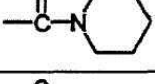
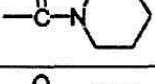
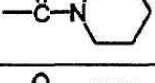
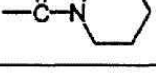
| | | |
|-----|--|---------------------------|
| ABP | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| ABQ | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| ABR | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| 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 | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{MHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |

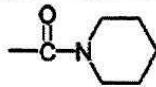
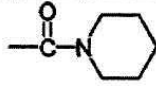
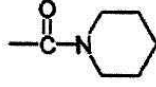
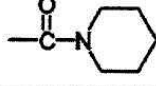
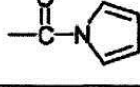
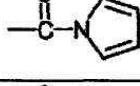
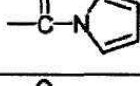
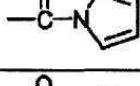
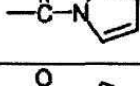
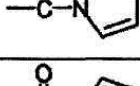
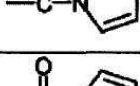
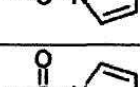
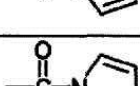
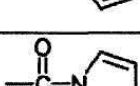
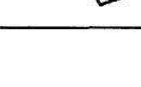
| | | |
|-----|--|------------------|
| ACT | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| ACU | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | -CHO |
| ACV | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CHO |
| ACW | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CHO |
| ACX | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$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

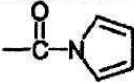
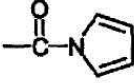
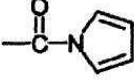
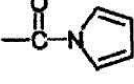
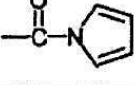
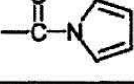
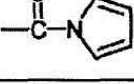
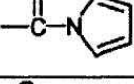
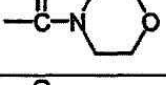
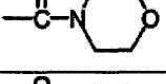
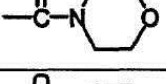
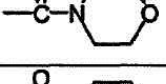
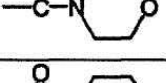
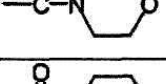
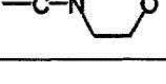
| | | |
|-----|--|---|
| ADX | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| ADY | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| ADZ | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| AEA | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| AEB | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| AEC | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| AED | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| AEE | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| AEF | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| AEH | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CH}_3$ |
| AEI | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CH}_3$ |
| AEJ | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| AEK | $-\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| 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 | $-\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFW | $-\text{H}$ |  |
| 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 | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |

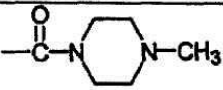
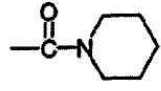
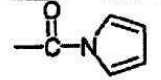
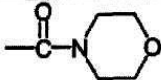
| | | |
|-----|---|---|
| AGA | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| AGB | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AGC | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGD | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGE | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ |  |
| AGO | $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ |  |

| | | |
|-----|--|---|
| AGP | -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 | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHD | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |

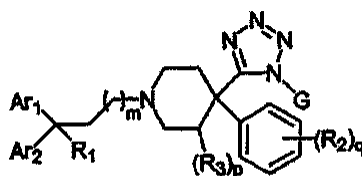
| | | |
|-----|--|---|
| AHE | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ |  |
| AHF | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AHG | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| AHH | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHI | $-\text{H}$ |  |
| AHJ | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AHO | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHP | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHQ | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHR | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHS | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |

| | | |
|-----|--|---|
| AHT | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHU | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHV | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHW | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-\text{H}$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AIH | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |

| | | |
|-----|---|----------------------------------|
| AII | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | |
| AIJ | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| AIK | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | |
| AIL | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| AIM | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | |
| AIN | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| AIO | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | |
| AIP | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| AIQ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CHO |
| AIY | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CN |
| AIZ | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CH ₃ |

| | | |
|-----|--------------------|---|
| AJA | $-(CH_2)_3NHSO_2H$ | $-C(O)NHCH_3$ |
| AJB | $-(CH_2)_3NHSO_2H$ | $-C(O)N(CH_3)_2$ |
| AJC | $-(CH_2)_3NHSO_2H$ |  |
| AJD | $-(CH_2)_3NHSO_2H$ |  |
| AJE | $-(CH_2)_3NHSO_2H$ |  |
| AJF | $-(CH_2)_3NHSO_2H$ |  |

Даний винахід далі охоплює сполуки, що мають формулу Ib.



(Ib)

та їх фармацевтично прийнятні солі, де Ar_1 , Ar_2 , R_1 - R_3 , G , m , p і q є такими, як зазначено вище.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де G являє собою H .

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -L(CH_2)_nC(O)OR_4$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -L(CH_2)_nC(O)OR_4$ і $L = -C(O)-$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -L(CH_2)_nC(O)OR_4$ і $L = -SO_2-$ або $-SO-$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -L(CH_2)_nC(O)OR_4$ і $R_4 = H$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -L(CH_2)_nC(O)OR_4$ і $R_4 = -C_1-C_{10}$ алкіл.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -L(CH_2)_nC(O)OR_4$ і $R_4 = -CH_2O(C_1-C_4)$ алкіл.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -L(CH_2)_nC(O)OR_4$ і $R_4 = -CH_2NH(C_1-C_4)$ алкіл або $-CH_2N(C_1-C_4)$ алкіл₂.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(C_1-C_5)$ алкілен R_5 .

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -CH_2-R_5$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(CH_2)_2-R_5$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(CH_2)_3-R_5$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(CH_2)_4-R_5$.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(CH_2)_5-R_5$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(C_1-C_5)$ алкілен $COOR_4$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -CH_2-COOR_4$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(CH_2)_2-COOR_4$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(CH_2)_3-COOR_4$.

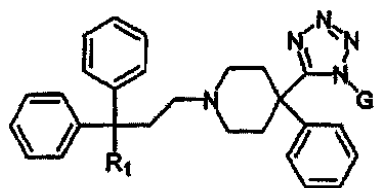
В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(CH_2)_4-COOR_4$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де $G = -(CH_2)_5-COOR_4$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) є такими сполуками, де G являє собою $-L(CH_2)_nR_5$ і $R_5 = -NHSO_2R_4$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули

Ілюстративні
фенілпіперидинові сполуки формули (Ib) мають
таку структуру:



і їх фармацевтично прийнятні солі, де G і R₁
такі:

| Сполука №: | 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 |

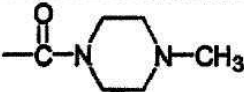
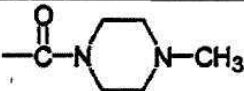

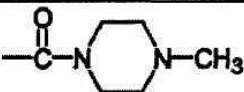

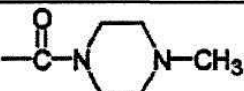
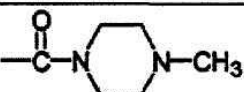
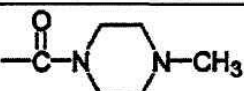
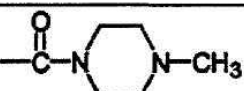
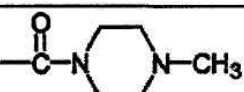
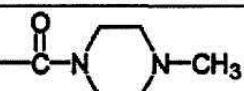
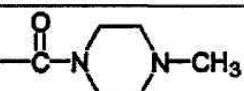

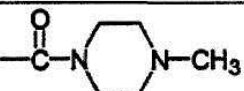
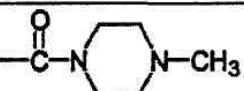
| | | |
|-----|--|----------------------------------|
| BAI | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAJ | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAK | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAL | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAM | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAN | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAO | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAP | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | -H |
| BAQ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -H |
| BAR | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | -H |
| BAS | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAT | -H | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BAU | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BAV | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BAW | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BAX | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BAY | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BAZ | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBA | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBB | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |

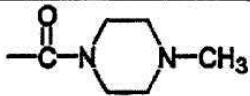


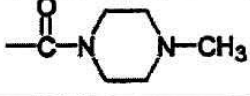
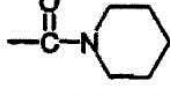
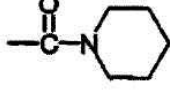
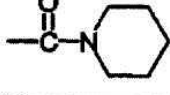
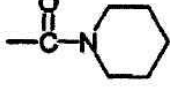
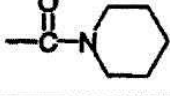
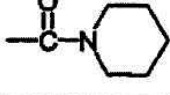
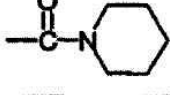
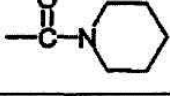
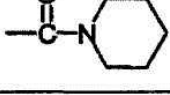
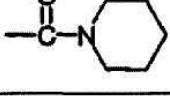
| | | |
|-----|--|----------------------------------|
| BBL | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBM | $-\text{H}$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBN | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBO | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| 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 | $-\text{H}$ | $-\text{CHO}$ |
| BCG | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CHO}$ |
| BCH | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CHO}$ |
| BCI | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |
| BCJ | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CHO}$ |
| BCK | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CHO}$ |
| BCL | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |
| BCM | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |
| BCN | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |

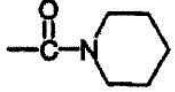
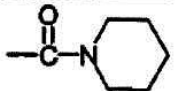
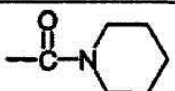
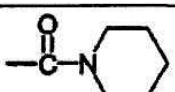
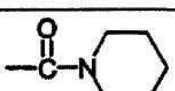
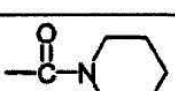
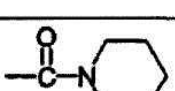
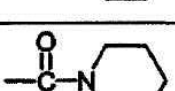
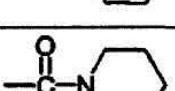
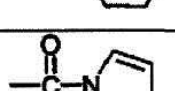
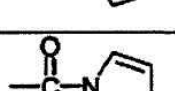
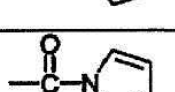
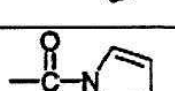
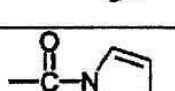
| | | |
|-----|--|------|
| BCO | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCP | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCQ | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCR | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCS | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -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 |

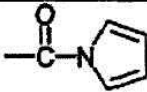
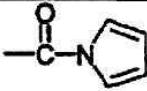
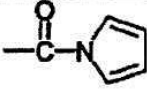
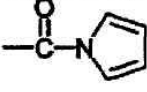
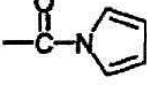
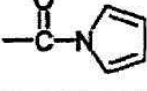
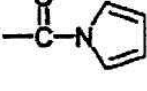
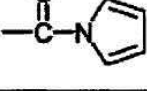
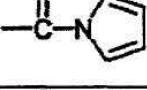
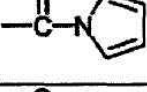
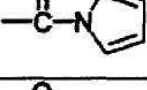
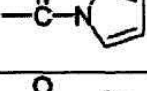
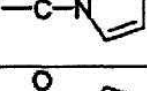
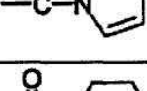
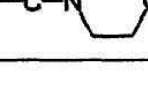
| | | |
|-----|--|---------------------------|
| BDR | -H | -CH ₃ |
| BDS | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -CH ₃ |
| BDT | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CH ₃ |
| BDU | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BDV | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -CH ₃ |
| BDW | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CH ₃ |
| BDX | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BDY | -CH ₂ CO ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BDZ | -CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BEA | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BEB | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BEC | -(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BED | -(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BEE | -(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BEF | -(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BEG | -CH ₂ SO ₂ NH ₂ | -CH ₃ |
| BEH | -CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂ | -CH ₃ |
| BEI | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H | -CH ₃ |
| BEJ | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BEK | -H | -C(O)NH(CH ₃) |
| BEL | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -C(O)NH(CH ₃) |
| BEM | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -C(O)NH(CH ₃) |
| BEN | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -C(O)NH(CH ₃) |
| BEO | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -C(O)NH(CH ₃) |
| BEP | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -C(O)NH(CH ₃) |
| BEQ | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -C(O)NH(CH ₃) |
| BER | -CH ₂ CO ₂ CH ₃ | -C(O)NH(CH ₃) |
| BES | -CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -C(O)NH(CH ₃) |
| BET | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | -C(O)NH(CH ₃) |

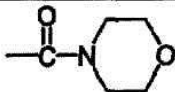
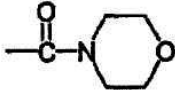
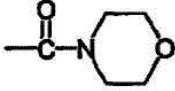
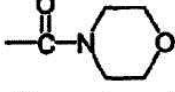
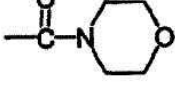
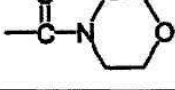
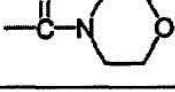
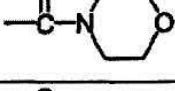
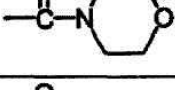
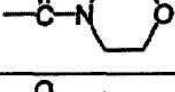
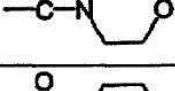
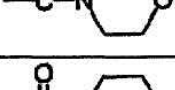

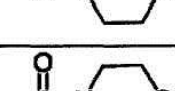
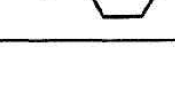
| | | |
|-----|--|--|
| BEU | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BEV | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BEW | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |

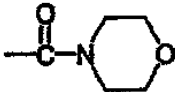
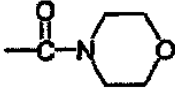
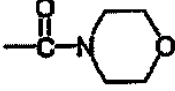
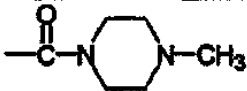
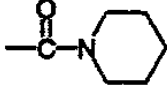
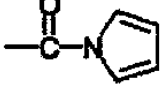
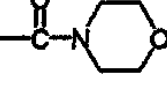
| | | |
|-----|--|--|
| BFW | -H |  |
| BFX | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| BFY | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BFZ | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGA | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| BGB | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ |  |
| BGO | $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGP | $-\text{H}$ |  |
| BGQ | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| BGR | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BGS | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGW | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGX | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGY | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |

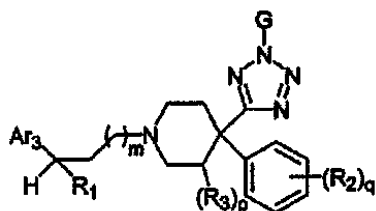
| | | |
|-----|--|---|
| BGZ | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHA | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHB | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHC | $-(\text{CH}_2)_1\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHD | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{C H}_3$ |  |
| BHI | $-\text{H}$ |  |
| 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 | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHM | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |

| | | |
|-----|--|---|
| BHN | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BHO | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHP | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHQ | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHR | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHS | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHT | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHU | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHV | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-\text{H}$ |  |

| | | |
|-----|--|---|
| 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 | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |

Даний винахід також охоплює сполуки, що мають формулу (Ic):



(Ic)

та їх фармацевтично прийнятні солі, де Ar_3 , R_1 - R_3 , G , m , p і q такі, як визначено вище.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де G являє собою H .

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $\text{G} = -\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $\text{G} = -\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$ і $\text{L} = -\text{C}(\text{O})-$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $\text{G} = -\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$ і $\text{L} = -\text{SO}_2-$ або $-\text{SO}-$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $G = H$ і Ar_3 являє собою феніл.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$ і $q = 0$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$ і $m = 0$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$ і $m = 1$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$ і Ar_3 являє собою феніл.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ і $m = 0$.

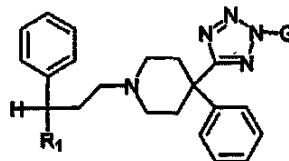
В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули

(Ic) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ і $m = 1$.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, $q = 0$ і Ar_3 являє собою феніл.

В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) є такими сполуками, де $G = H$, $p = 0$, $q = 0$, $m = 0$ і Ar_3 являє собою феніл.

Ілюстративні 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули (Ic) мають таку структуру:



де G і R_1 такі:

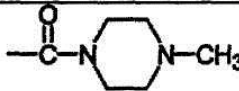
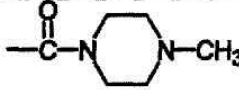
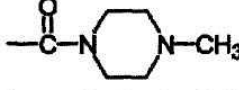
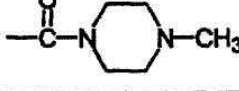
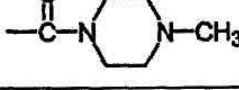
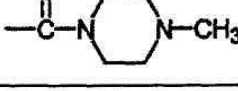
| Сполука №: | G: | R ₁ : |
|------------|--|------------------|
| CAA | -H | -H |
| CAB | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -H |
| CAC | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -H |
| CAD | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -H |
| CAE | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -H |
| CAF | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -H |
| CAG | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -H |
| CAH | -CH ₂ CO ₂ CH ₃ | -H |
| CAI | -CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -H |
| CAJ | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | -H |
| CAK | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -H |
| CAL | -(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃ | -H |
| CAM | -(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -H |
| CAN | -(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃ | -H |
| CAO | -(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -H |
| CAP | -CH ₂ SO ₂ NH ₂ | -H |
| CAQ | -CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂ | -H |
| CAR | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H | -H |
| CAS | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -H |

| | | |
|-----|--|----------------------------------|
| CAT | -H | -C(O)NH ₂ |
| CAU | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -C(O)NH ₂ |
| CAV | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -C(O)NH ₂ |
| CAW | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CAX | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -C(O)NH ₂ |
| CAY | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -C(O)NH ₂ |
| CAZ | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBA | -CH ₂ CO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBB | -CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBC | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBD | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBE | -(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBF | -(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBG | -(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBH | -(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBI | -CH ₂ SO ₂ NH ₂ | -C(O)NH ₂ |
| CBJ | -CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂ | -C(O)NH ₂ |
| CBK | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H | -C(O)NH ₂ |
| CBL | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| CBM | -H | -CO ₂ CH ₃ |
| CBN | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -CO ₂ CH ₃ |
| CBO | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CO ₂ CH ₃ |
| CBP | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CO ₂ CH ₃ |
| CBQ | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -CO ₂ CH ₃ |
| CBR | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CO ₂ CH ₃ |
| CBS | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CO ₂ CH ₃ |
| CBT | -CH ₂ CO ₂ CH ₃ | -CO ₂ CH ₃ |
| CBU | -CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CO ₂ CH ₃ |
| CBV | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | -CO ₂ CH ₃ |

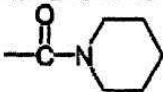
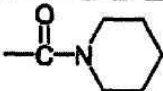
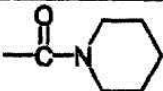
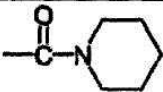
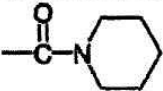
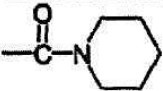
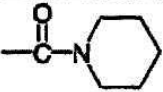
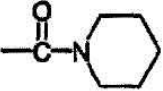
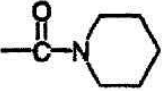
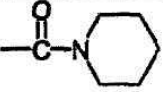
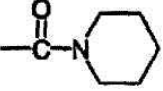
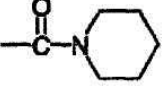
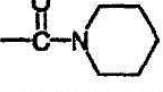
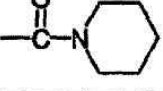
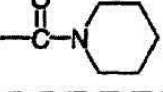
| | | |
|-----|--|---------------------------|
| CBW | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| CBX | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| CBY | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |
| CCT | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |
| CCU | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{CHO}$ |
| CCV | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CHO}$ |
| CCW | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CHO}$ |
| CCX | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |
| CCY | $-\text{H}$ | $-\text{CN}$ |

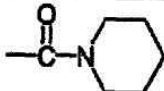
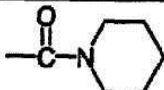
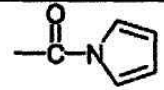
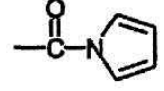
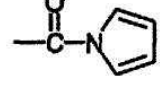
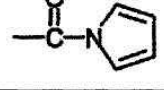
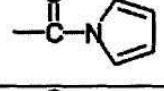
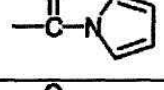
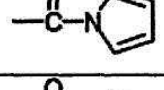
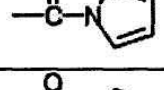
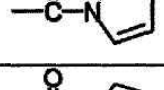
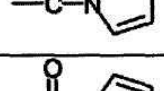

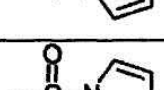
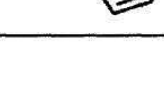
| | | |
|-----|--|------------------|
| CCZ | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | -CN |
| CDA | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CN |
| CDB | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| CDC | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | -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 |
| CDW | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CH ₃ |
| CDX | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CH ₃ |
| CDY | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CH ₃ |
| CDZ | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CH ₃ |
| CEA | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CH ₃ |
| CEB | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CH ₃ |

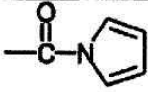
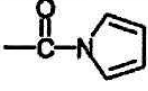
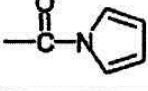
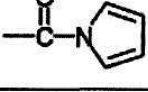
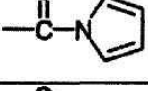
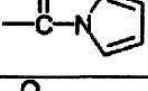
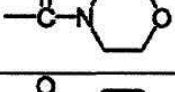
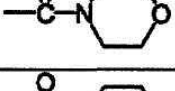
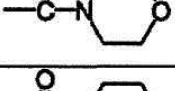
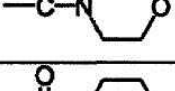
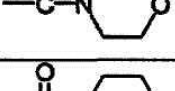
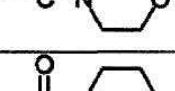
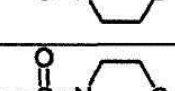
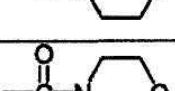
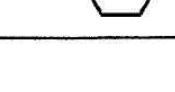
| | | |
|-----|--|--|
| CEC | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| CED | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| CEE | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| CEF | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| 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 | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{KH}(\text{CH}_3)$ |
| 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 | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| 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 | $-\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| CFE | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |

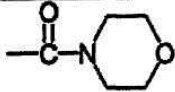
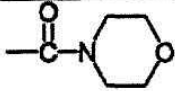
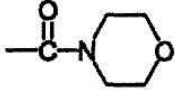
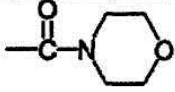
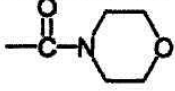
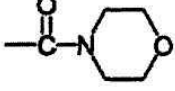
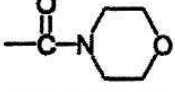
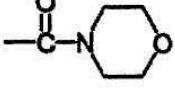
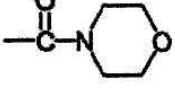
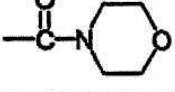
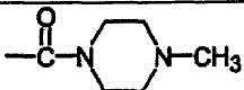
| | | |
|-----|--|--|
| CFF | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| CFG | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| CFH | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| 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 | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| CPU | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| 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 | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| 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 | $-\text{H}$ | |
| 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 | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |

| | | |
|-----|--|---|
| 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 | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| GHZ | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| CIA | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| CIB | $-\text{H}$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| CIX | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CHO}$ |
| CIY | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CN}$ |
| CIZ | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CH}_3$ |
| CJA | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ |
| CJB | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| CJC | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |

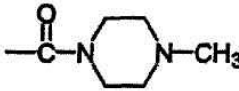

| Сполука №: | G: | R ₁ : |
|------------|--|------------------|
| DAA | -H | -H |
| DAB | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -H |
| DAC | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -H |
| DAD | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -H |
| DAE | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -H |
| DAF | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -H |
| DAG | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -H |
| 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 |




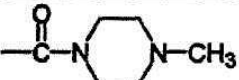
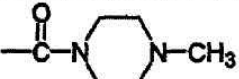
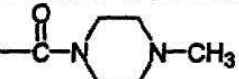


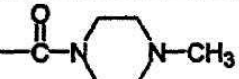
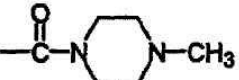



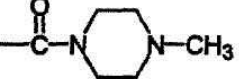
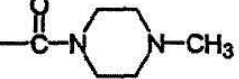
| | | |
|-----|--|----------------------------------|
| DAM | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -H |
| DAN | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| DAO | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -H |
| DAP | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | -H |
| DAQ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -H |
| DAR | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | -H |
| DAS | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| DAT | -H | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DAU | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DAV | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DAW | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DAX | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DAY | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DAZ | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBA | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{KH}_2$ |
| DBB | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBC | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBD | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBE | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBF | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBG | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBH | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBI | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBJ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBK | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBL | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| DBM | -H | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBN | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBO | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |

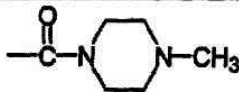
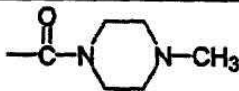
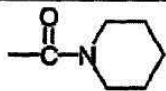
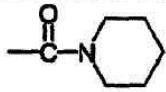
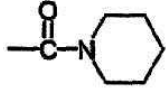
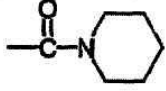
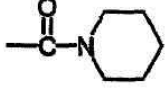
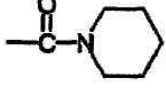
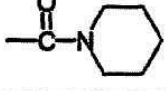
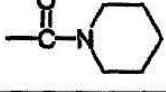
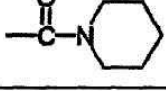
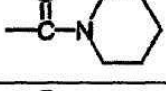
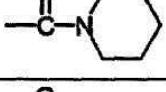
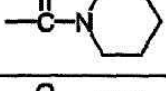
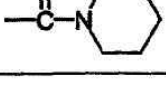
| | | |
|-----|--|---------------------------|
| DBP | $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBQ | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBR | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBS | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBT | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBU | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBV | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBW | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBX | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBY | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DBZ | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DCA | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DCB | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DCC | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DCD | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DCE | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| DCF | $-\text{H}$ | $-\text{CHO}$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |

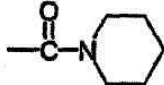
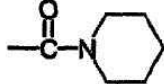
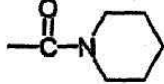
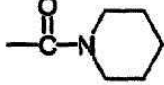
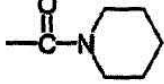
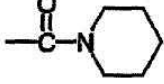
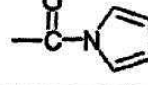
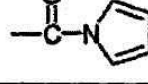
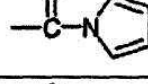
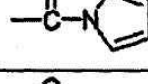
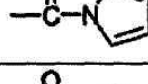
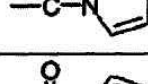
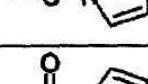
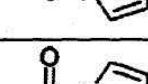
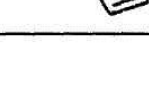
| | | |
|-----|--|------------------|
| DCS | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| DCT | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| DCU | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | -CHO |
| DCV | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CHO |
| DCW | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CHO |
| DCX | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| DCY | -H | -CN |
| DCZ | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NE}_2$ | -CN |
| DDA | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CN |
| DDB | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| DDC | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | -CN |
| DDD | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CN |
| DDE | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| DDF | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| DDG | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| DDH | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| DDI | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| DDJ | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| 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 |
| DON | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | -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 | -CH ₃ |
| DDS | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | -CH ₃ |
| DDT | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CH ₃ |
| DDU | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CH ₃ |

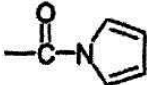
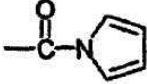
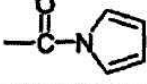
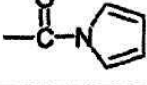
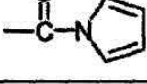
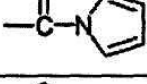
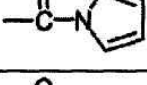
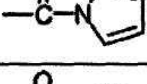
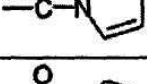
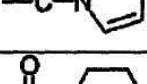

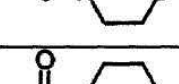
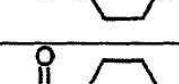
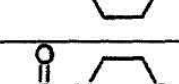
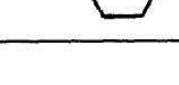
| | | |
|-----|---|---|
| DDV | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CH}_3$ |
| DDW | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CH}_3$ |
| DDX | $-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| DDY | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CH}_3$ |
| 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 | $-\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| 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 | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DEO | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DEP | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DEQ | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DER | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DES | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DET | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DEU | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DEV | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DEW | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DEX | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |

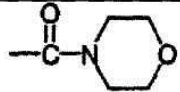
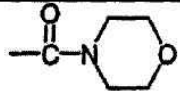
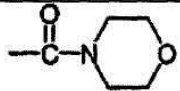
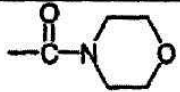
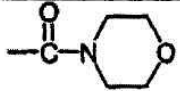
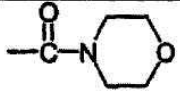
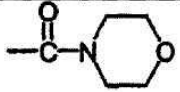
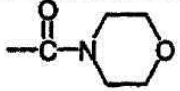
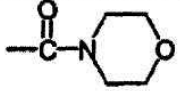
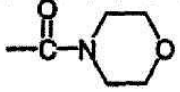
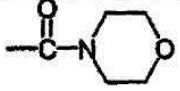
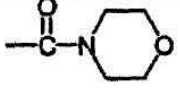
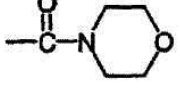
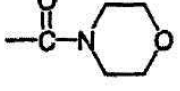
| | | |
|-----|--|--|
| DEY | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DEZ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DFA | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DFB | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DFC | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| DFD | $-\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFE | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFF | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFG | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFH | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFI | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFJ | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFK | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFL | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFM | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFN | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFO | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFP | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFQ | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| DFR | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| 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 | $-\text{H}$ |  |
| DFX | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |

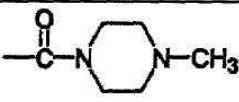
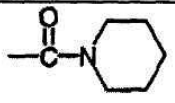
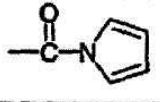
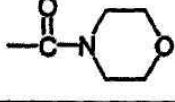
| | | |
|-----|--|--|
| DFY | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| DFZ | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| DGA | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| DGB | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| DGC | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| DGD | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| DGE | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| DGF | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |

| | | |
|-----|--|---|
| 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 | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-\text{H}$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| DIH | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| DII | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| DIJ | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| DIK | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| DIL | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| DIM | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| DIN | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| DIO | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| DIP | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |

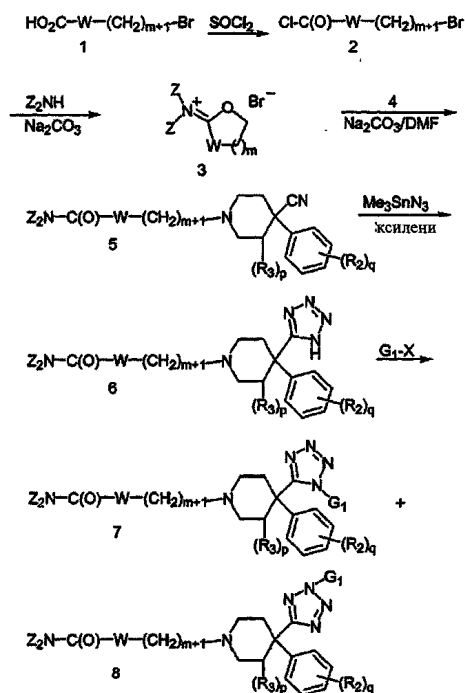
4.3 Способи одержання 4-тетразоліл 4-Фенілпиперидинових сполук

4-Тетразоліл-4-фенілпиперидинові сполуки цього винаходу можуть бути отримані шляхом звичайного органічного синтезу з використанням таких ілюстративних способів:

На схемі 1 показані способи одержання 4-Тетразоліл-4-фенілпиперидинових сполук, де R_1 є $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}_2$, де кожен Z є $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкільною групою або обидві Z -групи й атом азоту, до якого вони приєднані, разом утворюють N -(4- R_4)- N' -1-пиперазиніл, азиридил, азетирил, піролідил, пиперидил, гомопиперидил, піролідил або морфолініл. Бромзаміщені кислоти 1 перетворюють на бромисті хлориди 2 за допомогою тіонілхлориду [J.S. Pizey, Synthetic Reactions 2:65 (1974)]. Бромисті хлориди 2 вступають у реакцію з $Z_2\text{NH}$, необов'язково, у присутності основи, такої як Na_2CO_3 , із отриманням реакційноздатних проміжних сполук 3, які обробляють 4-ціано-4-фенілпиперидинами 4 (схема 10) із отриманням ціанофенілових сполук 5. Сполуки ціанофенілу 5 обробляють Me_3SnN_3 або Me_3SiN_3 і оксидом олова [S. J. Wittenberg та ін., J. Org. Chem. 58:4134-4141 (1993)] із отриманням 4-Тетразоліл-4-фенілпиперидинових сполук 6, в яких R_1 являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}_2$ і G являє собою $-\text{H}$. Сполуки 6 вступають у реакцію з $G_1\text{-X}$, де G_1 є всіма G , визначеними вище, за винятком водню, і X є групою, що відходить, такою як галоген, трифторметан сульфат, метансульфонат або толуолсульфонат, із отриманням суміші 4-тетразоліл-4-фенілпиперидинових сполук 7 і 8. Сполуки 7 і 8 можуть розділятися за допомогою звичайних засо-

бів, таких як хроматографія на силікагелі, високо-ефективна рідинна хроматографія або перекристалізація. Сполуки формули $G_1\text{-X}$ можна одержати комерційним шляхом або приготувати у звичайні способи органічного синтезу.

Схема 1

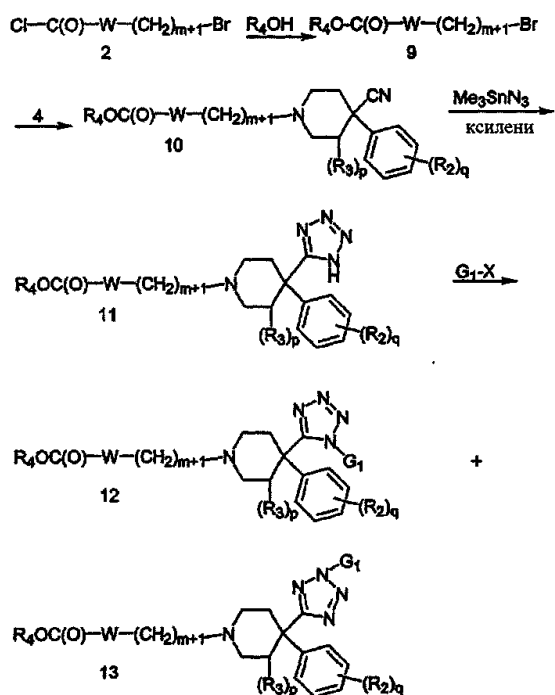


m, p, q, R₂ і R₃ такі, як визначено вище, і -W- є -C(Ar₁)(Ar₂)- або -C(H)(Ar₃)-.

На схемі 2 показані способи одержання 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, де R₁ являє собою -CO₂R₄. Бромісти хлориди 2 (схема 1) вступають у реакцію з R₄OH, необов'язково, у присутності основи, такої як піридин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін або основа Хьюніга, із отриманням бромзаміщених складних ефірів 9. Бромзаміщені складні ефіри 9 вступають у реакцію з 4-ціано-4-фенілпіперидинами 4 (схема 10) із одержанням сполук ціанофенілу 10, які обробляють Me₃SnN₃ або Me₃SiN₃ і оксидом олова [S. J. Wittenberg та ін., J. Org. Chem. 58:4139-4141 (1993)] із отриманням 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 11, де R₁ являє собою R₄OC(O)- і G є -H.

Сполуки 11 вступають у реакцію з G₁X, де G₁ і X є такими, як визначено вище, із отриманням суміші 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 12 і 13. Сполуки 12 і 13 можна розділити за допомогою звичайних засобів, описаних вище.

Схема 2

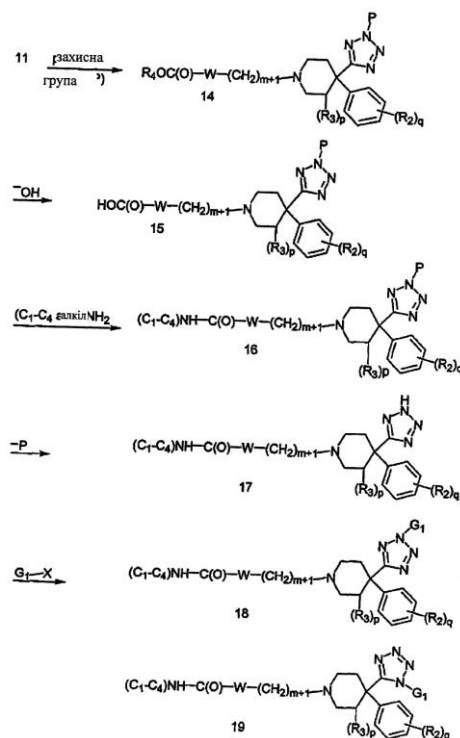


m, p, q, R₂ і R₃ такі, як визначено вище, і -W- являє собою -C(Ar₁)(Ar₂)- або -C(H)(Ar₃)-.

На схемі 3 показані способи одержання 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, де R₁ являє собою -C(O)NH(C₁-C₄ алкіл). Сполуки 11 (схема 2) захищені стійкою до основи захисною групою, такою як мезитіленсульфонамід; циклогексилкарбамат; 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретилкарбамат; N-(1-етокси)етильна група; або аналогічною захисною групою [Див. T.W. Greene й ін., Protective Groups in Organic Synthesis 615-631 (1999)] із отриманням захищених сполук 14. Сполуки 14 піддають гідролізу, використовуючи гідроксидну основу, необов'язково, у присутності метанолу, із отриманням після обробки кислот 15,

які амідують за допомогою (C₁-C₄)NH₂ із одержання захищених сполук 16. Зі сполук 16 знімають захист сильною кислотою (Greene на 615-631) із одержанням 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 17, де R₁ являє собою -C(O)NH(C₁-C₄ алкіл) і G є -H. Сполуки 17 вступають у реакцію з G₁-X, де G₁ і X такі, як визначено вище, із одержанням суміші 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 18 і 19. Сполуки 18 і 19 можна розділити за допомогою звичайних засобів, описаних вище.

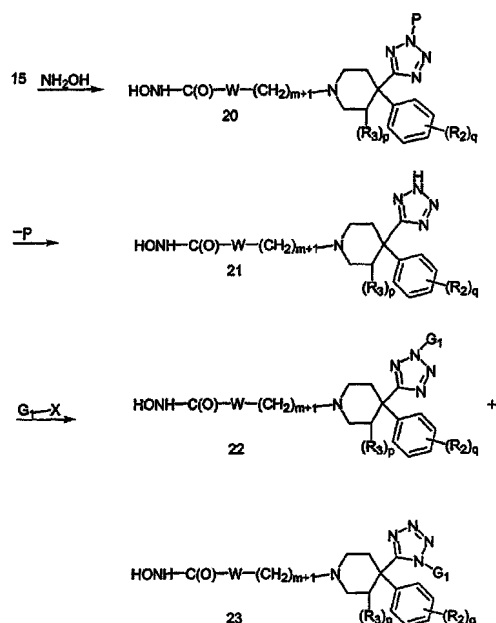
Схема 3



m, p, q, R₂ і R₃ такі, як визначено вище, і -W- являє собою -C(Ar₁)(Ar₂)- або -C(H)(Ar₃)-.

На схемі 4 показані способи одержання 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, де R₁ являє собою -C(O)NHOH. Кислоти 15 (схема 3) обробляють NH₂OH із одержанням захищених сполук 20, з яких усувають захисні групи, використовуючи сильну кислоту (Greene на 615-631), із одержанням 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 21, де R₁ являє собою -C(O)NHOH і G є -H. Сполуки 21 вступають у реакцію з G₁-X, де G₁ і X такі, як визначено вище, із отриманням суміші 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 22 і 23. Сполуки 22 і 23 можна розділити за допомогою звичайних засобів, описаних вище.

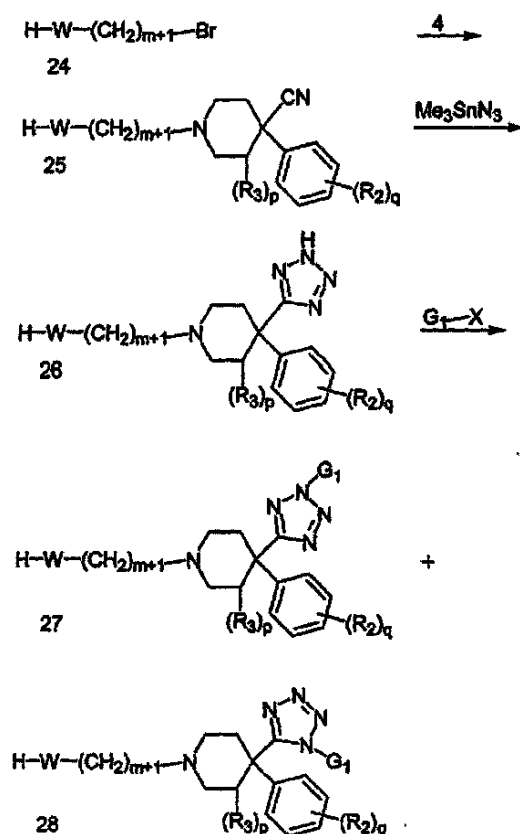
Схема 4



m, p, q, R₂ і R₃ такі, як визначено вище, і -W- являє собою -C(Ar₁)(Ar₂)- або -C(H)(Ar₃)-.

На схемі 5 показані способи одержання 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, де R₁ є -H. Броміди 24 обробляють 4-ціано-4-фенілпіперидинами 4 із одержанням проміжних сполук ціанофенілу 25, що вступають у реакцію з Me₃SnN₃ або Me₃SiN₃ і оксидом олова [S. J. Wittenberg та ін., J. Org. Chem. 58:4139-4141(1993)] із одержанням 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 26, де R₁ і -G є -H. Сполуки 26 вступають у реакцію з G₁-X, де G₁ і X такі, як визначено вище, із отриманням суміші 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 27 і 28. Сполуки 27 і 28 можна розділити за допомогою звичайних засобів, описаних вище.

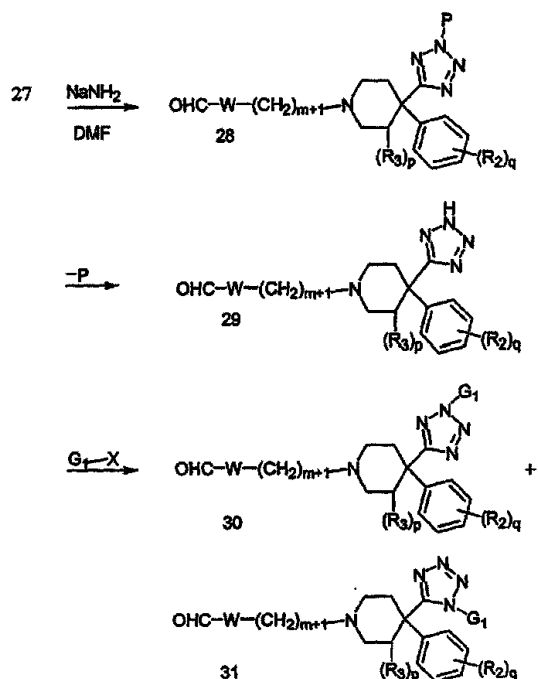
Схема 5



m, p, q, R₂ і R₃ такі, як визначено вище, і -W- являє собою -C(Ar₁)(Ar₂)- або -C(H)(Ar₃)-.

На схемі 6 показані способи одержання 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, де R₁ є -CHO. 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки 27 (схема 5) обробляють сильною основою, такою як NaNH₂, та реакцію гасять диметилформамідом [див. U.T. Mueller-Westerhoff та ін., Synlett 975 (1994)] із одержанням після обробки захищених альдегідів 28. З захищених альдегідів 28 знімають захист (Greene на 615-631) й отримують 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки 29, де R₁ - являє собою -CHO і -G є -H. Сполуки 29 вступають у реакцію з G₁-X, де G₁ і X такі, як визначено вище, із утворенням суміші 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 30 і 31, які можна розділити за допомогою звичайних засобів, описаних вище.

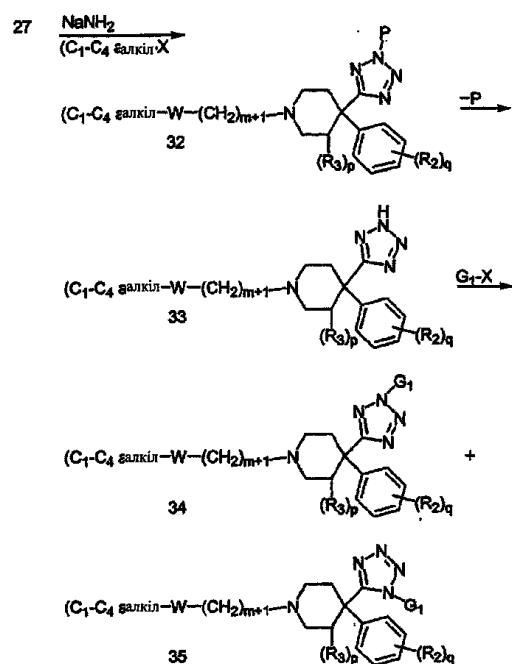
Схема 6



m, p, q, R₂ і R₃ такі, як визначено вище, і -W- являє собою -C(Ar₁)(Ar₂)- або -C(H)(Ar₃)-.

На схемі 7 показані способи одержання 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, де R₁ являє собою -(C₁-C₄ алкіл). Сполуки 27 (схема 5) обробляють сильною основою, такою як NaNH₂, реакцію гасять (C₁-C₄ алкіл)-X, де X такий, як визначено вище, із отриманням захищених сполук 32. Зі сполук 32 знімають захисні (Greene на 615-631) із отриманням 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 33, де R₁ являє собою -(C₁-C₄ алкіл) і G є H. Сполуки 33 вступають у реакцію з G₁-X, де G₁ і X такі, як визначено вище, із утворенням суміші 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 34 і 35, які можна розділити за допомогою звичайних засобів, описаних вище.

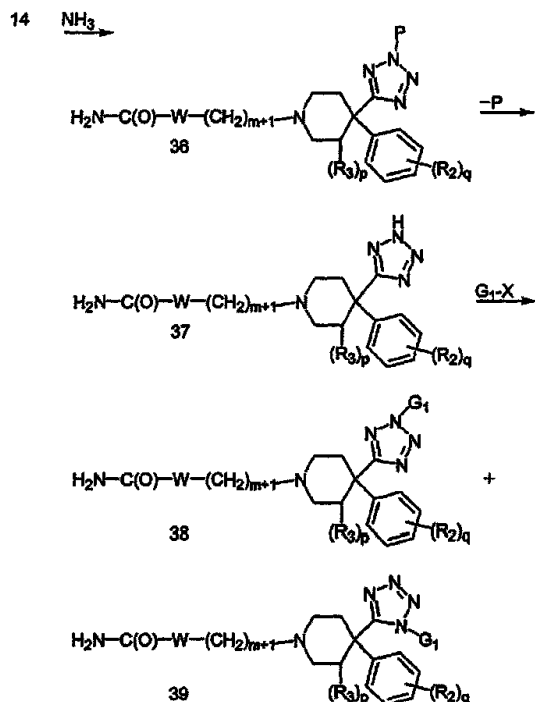
Схема 7



m, p, q, R₂ і R₃ такі, як визначено вище, і -W- являє собою -C(Ar₁)(Ar₂)- або -C(H)(Ar₃)-.

На схемі 8 показані способи одержання 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, де R₁ являє собою -C(O)NH₂. Захищені складні ефіри 14 (схема 3) обробляють NH₃ [Див. M.B. Smoth та ін., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 510-511 (2001)] із отриманням захищених амідів 36, з яких знімають захисні групи (Greene на 615-631) із утворенням 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 37, де R₁ являє собою -C(O)NH₂ і -G є -H. Сполуки 37 вступають у реакцію з G₁-X, де G₁ і X такі, як визначено вище, із утворенням суміші 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 38 і 39, які можна розділити за допомогою звичайних засобів, описаних вище.

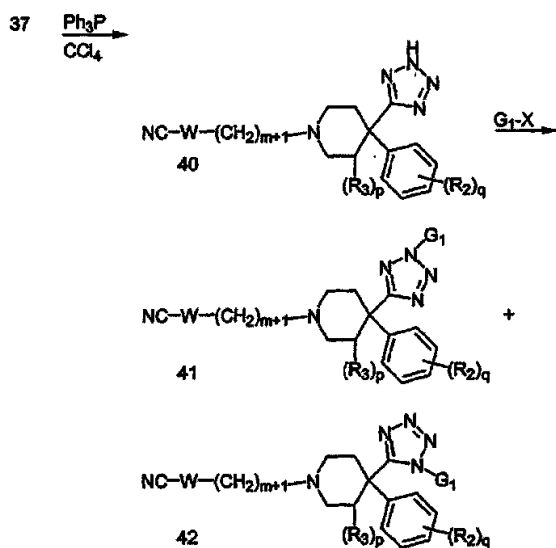
Схема 8



m, p, q, i R₂ та R₃ такі, як визначено вище, i -W- являє собою -C(Ar₁)(Ar₂)- або -C(H)(Ar₃)-.

На схемі 9 показані способи одержання 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, де R₁ являє собою -CN. 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки 37 (схема 8) обробляють Ph₃P і CCl₄ [WJ. Rogers, Synthesis 41 (1997)] із отриманням 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 40, де R₁ являє собою -CN і G є -H. Сполуки 40 вступають у реакцію з G₁-X, де G₁ і X такі, як визначено вище із утворенням суміші 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук 41 і 42, які можна розділити за допомогою звичайних засобів, описаних вище.

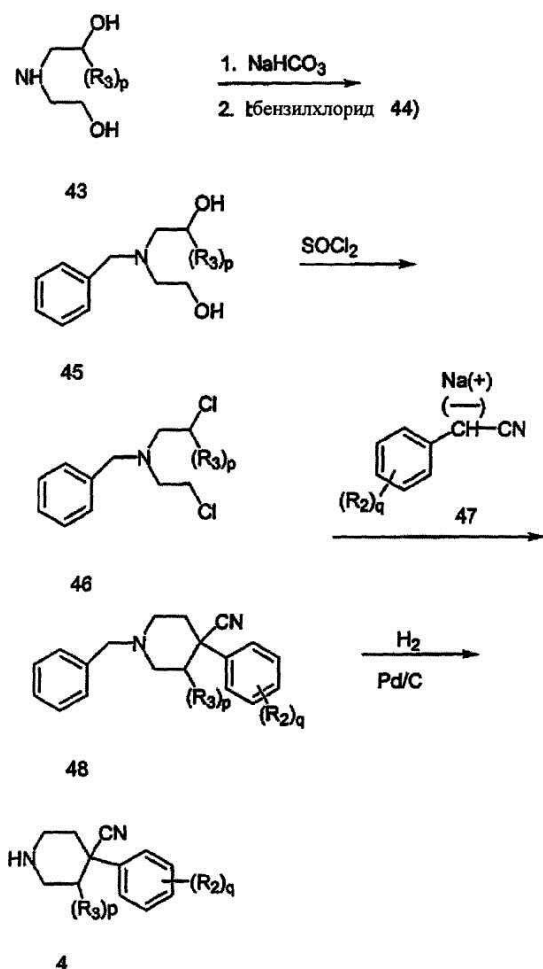
Схема 9



m, p, q, i R₂ та R₃ такі, як визначено вище, i -W- являє собою -C(Ar₁)(Ar₂)- або -C(H)(Ar₃)-.

На схемі 10 показані способи одержання 4-ціано-4-фенілпіперидинів 4. (R₃)_p-заміщені аміндіоли 43 N-алкілюють за допомогою бензилхлориду 44 у NaHCO₃/H₂O із одержанням N-бензилдіолів 45, які хлорують, використовуючи SOCl₂, для отримання дихлоридів 46. Дихлориди 46 конденсують депротонованими (NaNH₂ у толуолі) бензилціанідами 47 із отриманням бензилових сполук 48, які дебензилують за допомогою H₂ і Pd/C (95% EtOH) із одержанням 4-ціано-4-фенілпіперидинів 4.

Схема 10



Деякі 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть мати центри асиметрії і, внаслідок цього, існувати в різних енантімерних та діастереоізомерних формах. 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинова сполука може мати форму оптичного ізомеру або діастереоізомеру. Відповідно, винахід охоплює 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки та їх застосування, як описано тут, у формі їх окремих оптичних ізомерів, діастереоізомерів та їх сумішей, включаючи рацемічну суміш.

Крім цього, певні 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть існувати як таутомери. Наприклад, у разі $G = \text{H}$, деякі 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули I (a) і формули I (b) (наприклад, структури AAT і BAT), та певні 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки формули I (c) і формули I (d) (наприклад, структури CAT і DAT), є таутомерами одна одної. Наведений тут опис кожної структури має на меті охопити всі таутомери цих сполук, при цьому має на увазі, що кожен з них входить до обсягу даного винаходу, незалежно від того, чи було його розкрито конкретно, чи ні, та незалежно від того, чи є описаний тут додатковим відносно будь-якого

іншого таутомера. Відповідно, цей винахід також охоплює 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки та їх використання у вигляді їх окремих таутомерів.

Крім того, один чи більше атомів водню, вуглецю або інших атомів 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки можуть бути заміщені ізотопом водню, вуглецю або ізотопами інших атомів. Такі сполуки, які входять до обсягу даного винаходу, можуть використовуватись в якості дослідницьких та діагностичних інструментів у фармакокінетичних дослідженнях обміну речовин і в аналізах зв'язування.

4.4 Терапевтичне використання 4-Тетразоліл-4-Фенілпіперидинових сполук

Відповідно до цього винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки вводять тварині, в одному варіанті здійснення винаходу - ссавцю, в іншому варіанті здійснення винаходу - людині, для лікування або запобігання болю. 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть застосовуватися для лікування або запобігання гострому або хронічному болю. Наприклад, 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть застосовуватися (без обмеження переліку названим) для лікування або запобігання болю при ракових захворюваннях, центральному болю, болю при пологах, болю при інфаркті міокарда, болю в підшлунковій залозі, колікам, післяопераційному болю, головному болю, м'язовому болю та болю, пов'язаному з інтенсивною терапією.

4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки також можуть використовуватись для інгібування, запобігання або лікування болю, пов'язаного з запаленням або запальним захворюванням у тварини. Біль, що має інгібуватись, лікуватись, або якому слід запобігти, може бути пов'язаним із запаленням, пов'язаним із запальним захворюванням, що може виникати за наявності запалення тканини тіла і може бути місцевою запальною реакцією і/або системним запаленням. Наприклад, 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть застосовуватися для інгібування, лікування або запобігання болю, пов'язаному з такими запальними захворюваннями, як (без обмеження загального переліку названим): відторгнення органотрансплантата; травма реоксигенації внаслідок трансплантації органа [див. Grupp та ін. J. Mol. Cell Cardiol. 31:297 303 (1999)], включаючи, але не обмежуючи перелік названим, трансплантацією серця, легені, печінки або нирки; хронічні запальні захворювання суглобів, включаючи артрит, ревматоїдний артрит, остеоартрит і захворювання кісток, пов'язані з підвищеною резорбцією кістки; запальні захворювання кишечника, такі як ілеїт, виразковий коліт, хронічна пептична виразка нижньої третини стравоходу і хвороба Крона; запальні захворювання легень, такі як астма, синдром розладу дихання у дорослих і хронічна непрохідність дихальних шляхів; запальні захворювання ока, включаючи, дистрофію роговиці, трахому, онхоцеркоз, увеїт, симпатична офтальмія і ендоефтальміт; хронічні запальні захворювання ясен, включаючи гінгівіт і періодонтит; туберкульоз; лепра; запальні захворювання нирок, включаючи уремичні ускладнення,

гломерулонефрит і нефроз; запальні захворювання шкіри, включаючи склеродерматит, псоріаз і екзему; запальні захворювання центральної нервової системи, включаючи хронічні демієлінізуючі захворювання нервової системи, розсіяний (множинний) склероз, пов'язане зі СНІДом нейродегенеративне захворювання і хворобу Альцгеймера, інфекційний менінгіт, енцефаломієліт, хворобу Паркінсона, захворювання Хантингтона, бічний аміотрофічний склероз і вірусний або аутоімунний енцефаліт; аутоімунні захворювання, включаючи цукровий діабет 1-го і 11-го типів; діабетичні ускладнення, включаючи, але не обмежуючи перелік названим, діабетичну катаракту, глаукому, дегенерацію сітківки, нефропатію (таку як мікроальбумінурія і прогресуюча діабетична нефропатія), поліневропатію, мононевропатію, невропатію вегетативної нервової системи, гангрену стопи, атеросклеротичне захворювання коронарної артерії, захворювання периферичних артерій, неклеточну гіперглікемічну гіперосмолярну кому, виразки стопи, хвороби суглобів і ускладнення на шкірі або слизовій оболонці (такі як інфекція, пляма на гомілці, кандидозна інфекція або некробіоз *lipoidica diabetorum*); імунокомплексний васкуліт, системний еритематозний вовчак (SLE); запальні захворювання серця, такі як кардіоміопатія, гіперхолестеринемія, викликана ішемічною хворобою серця, й атеросклероз; так само як і численні інші захворювання, що можуть мати значні запальні компоненти, включаючи прееклампсію, хронічну недостатність печінки, травму головного і спинного мозку та рак. 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть також використовуватись для інгібування, лікування або запобігання болю, пов'язаному з запальним захворюванням, що може бути, наприклад, соматичним запаленням тіла, прикладом якого можуть служити грам-позитивний або грам-негативний шок, геморагічний або анафілактичний шок, або шок, викликаний хіміотерапією ракової пухлини у відповідь на протизапальні цитокіни, наприклад, шок, пов'язаний із протизапальними цитокінами. Такий шок може бути індукований, наприклад, хіміотерапевтичним засобом, що вводиться з метою лікування раку.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки вводять в організм тварини, в одному варіанті здійснення винаходу - в організм ссавця, в іншому варіанті здійснення винаходу - в організм людини, для лікування або запобігання діареї. 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть застосовуватись для лікування або запобігання гострій або хронічній діареї. Наприклад, 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть використовуватись (без обмеження загального переліку названим) для лікування або запобігання гострій діареї, викликаній вірусом, таким як (без обмеження загального переліку названим) Норуолк-вірус, Норуолк-подібний вірусом, ротавірус і цитомегаловірус: протозоами, такими як (без обмеження загального переліку названим) *Girardia lamblia*, криптоспоридія і *Entamoeba histolytica*; і бактеріями, включаючи (без обмеження загального переліку названим) *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium*

perfringens, ентеротоксигенні *E. coli*, *Vibrio cholera* (вібріони холери), ентерогеморагічні *E. coli* O157:H5, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, ентеропатогенні *E. coli*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia*, *Nisseria gonorrhoeae* і *Listeria monocytogenes*. Наприклад, 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть використовуватись для лікування або запобігання хронічній діареї, що класифікується як (без обмеження загального переліку названим) осмотична діарея, секреторна діарея або діарея, викликана запальним станом, синдромом мальабсорбції (зниженого усмоктування), порушенням моторики і хронічною інфекцією.

Заявники вважають, що на відміну від традиційних опіоїдних агоністів і нестероїдних протизапальних засобів, 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки не долають значною мірою гематоенцефалічний бар'єр. У зв'язку з цим, заявники вважають, що введення ефективної кількості 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки в організм тварини призводить до виникнення меншої кількості побічних ефектів, включаючи пригнічення дихання, небажану ейфорію, седативний ефект, констипацію, підвищену толерантність до лікарського засобу і підвищену залежність від лікарських засобів, до яких може призвести введення традиційних опіоїдних агоністів або нестероїдних протизапальних засобів. В одному з варіантів здійснення винаходу введення ефективної кількості 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки в організм тварини взагалі не викликає жодного з вищезгаданих побічних ефектів. Внаслідок цього, у певних варіантах здійснення винаходу, запропоновані способи включають лікування або запобігання болю, при цьому зменшуючи або виключаючи прояву одного або кількох зазначених вище побічних ефектів.

Не бажаючи бути пов'язувати викладене у будь-яку теорію, вважаємо, що 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки є агоністами опіоїдного рецептора і, відповідно, здатні до його стимуляції.

Даний винахід також стосується способів стимуляції функції опіоїдного рецептора в клітині, включаючи контактування клітини, здатної експресувати опіоїдний рецептор, із ефективною кількістю 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки. Даний спосіб також є корисним для стимуляції функції опіоїдного рецептора в клітині *in vivo*, у тварини, в одному варіанті здійснення винаходу - в організмі людини, шляхом контактування клітини, здатної експресувати опіоїдний рецептор, в організмі тварини, із ефективною кількістю 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки. В одному варіанті реалізації винаходу, цей спосіб може використовуватись для лікування або запобігання болю чи діареї у тварини. Тканина головного мозку, тканина спинного мозку, імуніцити, клітини шлунково-кишкового тракту і первинні аферентні нервові клітини є прикладами тканин і/або клітин, здатних експресувати опіоїдний рецептор. Даний метод може бути застосований *in vitro*, наприклад, як аналіз для відбору клітин, що експресують опіоїдний рецептор.

4.4.1 Терапевтичне/профілактичне введення і композиції цього винаходу

Завдяки своїй активності 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть з успіхом використовуватись у медицині та ветеринарній медицині. Як описано вище, 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть застосовуватись для лікування або запобігання болю чи діареї у тварини, яка потребує цього.

В організм тварини 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть вводитись як компонент фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. Композиції відповідно до винаходу, що містять 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинову сполуку, в одному з варіантів здійснення винаходу, вводяться перорально. Композиції винаходу можуть також вводитись будь-яким іншим зручним способом, наприклад, шляхом інфузії або болюсним вливанням, шляхом абсорбції крізь епітеліальну або шкірно-слизову вистилку (напр., слизова оболонка порожнини рота, слизова оболонка прямої кишки і кишечника тощо). Вони також можуть вводитись разом з іншим терапевтичним засобом. Введення може бути системним або місцевим. Відомі різні системи доставки, напр., інкапсуляція в ліпосомах, мікрочастинки, мікрокапсули, капсули тощо. І всі вони можуть використовуватись для введення 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук.

Способи введення включають, крім інших, інтрадермальний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревний, внутрішньовентральний, підшкірний, інтраназальний, епідуральний, пероральний, сублінгвальний, інтрацеребральний, інтравагінальний, черезшкірний, ректальний способи, шляхом інгаляції або місцевого застосування, зокрема, в уші, ніс, очі або на шкіру. Спосіб введення залишаємо на розсуд практикуючого лікаря. У більшості випадків результатом введення стає вивільнення 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук у кровотік.

В окремих варіантах здійснення винаходу може бути бажаним вводити 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки місцево. Таке введення може бути досягнуто (без обмеження усього переліку названим), наприклад, шляхом місцевої інфузії під час хірургічної операції, місцевого застосування, напр., у поєднанні з накладанням пов'язки на рану після хірургічного втручання, шляхом ін'єкції, за допомогою катетера, за допомогою супозиторія або за допомогою імплантанта, причому такий імплантант може бути виготовлений з пористого, непористого, або желатиноподібного матеріалу, включаючи мембрани, такі як сіаластичні мембрани або волокна.

Можна застосовувати введення через легені, напр., використовуючи інгалятор або аерозольний апарат і рецептуру з агентом, що розпорошує, або через перфузію у фторуглеці або синтетичній пульмональній поверхнево-активній сполуці. У певних варіантах здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть бути включені в рецептуру супозиторіїв, із традиційними зв'язувальними речовинами і наповнювачами, такими як тригліцериди.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть доставлятися у везикулі, зокрема в ліпосомах [див. Langer, Science 249:1527-1533 (1990) і Treat та ін., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 і 353-365(1989)].

У ще одному варіанті здійснення дійсного винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть доставлятися з застосуванням системи контрольованого вивільнення [див. напр., Goodson, у Medical Applications of Controlled Release, вище, Том 2, стр. 115-138 (1984)]. Можуть застосовуватись інші системи контрольованого вивільнення, розглянуті в огляді Langer, Science 249:1527-1533 (1990). В одному варіанті реалізації винаходу може застосовуватись насос (Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald та ін., Surgery 88:507 (1980); і Saudek та ін., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В іншому варіанті здійснення винаходу можуть застосовуватись полімерні матеріали [див. Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise вид., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball вид., 1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); Levy й ін., Science 228:190 (1985); During та ін., Ann. Neurol. 25:351 (1989); і Howard та ін., J. Neurosurg. 71:105 (1989)]. У ще одному варіанті реалізації винаходу система контрольованого вивільнення може бути приміщена в безпосередній близькості від об'єкта цільового впливу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки, таким чином, вимагаючи введення лише частини системної дози.

Дані композиції можуть необов'язково містити підходу кількість фармацевтично прийнятного наповнювача для утворення форми для відповідного введення в організм тварини.

Такими фармацевтичними наповнювачами можуть бути рідини, наприклад, вода й масла, у тому числі нафтового, тваринного, рослинного або синтетичного походження, такі як арахісова олія, соєва олія, мінеральне масло, сезамова (кунжутна) олія тощо. Фармацевтичними наповнювачами можуть бути фізіологічний розчин, сенегаальська камедь, желатин, крохмальна паста, тальк, кера-тин, колоїдний кремнезем, сечовина тощо. Крім того, можуть використовуватись допоміжні, стабілізуючі, загущувальні, змащувальні і забарвлюючі компоненти. При введенні в організм тварини, фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть бути стерильними. При внутрішньовенному введенні 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки особливо корисним наповнювачем є вода. Фізіологічні розчини, водний розчин декстрози, розчини гліцерину також можуть застосовуватись як рідкі наповнювачі, зокрема, для приготування розчинів для ін'єкцій. Придатні фармацевтичні наповнювачі також включають крохмаль, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, борошно, крейду, силікагель, стеарат натрію, гліцеролмоностеарат, тальк, хлорид натрію, сухе збиране молоко, гліцерин, пропілен, гліколь, воду, етиловий спирт тощо. Ці композиції, при бажанні, можуть також містити

незначні кількості змочувальних або емульгуювальних речовин або рН-буферних речовин.

Придатні фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі для внутрішньовенного введення 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук включають, крім інших, нормальний (прибл. 0,9%) фізіологічний розчин, від прибл. 25 до прибл. 30% поліетиленгліколь ("ПЕГ), розбавлений фізіологічним розчином або водою, і від прибл. 2 до прибл. 30% гідроксипропіл β -циклодекстрин, розбавлений водою.

Придатні фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі для внутрішньочеревного введення 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, включають, крім інших, нормальний (прибл. 0,9%) фізіологічний розчин, від прибл. 25 до прибл. 30% ПЕГ, розбавлений фізіологічним розчином або водою, від прибл. 25 до прибл. 30% пропіленгліколь (ПГ), розбавлений фізіологічним розчином або водою, і від прибл. 2 до прибл. 30% гідроксипропіл β -циклодекстрин, розбавлений водою.

Придатні фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі для підшкірного і внутрішньом'язового введення 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук включають, крім інших, воду, нормальний (прибл. 0,9%) фізіологічний розчин, від прибл. 25 до прибл. 30% ПЕГ, розбавлений фізіологічним розчином або водою, і від прибл. 25 до прибл. 30% ПГ, розбавлений фізіологічним розчином або водою.

Придатні фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі для перорального введення 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, включають, крім інших, воду, нормальний (прибл. 0,9%) фізіологічний розчин, від прибл. 25 до прибл. 30% поліетиленгліколь ПЕГ, розбавлений фізіологічним розчином або водою, від прибл. 2 до прибл. 30% гідроксипропіл β -циклодекстрин, розбавлений водою, від прибл. 25 до прибл. 30% ПГ, розбавлений фізіологічним розчином або водою, і від прибл. 1 до прибл. 5% метилцелюлозу, розбавлену водою.

Придатні фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі для введення в судини головного мозку й у порожнину хребетного каналу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук включають, крім інших, нормальний (прибл. 0,9%) фізіологічний розчин.

Ці композиції можуть мати форму розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, драже, пігулок, капсул, капсул, що містять рідину, порошок, композицій з уповільненим вивільненням, супозиторіїв, аерозолів, спреїв, суспензій або будь-які інші зручні для застосування форми. В одному з варіантів здійснення винаходу композиція має форму капсули [див. напр., патент США №5 698 155]. Інші приклади придатних фармацевтичних наповнювачів описані в Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 [Alfonso R. Gennaro вид., вид. 19-е, 1995], який включено сюди шляхом посилання.

В одному з варіантів здійснення винаходу рецептура 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук складена відповідно до звичайної методики готування композицій, пристосованих для перорального введення тваринам, зокрема людині. Композиції для пероральної доставки можуть бути у

формі таблеток, ледяників, водних або масляних суспензій, гранул, порошоків, емульсій, капсул, сиропів або еліксирів, наприклад. Композиції для перорального введення можуть містити консерванти, забарвлюючі речовини, і одну чи кілька домішок, наприклад, підсолоджувач, такий як фруктоза, аспартам або сахарин, і смакові добавки, такі як м'ята перцева, вінтергренава олія або вишня, для створення приємного фармацевтичного препарату. Більше того, композиції у таблетках або у формі пігулок можуть мати оболонку для уповільнення руйнування й усмоктування в шлунково-кишковому тракті, забезпечуючи, таким чином, тривалу дію протягом подовженого періоду часу. Селективно проникні оболонки, що оточують осмотично активну рушійну сполуку, також підходять для композицій, що вводяться перорально. У цих останніх варіантах, рідина із середовища, що оточує капсулу, усмоктується рушійною сполукою, яка розбухає і, таким чином, витісняє агент або його композицію крізь отвір. Такі засоби доставки лікарських препаратів можуть забезпечити характеристику доставки переважно нульового порядку (сплесків), на відміну від пікових характеристик, притаманних рецептурам негайного вивільнення. Також може використовуватись матеріал, що уповільнює вивільнення, такий як гліцеролмоностеарат або гліцеролстеарат. Пероральні композиції можуть містити стандартні наповнювачі, такі як маніт, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, натрієвий сахарин, целюлоза і карбонат магнію. В одному варіанті здійснення винаходу подібні наповнювачі належать до фармацевтичної категорії.

В іншому варіанті здійснення винаходу 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть бути приготовані для внутрішньовенного введення. В одному з варіантів здійснення винаходу композиції для внутрішньовенного введення включають сполуки, розчинені в стерильному ізотонічному водному буферному розчині. При необхідності ці композиції можуть також містити сольобілізуючий компонент. Композиції для внутрішньовенного введення можуть необов'язково містити анестезуючий засіб місцевої дії, такий як лігнокаїн для зменшення болю в місці ін'єкції. Як правило, інгредієнти поставляються або розділено, або змішаними, у вигляді доз лікарських форм, наприклад, у вигляді сухого ліофілізованого порошку або безводного концентрату в герметично запечатаному контейнері, такому як ампула або запечатані пакети, із зазначенням кількості активної речовини. Там, де 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають вводитися шляхом інфузії, вони можуть отримуватись, наприклад, із пляшки для інфузій, що містить стерильну воду або фізіологічний розчин фармацевтичної категорії.

Там, де 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки вводяться шляхом ін'єкції, можна забезпечити ампулу зі стерильною водою для ін'єкцій або з фізіологічним розчином для того, щоб складові лікарського препарату могли бути змішані безпосередньо перед введенням.

4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки можуть вводитися засобами із контрольованим

вивільненням або засобами доставки, що добре відомі фахівцям у цій галузі техніки із звичайним рівнем підготовки. Приклади включають, крім інших, ті, які описані в патентах США №№: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556 і 5,733,566, кожен з яких включено сюди шляхом посилання. Такі дозувальні форми можуть застосовуватися для забезпечення повільного або контрольованого вивільнення одного чи кількох активних інгредієнтів, використовуючи для цих цілей, наприклад, гідропропілметилцелюлозу, інші полімерні матриці, гелі, проникні оболонки, осмотичні системи, багат шарові покриття, мікрочастинки, ліпосоми, мікросфери або їх поєднання для забезпечення необхідної характеристики вивільнення в різних пропорціях. Придатні композиції, що забезпечують контрольоване вивільнення, добре відомі спеціалістам у цій галузі техніки із звичайним рівнем підготовки, включаючи описані тут, можуть без зайвих зусиль підбиратись для використання разом з 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидиновими сполуками. Таким чином, даний винахід охоплює одиничні дозувальні форми, придатні для перорального введення, такі, зокрема, як таблетки, капсули, гелеві капсули і каплетти (caplets), пристосовані для контрольованого вивільнення.

Фармацевтичні композиції із контрольованим вивільненням можуть мати загальну мету удосконалювання лікарської терапії порівняно із композиціями із неконтрольованим вивільненням. В одному з варіантів здійснення винаходу композиція із контрольованим вивільненням містить мінімальну кількість 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки для виліковування або контролю за станом протягом мінімального проміжку часу. Переваги композицій із контрольованим вивільненням включають продовжену активність ліків, зменшену частоту прийому ліків і покращене дотримання хворим режиму і схеми лікування. Крім цього, композиції із контрольованим вивільненням можуть позитивно впливати на час початку дії композиції або інші характеристики, такі як рівень у крові 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки, і, таким чином, можуть зменшувати кількість випадків побічних (напр., несприятливих) ефектів.

В одному з варіантів здійснення винаходу, композиції із контрольованим вивільненням можуть спочатку вивільнити таку кількість 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки, що лікує або запобігає болю чи діареї, а потім поступово і безперервно вивільняти решту 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки для підтримання цього рівня терапевтичного або профілактичного ефекту протягом тривалого періоду часу. Для підтримання такого постійного рівня 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки в організмі 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинова сполука може вивільнятися з дозувальної форми з інтенсивністю, необхідною для відновлення тієї кількості 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки, яка піддається перетворенню в процесі обміну речовин і виводиться з організму. Контрольоване вивільнення активного компонента може стимулюва-

тись різними умовами, включаючи (але не обмежуючи перелік названим) зміни pH, зміни температури, концентрація або доступність ферментів, концентрація або доступність води чи іншими фізіологічними умовами або сполуками.

Кількість 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, що є ефективною для лікування або запобігання болю або діареї, може залежати від природи або важкості порушення або стану, що викликає біль. Такі кількості можуть бути визначені у стандартні клінічні способи. Крім того, можуть не обов'язково використовуватись аналізи *in vitro* або *in vivo*, які можуть допомогти визначити оптимальні ефективні дози. Точна доза, що використовується, може також залежати від передбачуваного шляху ведення і важкості або ступеню болю чи діареї. Рішення про дозування приймають, виходячи з міркувань лікуючого лікаря, із урахуванням всіх обставин, пов'язаних з конкретним пацієнтом, приймаючи до уваги дані опублікованих клінічних досліджень. Відповідні ефективні дози, проте, варіюються в діапазоні від прибл. 10мкг до прибл. 2500мг, прибл. кожні 4 години, хоча, звичайно, прибл. 100мг або менше. В одному варіанті реалізації винаходу ефективна кількість дози варіює в діапазоні від прибл. 0,01мг до прибл. 100мг 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки прибл. кожні 4 години, в іншому варіанті реалізації винаходу - від прибл. 0,020мг до прибл. 50мг, прибл. кожні 4 години, і в іншому варіанті реалізації винаходу - від прибл. 0,025мг до прибл. 20мг, прибл. кожні 4 години. Описані тут дози стосуються загальної кількості сполуки, що вводиться, тобто, якщо вводиться кілька 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук, ефективні дози відповідають загальній кількості введених сполук.

У випадку введення клітини, що експресує опіоїдний рецептор, у контакт із 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидиновою сполукою *in vitro*, ефективна кількість звичайно варіює в діапазоні від прибл. 0,01мг до прибл. 100мг/л, в одному варіанті здійснення винаходу-від прибл. 0,1мг до прибл. 50мг/л, а в іншому варіанті здійснення винаходу - від прибл. 1мг до прибл. 20мг/л розчину або суспензії фармацевтично прийнятного носія чи наповнювача.

У випадку введення клітини, що експресує опіоїдний рецептор, у контакт із 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидиновою сполукою *in vivo*, ефективна кількість звичайно варіює в діапазоні від прибл. 0,01мг до прибл. 100мг/кг ваги тіла на добу, в одному варіанті здійснення винаходу - від прибл. 0,1мг до прибл. 50мг/кг ваги тіла на добу, і в іншому варіанті здійснення винаходу - від прибл. 1мг до прибл. 20мг/кг ваги тіла на добу.

Аналіз 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук може бути здійснений *in vitro* або *in vivo*, на предмет їх здатності лікувати або запобігати болю чи діареї, перш ніж застосовувати їх у відношенні організму людини.

Системи експериментальних моделей на тваринах можуть використовуватись для демонстрації безпеки або ефективності 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук.

Ці способи лікування або запобігання болю чи діареї у тварин можуть додатково включати введення в організм тварини ефективної кількості іншого терапевтичного засобу.

Ці способи стимуляції опіоїдно-рецепторної функції в клітині можуть також включати контактування клітини з ефективною кількістю іншого терапевтичного засобу.

Прикладами терапевтичних засобів, крім інших, служать опіоїдний агоніст, неопіоїдний анальгетик, нестероїдний протизапальний засіб, протимігреневий засіб, інгібітор Cox-II, протиблювотний засіб, β -адреноблокуючий засіб, протисудомний засіб, антидепресант, блокатор Ca^{2+} каналів, протипухлинний агент, анксиолітичний засіб, засіб для лікування або запобігання розладу, пов'язаному з залежністю, і суміші цих засобів.

Ефективна кількість інших терапевтичних агентів добре відома фахівцям у цій галузі техніки. Однак, і молодший персонал здатний визначити діапазон оптимально ефективної кількості іншого терапевтичного засобу. В одному з варіантів здійснення винаходу, у якому інший терапевтичний засіб вводиться в організм тварини, ефективна кількість 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки менша, ніж у випадку, коли інший терапевтичний засіб не вводиться. У цьому випадку, не будучи прив'язаними до теорії, ми можемо вважати, що 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинова сполука й інший терапевтичний засіб діють синергічно у лікуванні або запобіганні болю чи діареї.

Приклади корисних опіоїдних агоністів включають (крім інших): альфентаніл, аліпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, бензитрамід, бупренорфін, буторфанол, клонітазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, діампромід, діаморфон, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетил бутират, дипіпанон, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, фентанілу етонітазин, діацетилморфін, гідрокодон, гідроморфон, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леморан, левофенацилморфан, лофентаніл, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфін, мірофін, налбуфін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, норморфін, норпіланон, опіум, оксикодон, оксиморфон, пантопон, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперидин, пімінодин, піритрамід, прогептазин, промедол, проперидин, пропірам, пропоксифен, суфентаніл, тилидин, трамадол, їх фармацевтично прийнятні солі і суміші.

У певних варіантах здійснення цього винаходу опіоїдний агоніст вибирають з кодеїну, гідроморфону, гідрокодону, оксикодону, дигідрокодеїну, дигідроморфіну, морфіну, трамадолу, оксиморфону, їх фармацевтично прийнятних солей та сумішей.

Приклади корисних неопіоїдних анальгетиків включають нестероїдні протизапальні агенти, такі як аспірин, ібупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флурбіпрофен, фенпрофен, флубуфен, кетпрофен, індопрофен, піропрофен, капрофен, оксапрозин, прампрофен, мурпро-

фен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, буклоксикова кислота, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, тіопінак, зидометацин, ацетметацин, фентіа-зак, кліданак, окспінак, мефенамова кислота, меклофенамова кислота, флуфенамова кислота, ніфлумова кислота, толфенамова кислота, дифлуризал, флуфенізал, піроксикам, судоксикам, ізоксикам і їх фармацевтично прийнятні солі та суміші. Приклади інших підхожих неопіоїдних анальгетиків включають (не обмежуючи перелік названим) такі хімічні класи болезаспокійливих, жарознижуючих нестероїдних протизапальних засобів: похідні саліцилової кислоти, включаючи аспірин, саліцилат натрію, холінмагнійтрисаліцилат, салзалат, дифлунізал, саліцилсаліцилова кислота, салазосульфепіридин і олсалазин; похідні параамінофенолу, включаючи ацетамінофен і фенацетин; індоло й інден оцтові кислоти, включаючи індометацин, суліндак та етодолак; гетероарил оцтові кислоти, включаючи толметин, диклофенак, і кеторолак; ортоамінобензойні кислоти (фенамати), включаючи мефенамову кислоту і меклофенамову кислоту; енолові кислоти, включаючи оксиками (піроксикам, теноксикам), і піразоліндіони (фенілбутазон, оксифентартазон); і алканони, включаючи набуметон.

Більш докладний опис засобів нестероїдної протизапальної терапії (NSAID), [див. у Paul A. Insel, Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics ,617-57 (Perry B. Molinoff і Raymond W. Ruddon вид. вид. 9-е 1996р.) і Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Tom II 1196-1221 (A.R. Gennaro вид. 19-е 1995р.)], які включено сюди у всій їх повноті шляхом посилання. Ефективні інгібітори Cox-II та інгібітори 5-ліпоксигенази, а також їх поєднання описані в патенті США №6,136,839. Інгібітори Cox-II включають, крім інших, рофекоксиб і селекоксиб.

Приклади корисних протимігреневих засобів включають, крім інших, алпіроприд, дигідроерготамін, долзетрон, ергокорнін, ергокорнінін, ергокриптин, ріжки, ерготамін, флумедроксонацетат, фоназин, лізурид, ломеризин, метисергід оксеторон, пізотилін та їх суміші.

Іншим терапевтичним засобом може також бути протиблювотний засіб. Ефективні протиблюватні засоби включають, крім інших, метоклопромід, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацителлоуцин- моноетаноламін, алізапід, азасетрон, бензхінамід, біетанаутин, бромоприд, буклізин, клепоприд, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набілон, оксиперндил, піпамазин, скополамін, сульпірид, тетрагідроканабінол, тіетилперазин, тіопроперазин, тропізетрон і їх суміші.

Приклади корисних β -адреноблокуючих засобів включають, крім інших, ацебутолол, алпренолол, амосулабол, аротинолол, атенолол, бефунолол, бетаксоллол, бевантолол, бізопролол,

бопіндолол, букумолол, буфетолол, буфуролол, бунітролол, бупранолол, бутидрину гідрохлорид, бутіфілолол, каразолол, картеолол, карведилол, селіпролол, цетамолол, хлоранолол, дилевалол, епанолол, есмолол, інденолол, лабеталол, лево-бунолол, мепіндолол, метипранолол, метопролол, мопролол, надолол, надоксол, небівалол, ніфеналол, ніпрадилол, окспрєнолол, пенбутолол, піндолол, практолол, пронетанол, пропанолол, соталол, сульфіналол, талінолол, тертатолол, тилізолол, тимолол, толіпролол і ксибенолол.

Приклади ефективних протисудомних засобів включають, крім інших, ацетилфенетурид, альбутоїн, алоксидон, аміноглутетимід, 4-аміно-3-гідроксимасляну кислоту, атролактамід, хлоракон, бурамат, бромід кальцію, карбамазепін, цинромід, хролметіазол, клоназепам, децимемід, дієтадіон, диметадіон, доксенітрон, етеробарб, етадіон, етосуксимід, етотоїн, фелбамат, флуорезон, габапентин, 5-гідрокситриптофан, ламотригін, бромід магнію, сульфат магнію, мефенітоїн, мефобарбітал, метарбітал, мететоїн, метсуксимід, 5-метил-5-(3-фенантриніл)-гідантоїн, 3-метил-5-фенілгідантоїн, наркобарбітал, німетазепам, нітразепам, окскарбазепін, параметадіон, фенацетил, фенетарбітал, фенетурид, фенобарбітал, фенсукцимід, фенілметил-барбітурова кислота, дифенін, натрію фетенілат, бромід калію, прегабapін, примідон, прогабід, бромістий натрій, соланум, бромістий стронцій, суклофенід, султіам, тетрантоїн, тіагабін, топірамат, триметадіон, вальпроєву кислоту, вальпромід, вігабатрин і зонісамід.

Приклади корисних антидепресивних засобів включають, крім інших, бінедалін, кароксазон, циталопрям, (S)-циталопрям, диметазан, фенкамін, індалпін, інделоксазину гідрохлорид, нефопам, номіфензин, окситриптан, оксипертин, пароксетин, сертралін, тіазезим, тразодон, бенмоксин, іпроклозид, іпроніазид, ізокарбоксамід, ніаламід, октамоксин, фенелзин, котинін, роліциприн, роліпрам, мапротилін, метраліндол, міансерин, мітразепін, адиназолам, амітриптилін, амітриптиліноксид, амоксапін, бутриптилін, кломіпрамін, демексиптилін, дезипрамін, дибензепін, диметакрин, дотієпін, доксепін, флуацизин, іміпрамін, іміпрамін N-оксид, іприндол, лофепрамін, мелітрацен, метапрамін, нортриптилін, ноксиптилін, опіпрамол, пізотилін, пропізепін, протриптилін, квінупрамін, тіанептин, триміпрамін, адрафініл, бенактизин, бупропіон, бутацетин, діоксадрол, дулоксетин, етоперідон, фебарбамат, фемоксетин, фенпентадіол, флуоксетин, флувоксамін, гематопорфірин, гіперіцин, левофацетоперан, медифоксамін, мілнаципран, мінаприн, моклобемід, нефазодон, оксафлоран, пібералін, пролінтан, пірисукцидеанол, ритансерин, роксіндол, рубідію хлорид, сульпірид, тандоспирон, тозаліон, тофенацин, толоксатон, транілципромін, L- триптофан, венлафаксин, вілоксазин і зимелдин.

Приклади корисних блокаторів каналів Ca²⁺ включають, крім інших, бепридил, клентіазем, дилтіазем, фендилін, галопаміл, мібефрадил, преніламін, семотіадил, теродилін, верапаміл, амлодипін, аранідипін, барнідипін, бенідипін, цилнідипін, ефонідипін, елгодипін, фелодипін, ісрадипін, ла-

цидипін, лерканідипін, манідипін, нікардипін, ніфедипін, нілвадипін, німодипін, нізолдипін, нітрендипін, цинаризин, флунаризин, лідофлазин, ломеризин, бенциклан, етафенон, фантофарон і перфексилін.

Приклади ефективних протиракових агентів включають, крім інших, ацивіцин, акларубіцин, акодазолу гідрохлорид, акронін, адозелезин, алдеслеукін, алтретамін, амбومیцин, аметантрон, ацетат, аміноглутетимід, амсакрин, анастрозол, антраміцин, аспарагіназу, асперлін, азацитидин, азетепа, азотоміцин, батимастат, бензодепа, бикалутамід, бізантрину гідрохлорид, біснафіду димесилат, бізелесин, блеоміцину сульфат, брекінар натрію, брופірімін, бусульфан, актиноміцин, калустерон, карацемід, карбетимер, карбоплатин, кармустин, карубіцину гідрохлорид, карзелезин, цедефінгол, хлорамбуцил, циролеміцин, цисплатин, кладрибін, криснатол мезилат, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцину гідрохлорид, децитабін, дексормаплатин, дезагуанін, дезагуаніну мезилат, діазиквон, доцетаксел, доксорубіцин, доксорубіцину гідрохлорид, дролоксифен, дролоксифену цитрат, дромостанолону пропіонат, дуазоміцин, едатрексат, ефлорнітину гідрохлорид, ельзамітруцин, енлоплатин, енпромаст, епіпродин, епірубіцину гідрохлорид, ербулозол, есорубіцину гідрохлорид, естрамустин, естрамустинфосфатнатрій, етанідазол, етопозид, етопозиду фосфат, етоприн, фадрозолу гідрохлорид, фазарабін, фенретинід, флоксуридин, флу-дарабін фосфат, флуороурацил, флуороцитабін, фоскідон, натрій фострієцин, гемцитабін, гемцитабіну гідрохлорид, гідроксисечовина, ідарубіцину гідрохлорид, іфосфамід, ілмофозин, інтерлейкін II (включаючи рекомбінантний інтерлейкін II або rIL2), інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон альфа-n1, інтерферон альфа-n3, інтерферон бета-I a, інтерферон гама-I b, іпроплатин, іринотекану гідрохлорид, лантеотиду ацетат, летрозол, леупроліду ацетат, ліарозолу гідрохлорид, лометроксол натрію, ломустин, лосоксантрон, гідрохлорид, маспрокол, майтансин, мехлоретаміну гідрохлорид, мегестролу ацетат, меленгестролу ацетат, мелфалан, меногарил, меркаптопурин, метотрексат, метотрексат натрію, метокприн, мутуредіна, мітиндомід, мітокарцин, мітокронін, мітогілін, мітомальцин, мітоміцин, мітоспер, міотан, мітоксантрон, гідрохлорид, мікофенолієва кислота, нокодазол, ногаламіцин, ормаплатин, оксисуран, паклітаксел, пегаспаргаза, пеліоміцин, пентамустин, пепломіцину сульфат, перфосфарнід, піпоброман, піпосульфат, піроксантрон, гідрохлорид, плікаміцин, пломестан, порфімер натрію, порфіроміцин, преднімустин, прокарбазину гідрохлорид, пуроміцин, пуроміцину гідрохлорид, піразофуридин, рибоприн, роглетимід, сафінгол, сафінголу гідрохлорид, семустин, симтразен, спарфосат натрію, спарзоміцин, спірогерманію гідрохлорид, спіромустин, спіроплатин, стрептонігрин, стрептозоцин, сулофенур, талісоміцин, текогалан натрію, тегафур, телоксантрон, гідрохлорид, темопорфін, теніпозид, тероксирон, тестолактон, тіаміпирин, тіогуанін, тіотепа, тіазофуридин, тирапазамін, тореміфену цитрат, трестолон, ацетат, трицирибін

фосфат, триметрексат, триметрексату глюкоронат, трипторелін, тубулозолу гідрохлорид, урацил гірчиця, уредепа, вапреотид, ветепорфін, вінбластину сульфат, вінкрістину сульфат, віндезин, віндезину сульфат, вінепідину сульфат, вінгліцинату сульфат, вінлеурозину сульфат, вінорелбіну тартрат, вінросидину сульфат, вінзолідину сульфат, ворозол, зеніплатин, зиностатин, зорубіцину гідрохлорид.

Приклади інших протиракових засобів включають, крім інших, 20-епі-1,25 дигідроксिवітамін D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфульвен; адеципенон; адозелезин; альдеслейкін; антагоністи ALL-TK; алтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінова кислота; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангіогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; антидорсалізуючий морфогенетичний білок-1; антиандроєн передміхурової карциноми; антиестроєн; антинеопласт; протисмислові олігонуклеотиди; афідиколіну гліцинат; апоптоз-генні модулятори; апоптоз-регулятори; апуринова кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргініндезаміназа; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; похідні бакатіну III; баланол; батимастат; антагоністи BCR/ABL; бензохлорини; бензоїлстауроспорин; беталактамові похідні; бетаалейн; бетакламіцин B; бетулінова кислота; інгібітор bFGF; бікалутамід; бісантрен; бісазиридинілспермін; біснафід; бістратен A; бізелезин; брефлат; бропіримін; будотитан; бутіоніну сульфоксид; кладрипін; кальфостин C; камптотецинові похідні; канарипокс IL-2; капецитабін; карбоксамід-аміно-триазол; карбоксамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; інгібітори, отримані з хрящів; карзелезин; інгібітори казеїнкінази (ICOS); кастаноспермін; цекропін B; цетрорелікс; хлорини; хлороквінасоліну сульфонамід; цикапрост; цис-порфін; кладрибін; аналоги кломіфену; клотримазол; колізмідин A; колізмідин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатину; конагенін; крамбесцидин 816; криснатол; криптофіцин 8; криптофіцин A похідні; курацин A; циклопентантракони; цикл оплатам; ципеміцин; цитарабіну оксифосфат; цитолітичний фактор; цитостатин; даклісимаб; децитабін; дегідродидемнін B; деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазикон; дидемнін B; дидокс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацидин; дигідротаксол; 9-діоксаміцин; дифенілу спіромустин; доцетаксел; докозанол; доласетрон; доксифлюридин; дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебзелен; екомустин; едельфозин; едрекломаб; ефлорнітин; елемен; емітефур; епірубіцин; епристерид; аналог естрамустину; агоністи естроєну; антагоністи естроєну; етанідазол; етопозиду фосфат; екземестан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; філграстим; фінастерид; флавопіридол; флезеластин; флюастерон; флюдарабін; фтордауноруніцину гідрохлорид; форфенімекс; форместан; фостриєцин; фотемустин; гадолінію тексафірин; нітрат галію; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори желатинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; гепсульфам; герегулін; гексаметиліну бісацетамід; гіперіцин;

ібандронієва кислота; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофозин; іломастат; імідазоакридоні; імікімод; імуностимулюючі пептиди; інгібітор рецептора інсуліноподібного фактору росту-1; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуган; іододоксорубіцин; 4-іпомеанол; іроплакт; ірсогладин; ізобенгазол; ізогоніогалікондрин B; ітазетрон; джасплакінолід; кагалалід F; ламеларин-N триацетат; ланреотид; лейнаміцин; ленограстим; лентинану сульфат; лептолстатин; летрозол; інгібуючий фактор лейкозу; лейкоцит альфа інтерферон; леупролід + естроєн + прогестерон; леупрорелін; левамізол; ліарозол; лінійний поліаміновий аналог; ліпофільний дисахарид пептид; ліпофільні платинові сполуки; лісоклінамід 7; лобоплатин; ломбріцин; лометрексол; лонідамін; лозоксантрон; ловастатин; локсорибін; луртотекан; лютецію тексафірин; лізофілін; лізуючі пептиди; майтансин; маностатин A; маримастат; мазопрокол; маспін; інгібітори матрилізину; матричні інгібітори металопротейнази; меногарил; мербарон; метерелін; метіоназа; метоклопрамід; інгібітор MIF; міфепристон; мілтефозин; міримостим; незбіжна двоспиральна РНК; мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; фактор росту мітотоксичної фібробластів сапорин; мітоксантрон; мофаротен; мольграмостим; моноклональне антитіло, хоріонічний гонадотропний гормон людини; монофосфорил ліпід A + sk оболонки клітини міобактерії; мопідамол; генний інгібітор множинної лікарської стійкості; терапія множинним супресором пухлини-1; гірчичний протираковий засіб; мікапексид B; мікобактеріальний екстракт клітинної оболонки; міріапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип; налоксон + пентазоцин; напавін; нафтерпін; нартограс-тим; недаплатин; неморубіцин; неридронієва кислота; нейтральна ендопептидаза; нілутамід; нізаміцин; оксидноазотні модулятори; нітроксидний антиоксидант; нітрулін; O6-бензилгуанін; октреотид; окиценон; олігонуклеотиди; онапристон; ондансетрон; орацин; пероральний цитокін-індукуючий фактор; ормаплатин; озатерон; оксаліплатин; оксауноміцин; паклітаксел; аналоги паклітакселу; похідні паклітакселу; палауамін; палмітоїл-призоксин; памідрінова кислота; панакситріол; панофіен; парабактин; пазеліптин; пегаспаргаза; пелдезин; пентозан полісульфат натрій; пентостатин; пентрозол; перфлюброн; перфосфамід; периліловий спирт; феназиноміцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; пікібаніл; пілокарпіну гідрохлорид; пірарубіцин; піритрексим; плацетин A; плацетин B; зінгібітор активатора плазмогену; платинові комплекси; платинові сполуки; платина-триаміновий комплекс; порфімер натрій; порфіроміцин; преднізон; пропіл біс-кридон; простагландин J2; інгібітори протеазому; імунний модулятор на основі білка A; інгібітори протеїнкінази C; мікроалгал; інгібітори протеїнтирозинфосфатази; інгібітори пуриннуклеозид фосфорилази; пурпурини; піразолоакридин; кон'югат піродоксилового гемоглобіну і поліоксіетиліну; антагоністи регулятора альфа-фетопротейну; ралтитрексед; рамосетрон; інгібітори рас-фарнезил протеїн трансферази; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; ре-

теліптин деметилований; реній Re 186 етидронат; ризоксин; рибозими; RII ретинамід; роглетимід; рогитукін; ромуртид; рокініекс; рубігінон BI; рубоксил; сафінгол; саїнтопін; SarCNU; саркофітол A; сарграмостим; міметик індексу серологічної варіації 1; семустин; інгібітор 1 похідної фактору старіння; смислові олігонуклеотиди; інгібітори трансдукції сигналу; модулятори трансдукції сигналу; однокланцевий антигензв'язуючий білок; сизофіран; собузоксан; натрієвий борокаптан; натрієвий фенілацетат; солверол; соматомедин-зв'язуючий білок; сонермін; спарфозієва кислота; спікаміцин D; спіромустин; спленопентин; спонгістатин 1; скваламін; інгібітор стовбурних клітин; інгібітори поділу стовбурних клітин; стипіамід; інгібітори стромелізіну; сульфінозин; суперактивний антагоніст вазоактивного кишкового пептиду; сурадиста; сурамін; свайнсонін; синтетичні глікозаміноглікани; талімустин; тамоксифену метіодид; тауromустин; тазаротин; текогалан натрію; тегафур; телурапірилії; інгібітори теломерази; темопорфін; темозоломід; теніпозид; тетрахлордекаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбopoетин; тромбopoетину міметик; тималфазин; агоніст рецептору тимопоетину; тимотринан; тиреотропний гормон (ТГУ); олово етил етіопурпурин; тирапазамін; титаноцен дихлорид; топсентин; торемфен; тотипотентний фактор стовбурних клітин; інгібітори трансляції; третиноїн; триацетилюридин; трицирибрин; триметраксат; трипторелін; тропісетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; інгібітори UBC; убенімекс; інгібітори фактору росту, отримані з сечостатевого синуса; антагоністи рецептора урокінази; вапреотид; варіолін B; векторна система, еритроцит-генна терапія; веларесол; верамін; вердини; вертепорфін; вінорелбін; вінксалтин; вітаксин; ворозол; занотерон; зеніплатин; зиласкорб і зиностатин стимуламер.

Терапевтичні засоби, ефективні для лікування або запобігання порушенням, пов'язаним зі звиканням, включають, крім інших метадон, дезипрамін, амантадин, флуоксетин, бупренорфін, агоніст опіату, 3-феноксипіридин або антагоніст серотоніну.

Приклади корисних ансіолітичних засобів включають, крім інших, бензодіазепіни, такі як алпразолам, хлордіазепоксид, клоназепам, хлоразепат, діазепам реланіум, галазепам, лоразепам, оксазепам і празепам; небензодіазепінові засоби, такі як бупірон; і транквілізатори, такі як барбітурати.

Приклади корисних протидіарейних засобів включають, крім інших, лоперамід, дифеноксилат з атропіном, клонідин, октреотид і холестирамін.

4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинова сполука й інші терапевтичні засіб можуть діяти адитивно або, в одному варіанті здійснення винаходу, синергічно. В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинова сполука вводиться одночасно з іншим терапевтичним засобом; наприклад, може вводитися композиція, що складається з ефективної кількості 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки і ефективної кількості іншого терапевтичного засобу. І навпаки, композиція, що містить ефективну кількість 4-Тетразоліл-4-

фенілпіперидинової сполуки, та інша композиція, що містить ефективну кількість іншого терапевтичного засобу, можуть вводитися одночасно. В іншому варіанті здійснення винаходу ефективна кількість 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки вводиться до або після введення ефективної кількості іншого терапевтичного засобу. У даному варіанті здійснення винаходу 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинова сполука вводиться в той час, коли інший терапевтичний засіб виявляє свою лікувальну дію, або інший терапевтичний засіб вводиться в той час, коли 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинова сполука виявляє свою превентивну або терапевтичну дію, спрямовану на лікування або запобігання болю чи діареї.

Композицію даного винаходу готують у спосіб, що включає змішування 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятного носія або наповнювача. Змішування може здійснюватися з використанням відомих способів змішування сполуки (або солі) та фармацевтично прийнятного носія або наповнювача. В одному з варіантів здійснення винаходу композиція готується таким чином, що 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинова сполука міститься в композиції в ефективній кількості.

4.4.2 Комплекти

Винахід охоплює комплекти, що можуть полегшити введення 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки тварині.

Стандартний комплект винаходу містить одиничну дозувальну форму 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки. В одному з варіантів здійснення винаходу одинична дозувальна форма являє собою контейнер, в одному варіанті здійснення винаходу - це стерильний контейнер, що містить ефективну кількість 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. Далі комплект може мати ярлик або друковані інструкції щодо порядку застосування 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки для лікування або запобігання болю чи діареї. Також комплект може містити одиничну дозувальну форму іншого терапевтичного засобу, наприклад, контейнер, що містить ефективну кількість іншого терапевтичного засобу. В одному варіанті здійснення винаходу, комплект включає контейнер, що містить ефективну кількість 4-тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки і ефективну кількість іншого терапевтичного засобу. Прикладами терапевтичних засобів є, крім інших, наведені вище.

Комплекти даного винаходу можуть також містити пристрій, що використовується для введення одиничних дозувальних форм. Приклади таких пристроїв включають, крім інших, шприци, піпетки, пластири, спринцівки й інгалятори.

Наведені далі приклади подані для того, щоб допомогти краще зрозуміти цей винахід, і, звичайно, вони не повинні тлумачитися як такі, що певним чином обмежують описаний винахід і формулу винаходу. Такі варіації винаходу, включаючи заміну всіх нині відомих еквівалентів, або тих, котрі будуть розроблені пізніше, що входять до сфери

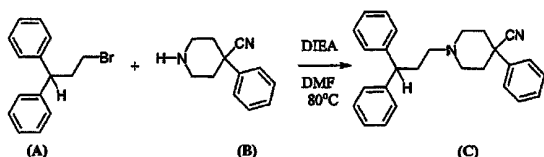
компетенції фахівців в цій галузі техніки, та зміни в складанні композицій чи незначні зміни в схемах експериментів вважаються такими, що входять до обсягу даного винаходу.

5. Приклади

Приклади з 1 по 7 стосуються синтезу ілюстративних 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинових сполук цього винаходу.

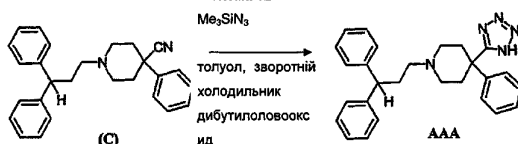
5.1 Приклад 1: Синтез Сполуки AAA

Схема 11



До розчину (A) (3,0ммоль) і (B) (3,0ммоль) у 10мл DMF додавали 1,2 еквіваленти DIEA. Отриману суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували, розводили етилацетатом і промивали водою (20мл x 2). Водний шар однократно екстрагували етилацетатом (25мл). Об'єднані органічні фази висушували (Na_2SO_4) і розчинник вилучали на ротівипарювачі. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (5% NEt_3 /25% EtOAc /70% гексан) із отриманням необхідного продукту (C) у вигляді безбарвної твердої речовини. Сполука (C): Вихід: 85%, чистота (ВЕРХ) >97%; MS: m/z 381,3; ^1H ЯМР (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).

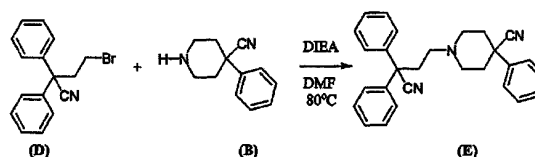
Схема 12



До розчину (C) (0,5ммоль) у 10мл толуолу додавали 2 еквіваленти Me_3SiN_3 і 0,1 еквіваленту дибутилтетраоксиду. Суміш перемішували із зворотним холодильником під атмосферою аргону протягом 24 годин. LC/MS показала закінчення реакції. Розчинник випарювали у вакуумі. Неочищені матеріали розчиняли в CHCl_3 і завантажували на колонку, завантажену 5г силікагелю. Проводили флеш-хроматографію з елююванням 5% Et_3N , 25% етилацетату і 70% гексану, потім 10% Et_3N , 40% EtOAc , 50% гексану. Остаточне елюювання - 2% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, 15% метанолу і 83% CH_2Cl_2 . Це дало сполуку (AAA) у вигляді твердої речовини. Сполука (AAA): Вихід: 30%; чистота (ВЕРХ) >97%; MS: m/z 424,2; ^1H ЯМР (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).

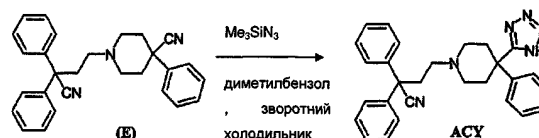
5.2 Приклад 2: Синтез Сполуки ACY

Схема 13



До розчину (D) (3,0ммоль) і (B) (3,0ммоль) у 10мл DMF додавали 1,2 еквіваленти DIEA. Отриману суміш перемішували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом і промивали водою (20мл x 2). Водний шар однократно екстрагували етилацетатом (25мл). Об'єднані органічні фази висушували (Na_2SO_4) і розчинник вилучали на ротівипарнику. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (5% NEt_3 /25% EtOAc /70% гексану) із отриманням необхідного продукту (E) у вигляді безбарвної твердої речовини. Сполука (E): Вихід: 80%; чистота (ВЕРХ) >97%; MS: m/z 406,2; ^1H ЯМР (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).

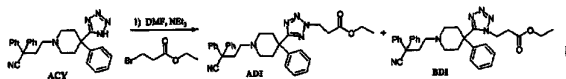
Схема 14



До розчину (E) (4,0ммоль) у 15мл р-диметилбензолу додавали 1,1 еквіваленти Me_3SiN_3 . Отриману суміш перемішували із зворотним холодильником під атмосферою аргону протягом 36 годин. Реакційну суміш охолоджували й виливали в 150мл 1M NaOH. Додавали діетиловий ефір (150мл) і отриманий розчин перемішувався при кімнатній температурі протягом 1 години. Шари поділяли, і водний шар екстрагували діетиловим ефіром (150мл x 1). Водний шар підкислювали до pH 6,3 за допомогою оцтової кислоти / ацетату амонію. Тверду речовину відфільтровували, промивали водою (100мл), і розтирали на порошок з холодним метанолом, отримуючи продукт у вигляді білої твердої речовини. Елюювання флеш-хроматографією з етилацетатом, потім - етилацетат : метанол (у відношенні 70:30), давали сполуку (ACY) у вигляді твердої речовини білого кольору. Сполуку (ACY) (5,0г, 11,14ммоль) суспендували у киплячому метанолі (200мл) при перемішуванні. Для утворення прозорого розчину додавали сульфамінову кислоту (1,08г 11,14ммоль) у гарячій воді (5мл). Отриману суміш залишили повільно остигати протягом кількох годин, після чого її фільтрували для одержання солі - сульфамату сполуки (ACY) (4,46г, 73%) у вигляді білих частинок голкоподібної форми. Сполука (ACY) (сульфаматна сіль): чистота >97% (ВЕРХ); MS: m/z 449,2; ^1H ЯМР (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 Приклад 3: Синтез Сполук API і BDI

Схема 15

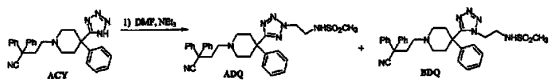


До розчину сполуки (ACY) (0,45ммоль) у сухому DMF додавали триетиламін (0,54ммоль), потім додавали алкілюючий агент Br (CH₂)₂C(O)O(CH₂CH₃) (0,54ммоль). Отриману суміш перемішували при 80°C протягом ночі. По закінченні реакції охолоджену суміш поділяли між ефіром і розсоллом, і органічну фазу відділяли, висушували (MgSO₄), а розчинник - вилучали на роторному випарнику із одержанням безбарвної або блідо-жовтої смоли. Розтирання з ефіром/гексанами або ефіром/етилацетатом (у відношенні 1:1, 10 мл) забезпечувала осад сполуки (ADI) у вигляді твердої речовини білого кольору, отриманої з маточного розчину: Вихід: 24%; чистота (ВЕРХ) >97%; MS: m/z 549,3 (M + 1); ¹H ЯМР (DMSO d₆): 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).

Маточний розчин містить сполуку (ADI) і сполуку (BDI), які розділяють за допомогою звичайних методів сепарації.

5.4 Приклад 4: Синтез Сполук ADQ і BDQ

Схема 16

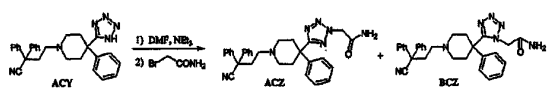


До розчину сполуки (ACY) (0,45ммоль) у сухому DMF додавали триетиламін (0,54ммоль), потім додавали алкілюючий агент (Br (CH₂)₂NHCO₂CH₃) (0,54ммоль). Отриману суміш перемішувалася при 80 °C протягом ночі. По закінченні реакції охолоджену суміш поділяли між ефіром і розсоллом, органічну фазу відділяли, висушували (MgSO₄), а розчинник вилучали на роторному випарнику, одержуючи безбарвну або блідо-жовту смолу. Розтирання з ефіром/гексанами або ефіром/етилацетатом (у відношенні 1:1, 10 мл) привела до осадження сполуки (ADQ) у вигляді твердої речовини білого кольору з маточного розчину: Вихід: 59%; чистота (ВЕРХ) >97%; MS: m/z 570,2 (M+1); ¹H ЯМР (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).

Маточний розчин містить сполуку (ADQ) і сполуку (BDQ), які розділяють за допомогою звичайних методів сепарації.

5.5 Приклад 5: Синтез Сполук ACZ і BCZ

Схема 17



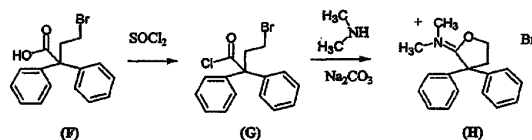
До розчину (ACY) (0,78ммоль) у сухому DMF (5мл) додавали триетиламін (0,94ммоль), потім додавали 2-бromoацетамід (0,27ммоль). Отриману суміш нагрівали при температурі 80°C протягом ночі. По закінченні реакції, охолоджену суміш поділяли між ефіром і розсоллом, органічну фазу відділяли, висушували (MgSO₄), а розчинник вилучали на роторному випарнику, одержуючи на виході

блідо-жовту смолу. Флеш-хроматографія (SiO₂, ефір : метанол: гідрооксид амонію (1000 : 4 : 1)) дала сполуку (ACZ) у вигляді твердої речовини білого кольору. (Вихід: 48%). Сполука (ACZ): чистота >97% (ВЕРХ); MS: m/z 506,2 (M + 1); ¹H ЯМР (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).

Подальша хроматографія забезпечила одержання сполуки (BCZ).

5.4 Приклад 6: Синтез Сполуки ADF

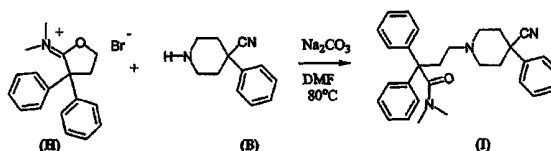
Схема 18



4-Бром-2,2-дифенілмасляну кислоту (сполука (F), 23г, 72ммоль) суспендували в 150мл хлороформу, і додавали краплями 20мл тіонілхлориду (270ммоль). Після додавання тіонілхлориду, додавали 0,2мл диметилформаміду, і отриманий розчин нагрівали із зворотним холодильником протягом прибіл. 4 годин. Потім реакційну суміш концентрували за пониженого тиску із отриманням 4-бром-2,2-дифенілмаслянокислого хлориду (сполука (G)) у вигляді масла блідо-жовтого кольору, яке використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

До 100мл насиченого водного розчину Na₂CO₃ додавали 50мл 2М розчину диметиламіну в тетрагідрофурани. Отриманий розчин охолоджували до 0°C і краплями додавали розчин сполуки (G), приготований як описано вище, розчинений у 100мл толуолу. Отриману суміш залишали для перемішування протягом прибіл. 12 годин. Органічні і водні шари реакційної суміші розділяли, і водний шар екстрагували за допомогою 30мл толуолу, і потім тричі екстрагували 100мл хлороформу і об'єднували органічні шари. Об'єднані органічні екстракти промивали водою (30мл), висушували (K₂CO₃), а розчинник вилучали за пониженого тиску із одержанням залишку, який кристалізували з метил ізобутил кетону із отриманням 12г (Вихід: 53%) диметил(тетрагідро-3,3-дифеніл-2-фуриліден)амоній броміду (сполука (H)).

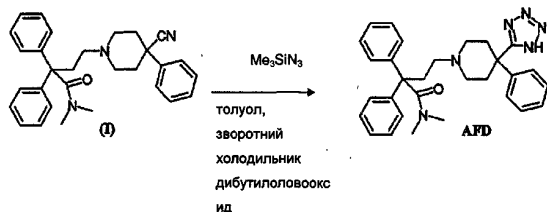
Схема 19



До розчину сполуки (H) (3,0ммоль) і (B) (3,0ммоль) у 10мл DMF додавали 3 еквіваленти Na₂CO₃. Суміш перемішували при температурі 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом і промивали водою (20мл x 2). Водний шар екстрагували один раз етилацетатом (25мл). Об'єднані органічні речовини висушували (Na₂SO₄), а розчинник - вилучали на роторному випарнику. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (5% NEta/25% EtOAc/70% гексану) із отриманням сполуки продукту (I) у вигляді безбарвних кристалів:

(Вихід: 81 %); чистота (BEPX): >97%; MS: m/z 452,2; ^1H ЯМР (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).

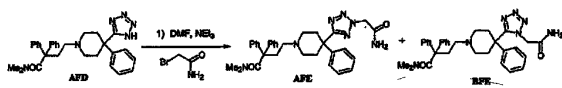
Схема 20



До розчину сполуки (I) (0,5ммоль) у 10мл толуолу додавали 2 еквіваленти Me_3SiN_3 і 0,1 еквіваленти дибутилового оксиду. Суміш перемішували із зворотним холодильником під атмосферою аргону протягом 24 годин. LC/MS показала завершення реакції. Розчинник випарювали за зниженого тиску. Неочищений продукт розчиняли у CHCl_3 та завантажували на колонку, що містить 5г силікагелю. Флеш-хроматографію проводили з елюванням 5% Et_3N , 25% етилацетату і 70% гексану, потім 10% Et_3N , 40% EtOAc , 50% гексану, і, нарешті - 2% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, 15% метанолу і 83% CH_2Cl_2 . Сполуку (AFD) отримували у вигляді твердої речовини (Вихід: 35%); чистота >97% (BEPX); MS: m/z 495,2; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,2 (bs, 3H); 2,3-2,4 (m, 2H); 2,5 (m, 3H); 2,6-2,7 (m, 2H); 2,7-2,8 (m, 2H); 2,9 (bs, 3H); 3,3-3,4 (bs, 3H); 7,2-7,3 (m, 3H); 7,3-7,4 (m, 4H); 7,4-7,5 (m, 8H).

5.7 Приклад 7: Синтез Сполук AFE і BFE

Схема 21

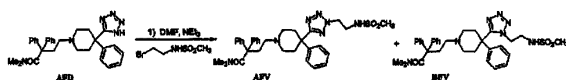


До розчину сполуки (AFD) (0,40ммоль) у сухо-му DMF додавали триетиламін (0,45), потім додавали алкілюючий агент $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (0,45ммоль). Отриману суміш перемішували при 80°C протягом ночі. По закінченні реакції охолоджену суміш переливали в 1М NaOH (150мл) і екстрагували етилацетатом (2 x 100мл). Органічні екстракти висушували (MgSO_4), а розчинник - випарювали на роторному випарнику до одержання смоли. Флеш-хроматографія залишку (SiO_2 , ефір : метанол : гідрооксид амонію (200 : 10 : 1)) забезпечила одержання сполуки (AFE) у вигляді безбарвної смоли: (Вихід: 69%); чистота >97% (BEPX); MS: m/z 552,3 ($\text{M} + 1$); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,2-2,3 (br s, 3H); 2,35-3,0 (m, 11H); 3,3-3,4 (m, 4H); 5,35 (s, 2H); 7,15-7,5 (m, 16H); 7,8 (br s, 1H).

Подальша хроматографія забезпечує одержання сполуки (BFE).

5.8 Приклад 8: Синтез Сполук AFV і BFV

Схема 22



До розчину сполуки (AFD) (0,40ммоль) у сухо-му DMF додавали триетиламін (0,45), потім додавали алкілюючий агент $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ (0,45ммоль). Отриману суміш перемішували при

80°C протягом ночі. По закінченні реакції охолоджену суміш виливали в 1М NaOH (150мл) і екстрагували етилацетатом (2 x 100мл). Органічні екстракти висушували (MgSO_4), а розчинник випарювали на роторному випарнику до одержання смоли. Флеш-хроматографія залишку (SiO_2 , ефір : метанол : гідрооксид амонію (200 : 10 : 1)) забезпечила одержання сполуки (AFV) у вигляді безбарвної смоли: (Вихід: 26%); чистота >97% (BEPX); MS: m/z 616,3 ($\text{M} + 1$); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 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).

Подальша хроматографія забезпечує одержання сполуки (BFV).

5.9 Приклад 22: Аналізи афінного зв'язування рецепторів μ - і ORL-1

Наведені далі приклади демонструють, що 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки зв'язуються з μ - або QRL-1-рецепторами і, відповідно, є корисними для лікування або запобігання болю чи діареї.

5.9.1 Матеріали і Методи

Підготовка мембран із рецептором ORL-1

Усі реагенти отримані від компанії "Sigma" (Сент-Луїс, штат Міссурі), якщо спеціально не зазначено іншого. Мембрани від рекомбінантних клітин HEK-293, що експресують подібний до людського опіоїдного рецептору рецептор (ORL-1) (Perkin Elmer, Бостон, штат Мінесота), готують шляхом лізування клітин у крижаному холодному гіпотонічному буфері (2,5мМ MgCl_2 , 50мМ HEPES, pH 7,4) (10мл/10см ванночка), потім проводять гомогенізацію за допомогою гомогенізатора тканини / тефлонового товчачика. Мембрани збирають шляхом центрифугування при 30 000 x g протягом 15 хвилин при температурі 4°C , і краплі осаду після центрифугування ресуспендують у гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3мг/мл. Концентрації білка визначають за допомогою BioRad (Hercules, штат Каліфорнія) реактиву для аналізу білка з бичачим сироватковим альбуміном в якості стандарту. Аліквоти мембран із рецептором ORL-1 зберігають при температурі -80°C .

Порядок проведення аналізів зв'язування із рецепторами μ - і ORL-1

Для проведення радіолігандного аналізу зв'язування із змінною дозою для рецепторів ORL-1 і μ використовують 0,1нМ [^3H]-ноцицептин або 0,2нМ [^3H]-дипренорфін (NEN, Бостон, штат Мінесота), відповідно, з 5-20мг мембранного білка/лунка в остаточному об'ємі 500мл зв'язувального буфера (10мМ MgCl_2 , 1мМ EDTA (етиленадіамінтетраоцтова кислота), 5% DMSO (диметилсульфоксид), 50мМ HEPES, pH 7,4). Реакції проводять у присутності або за відсутності зростаючих концентрацій неміченого ноцицептину (American Peptide Company, Санівейл, штат Каліфорнія) або налоксону, для ORL-1 і μ , відповідно. Усі реакції проводять в поліпропіленових аналітичних планшетах з 96 глибокими лунками протягом 1-2 годин при кімнатній температурі. Реакції зв'язування припиняють шляхом швидкої фільтрації через універсальні фільтруючі пластини фільтра з 96 лунками "Unifilter GF/C" (Packard, Мериден, штат Коннекти-

кут), попередньо змочені в 0,5% поліетиленіміні, використовуючи 96-лунковий колектор тканин (Brandel, Гейтербург, штат Мериленд), після чого здійснюють триразове фільтраційне промивання 500мкл крижаним холодним зв'язувальним буфером. Фільтрувальні пластини потім висушують при температурі 50°C протягом 2-3 годин. Додають сцинтиляційний коктейль "BetaScint" (Wallac, Турку, Фінляндія) (50мкл/лунка), і для пластини здійснюють підрахунок за допомогою лічильника "Packard Top-Count" протягом 1хв/на лунку. Отримані результати аналізують за допомогою одно-сайтною кривою конкурування в "GraphPad PRISM" версія 3.0" (Сан-Дієго, штат Каліфорнія).

5.9.2 Дані зв'язування з рецептором μ

Як правило, чим нижче значення K_i , тим більше ефективні 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки при лікуванні або запобіганні болю чи діареї. В основному, 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення K_i (нМ), що приблизно дорівнює 300 або менше для зв'язування з μ -опіоїдними рецепторами. В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення K_i (нМ), що приблизно дорівнює 100 або менше. В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки цього винаходу мають значення K_i (нМ), що приблизно дорівнює 10 або менше. Ще в одному варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення K_i (нМ), яке дорівнює приблизно 1 або менше. В ще одному варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення K_i (нМ), що приблизно дорівнює 0,1 або менше. Сполука AFD, що є ілюстративним прикладом 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинової сполуки, має значення K_i (нМ) 3,2 для зв'язування з μ -опіоїдними рецепторами.

5.9.3 Дані зв'язування з рецептором ORL-1

Як правило, чим нижче значення K_i , тим більш ефективні 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки при лікуванні або запобіганні болю чи діареї. В основному, 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення K_i (нМ), що приблизно дорівнює 10 000 або менше для ORL-1 рецепторів. В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення K_i (нМ), що приблизно дорівнює 2 000 або менше. В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення K_i (нМ), що приблизно дорівнює 1 000 або менше. Ще в одному варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення K_i (нМ), що приблизно дорівнює 100 або менше. В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення K_i (нМ), що приблизно дорівнює 10 або менше.

5.10 Приклад 23: vS Функціональна активність μ та ORL-1 опіоїдних рецепторів

Наведені далі приклади демонструють, що 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки стимулюють функцію рецептора μ - або ORL-1 і, відповідно, є ефективними для лікування або запобігання болю чи діареї.

5.10.1 Матеріали і методи

Функціональні аналізи [35 S]GTPyS проводять з використанням свіжорозморожених мембран із рецепторами ORL-1 або μ , залежно від обставин. Реакції аналізів готують за допомогою послідовного додавання наступних реагентів до зв'язувального буферу (100мМ NaCl, 10мМ MgCl₂, 20мМ HEPES, pH 7,4) на льоді (зазначені кінцеві концентрації): мембранний білок (0,066мг/мл для рецептора ORL-1 і 0,026мг/мл для рецептора μ), сапонін (10мг/мл), гуанозиндифосфат (3мМ) і [35 S]гуанозинтрифосфат γ S (0,20нМ; NEN). Підготовлений мембранний розчин (190мкл/на лунку) переносили на поліпропіленовий аналітичний планшет з 96 дрібними лунками, що містять 10мкл 20 x концентрованих маточних розчинів агоніста ноцицептину, приготовленого в диметилсульфоксиді (DMSO). Планшети інкубували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі із струшуванням. Реакції припиняли шляхом швидкої фільтрації на універсальні фільтруючі пластини фільтра з 96 лунками "Unifilter GF/C" (Packard, Мериден, штат Коннектикут), використовуючи 96-лунковий колектор тканин (Brandel, Гейтербург, штат Мериленд), після чого здійснювали триразове фільтраційне промивання 200мкл крижаним холодним зв'язувальним буфером (10мМ NaH₂PO₄, 10мМ Na₂HPO₄, pH 7.4). Фільтрувальні пластини потім висушували при 50°C протягом 2-3 годин. Додавали сцинтиляційний коктейль "BetaScint" (Wallac, Турку, Фінляндія) (50мкл/на лунку), і для пластин проводили підрахунок за допомогою лічильника "Packard Top-Count" протягом 1хв/на лунку. Отримані результати аналізували за допомогою S-подібних кривих апроксимації функції "доза-реакція" в "GraphPad PRISM" версія 3.0.

5.10.2 Дані функції рецептора μ

μ GTP EC₅₀ - це концентрація сполуки, що забезпечує 50% максимальної реакції рецептора μ на сполуку. 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки, які звичайно мають значення μ GTP EC₅₀ (нМ), що дорівнює приблизно 5 000 або менше, стимулюють функцію опіоїдного рецептора μ . В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення μ GTP EC₅₀ (нМ), що приблизно дорівнює 1 000 або менше. В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення μ GTP EC₅₀ (нМ), що приблизно дорівнює 100 або менше. У ще іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення μ GTP EC₅₀ (нМ), що приблизно дорівнює 10 або менше. В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення μ GTP EC₅₀ (нМ), що приблизно дорівнює 1 або менше. В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення μ GTP EC₅₀ (нМ), що приблизно дорівнює 0,1 або менше.

Величина μ GTP Emax % є максимальним впливом, викликаним сполукою, порівняно з впливом, викликаним [D-Ala², M-метил-Phe⁴, Gly-ol⁵]-енкефаліном ("DAMGO") - стандартним агоністом μ . Як правило, величина μ GTP Emax (%) вимірює

ефективність дії сполуки при лікуванні або запобіганні болю чи діареї. В основному, 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають величину μ GTP Emax (%), що перевищує 50%. В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають величину μ GTP Emax (%), що перевищує 75%. В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають величину μ GTP Emax (%), що перевищує 88%. В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають величину μ GTP Emax (%), що перевищує 100%.

5.10.3 Дані Функції рецептора ORL-1

ORL-1 GTP EC₅₀ - це концентрація сполуки, що забезпечує 50% від максимальної реакції рецептора ORL-1 на сполуку. 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки, що мають значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ), яке приблизно дорівнює 10 000 або меншу, стимулюють функцію опіоїдного рецептора ORL-1. В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ), що приблизно дорівнює 1000 або менше. В іншому варіанті реалізації винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ), що приблизно дорівнює 100 або менше. В іншому варіанті здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ), що приблизно дорівнює 50 або менше. В іншому варіанті реалізації винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові

сполуки мають значення ORL-1 GTP EC₅₀ (нМ), що приблизно дорівнює 10 або менше.

Величина ORL-1 GTP Emax % є максимальним впливом, спричиненим сполукою, порівняно із впливом, спричиненим ноцицепіном - стандартним агоністом ORL-1. В основному, величина ORL-1 GTP Emax (%) вимірює ефективність дії сполуки при лікуванні або запобіганні болю чи діареї. Як правило, 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають величину ORL-1 GTP Emax (%), що перевищує 50%. В одному з варіантів здійснення винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають величину ORL-1 GTP Emax (%), що перевищує 75%. В іншому варіанті реалізації винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають величину ORL-1 GTP Emax (%), що перевищує 88%. В іншому варіанті реалізації винаходу 4-Тетразоліл-4-фенілпіперидинові сполуки мають величину ORL-1 GTP Emax (%), що перевищує 100%.

Обсяг даного винаходу не повинен обмежуватись конкретними варіантами реалізації, розкритими в прикладах, які наведені лише з метою ілюстрації кількох аспектів цього винаходу, і будь-які варіанти реалізації даного винаходу, що є функціонально еквівалентними, входять до обсягу даного винаходу. Дійсно, різні модифікації цього винаходу, на додаток до тих, що були показані й розкриті тут, будуть цілком очевидними для фахівців у цій галузі техніки, і вони мають входити до обсягу формули винаходу, що додається.

Тут зазначено кілька посилань, повне розкриття яких включено сюди шляхом посилання.