

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4601429号

(P4601429)

(45) 発行日 平成22年12月22日 (2010.12.22)

(24) 登録日 平成22年10月8日 (2010.10.8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 211/64 (2006.01)

C O 7 D 211/64

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/12

請求項の数 15 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-570427 (P2004-570427)  
 (86) (22) 出願日 平成15年11月17日 (2003.11.17)  
 (65) 公表番号 特表2006-525944 (P2006-525944A)  
 (43) 公表日 平成18年11月16日 (2006.11.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/036742  
 (87) 国際公開番号 W02004/046132  
 (87) 国際公開日 平成16年6月3日 (2004.6.3)  
 審査請求日 平成18年11月16日 (2006.11.16)  
 (31) 優先権主張番号 60/427, 381  
 (32) 優先日 平成14年11月18日 (2002.11.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/460, 278  
 (32) 優先日 平成15年4月3日 (2003.4.3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 599108792  
 ユーローセルティーク エス. エイ.  
 ルクセンブルグ国 エルー 1 6 5 3 ルク  
 センブルグ, アベニュー チャールズ ド  
 ゴール, 2  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100095360  
 弁理士 片山 英二  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100110663  
 弁理士 杉山 共永  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

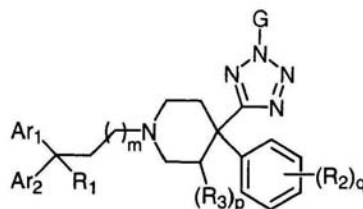
(54) 【発明の名称】 疼痛治療用4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

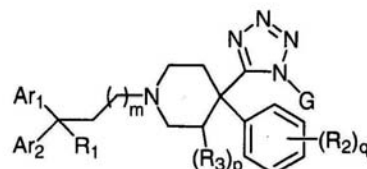
【請求項1】

下記式 (I a) 又は (I b) :

【化1】



(Ia)



(Ib)

(式中、

$A r_1$  は、 $-C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリール (これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている) であり ;

$A r_2$  は、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリール (これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている) であり ;

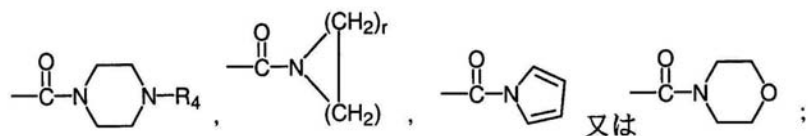
$G$  は、 $-H$ 、 $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ 、 $-L-(CH_2)_nR_5$ 、 $-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキ$

レン)  $\text{CO}_2\text{R}_4$ 、又は  $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_5\text{アルキレン})\text{R}_5$  であり；

$\text{L} = -\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$  又は  $-\text{SO}-$ ；

$\text{R}_1 = -\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、

【化 2】



10

$\text{R}_2$  及び  $\text{R}_3$  は、各々独立して、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3\text{アルキル}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3\text{アルキル})$  又は  $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_3\text{アルキル})_2$  であり；

$\text{R}_4 = -\text{H}$ 、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、又は  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})$ ；

$\text{R}_5 = -\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_3 \sim \text{C}_8\text{シクロアルキル}$ 、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、又は  $-(5\text{員} \sim 7\text{員})\text{ヘテロアリール}$ （これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $\text{R}_2$  基で置換されている）；

20

$m = 0$  から  $4$  の範囲の整数；

$n = 1$  から  $4$  の範囲の整数；

$p = 0$  又は  $1$ ；

$q = 0$  から  $3$  の範囲の整数；

$r = 1$  から  $6$  の範囲の整数）

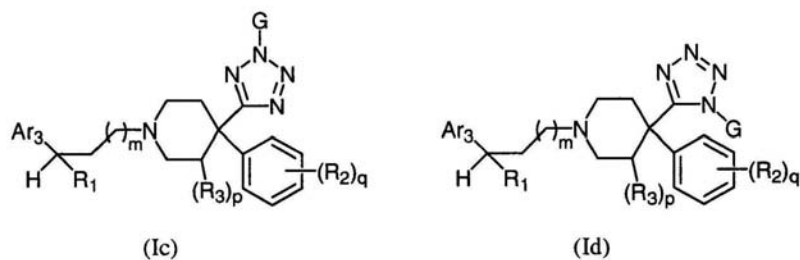
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

下記式 (Ic) 又は (Id)；

【化 3】

30



(式中、

$\text{Ar}_3$  は、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又は  $-(5\text{員} \sim 7\text{員})\text{ヘテロアリール}$ （これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $\text{R}_2$  基で置換されている）であり；

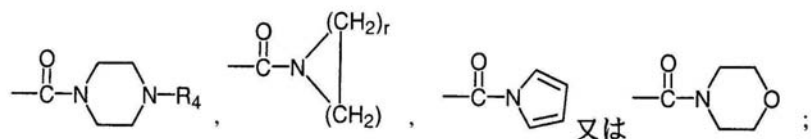
40

$\text{G} = -\text{H}$ 、 $-\text{L}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$ 、 $-\text{L}(\text{CH}_2)_n\text{R}_5$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_5\text{アルキレン})\text{COOR}_4$ 、又は  $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_5\text{アルキレン})\text{R}_5$ ；

$\text{L} = -\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、又は  $-\text{SO}-$ ；

$\text{R}_1 = -\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_4$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、

## 【化 4】



$R_2$  及び  $R_3$  は、各々独立して、ハロゲン、 $-C_1 \sim C_3$  アルキル、 $-O(C_1 \sim C_3$  アルキル)、 $-NH(C_1 \sim C_3$  アルキル) 又は  $-N(C_1 \sim C_3$  アルキル) $_2$  であり；

$R_4 = -H$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-CH_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、又は  $-CH_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)；

$R_5 = -NH_2$ 、 $-NH SO_2 R_4$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリール（これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている）；

$m = 0$  から 4 の範囲の整数；

$n = 1$  から 4 の範囲の整数；

$p = 0$  又は 1；

$q = 0$  から 3 の範囲の整数；

$r = 1$  から 6 の範囲の整数）

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】

$A r_1$  及び  $A r_2$  がフェニルである、請求項 1 に記載の化合物又はその化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4】

$A r_3$  がフェニルである、請求項 2 に記載の化合物又はその化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5】

$m = 1$  及び  $G = H$  である請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6】

$R_1$  が  $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $(C_1 \sim C_4$  アルキル) 又は  $-CN$  である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 7】

$p = 0$  及び  $q = 0$  である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 8】

$G = -(CH_2)_2NH SO_2H$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-CH_2C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-(CH_2)_2C(O)OCH_2CH_3$  又は  $-(CH_2)_4C(O)OCH_2CH_3$  である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

$p = 1$  である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

下記式：

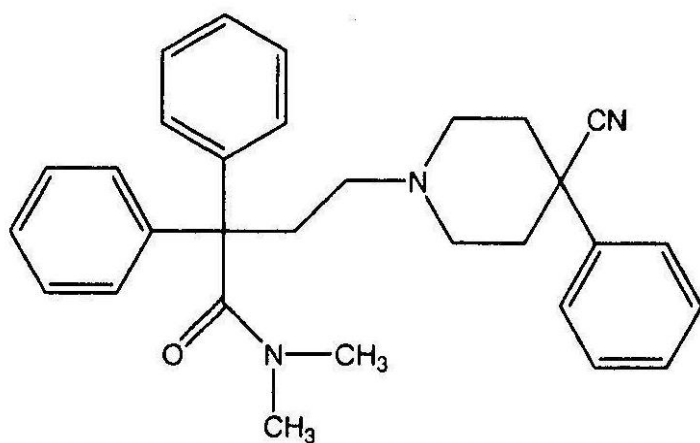
10

20

30

40

## 【化 5】



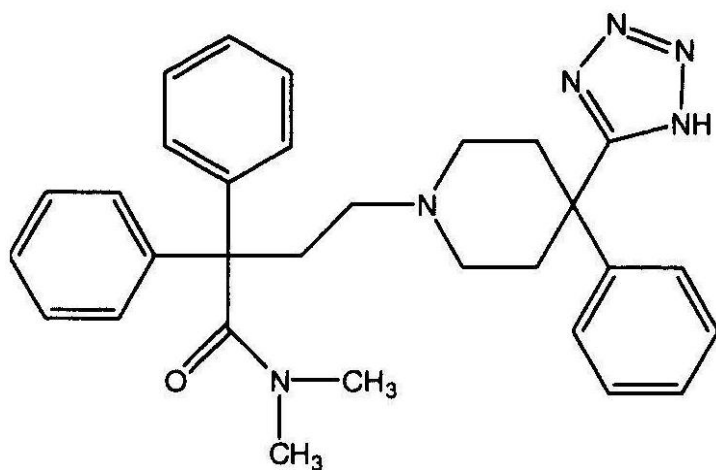
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 1】

下記式：

## 【化 6】



20

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

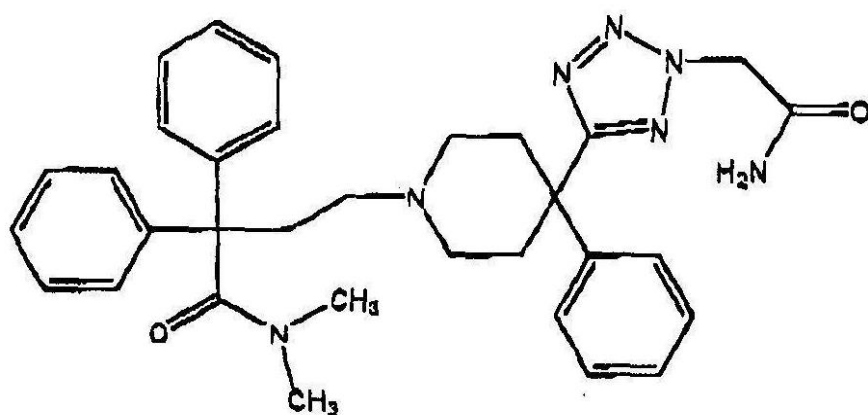
## 【請求項 1 2】

下記式：

30



【化 7】



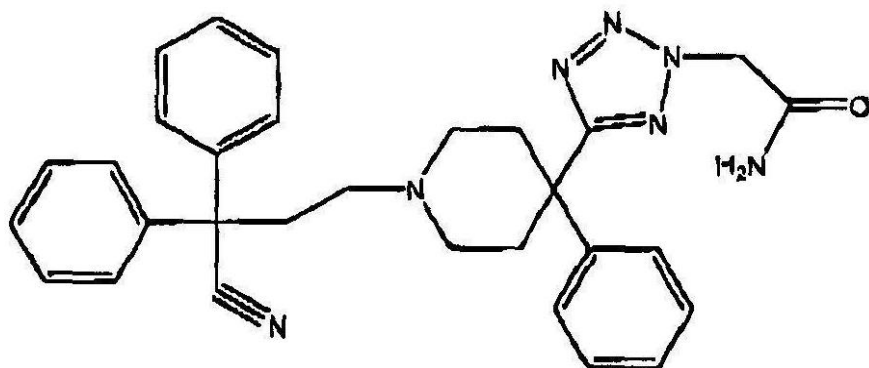
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

下記式：

【化 8】



20

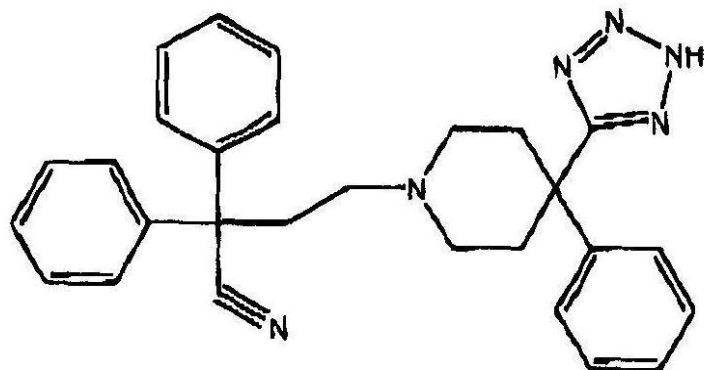
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

下記式：

【化 9】



40

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

下記式：

50

CNC(=O)C1=NC=NC=C1N2C(=NC=NC=C2)C3=CC=CC=C3C4CCN(CC4)CC5(C(=O)N5C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7

モギ (Mogi) らの米国特許第 6, 362, 203 号 B1 は、末梢鎮痛作用を示すと主張されている 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン誘導体を記載している。

## 【 0 0 0 7 】

キャロン (Carron) らのカナダ特許第 9 4 9 5 6 0 号は、鎮痛薬として有用であると主張されている、1 及び 4 位に置換基を有するピペリジン誘導体を記載している。

## 【 0 0 0 8 】

ダン (Dunn) らの国際公開公報第 0 2 / 3 8 1 8 5 号 A 2 は、主張によると抗痛覚過敏オピエートとして有用である 1, 4 - 置換ピペリジン化合物を記載している。

## 【 0 0 0 9 】

国際公開公報第 0 1 / 7 0 6 8 9 号 A 1 の要約書も、主張によるとオピオイド 受容体作動薬として有用である、1 及び 4 位に置換基を有するピペリジン誘導体を開示している。

10

## 【 0 0 1 0 】

伝統的なオピオイド鎮痛薬は、それらが血液脳関門を通過すると薬理活性を発揮する。しかし、この血液脳関門通過は、望ましくない中枢神経系媒介副作用、例えば、呼吸抑制、薬物耐性増加、薬物依存性増加、便秘及び望ましくない高揚感を招くことがある。

## 【 0 0 1 1 】

疼痛又は下痢の治療又は予防に有用であり、疼痛又は下痢を治療するための伝統的な治療法に随伴する 1 又はそれ以上の副作用を低下させるか回避する新薬が、依然として必要とされているのは明らかである。

## 【 0 0 1 2 】

本出願のセクション 2 におけるいずれの参照の引用も、そうした参照が本出願に先行する技術であることの承認ではない。

20

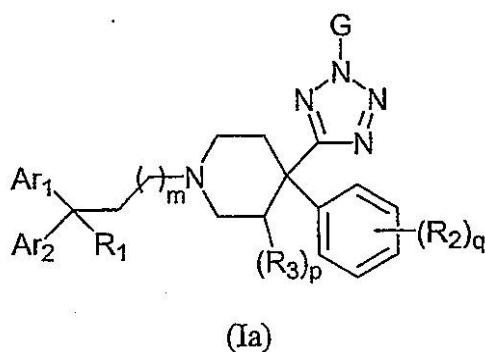
## 【 発明の開示 】

## 【 0 0 1 3 】

( 3 . 発明の開示 )

本発明は、下記式 ( I a ) :

## 【 化 1 1 】



30

( 式中、

$Ar_1$  は、 $-C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリール (これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている) であり；

40

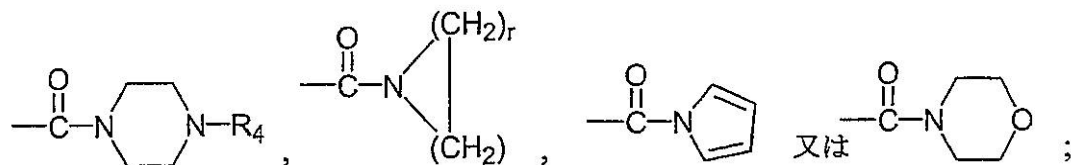
$Ar_2$  は、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリール (これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている) であり；

$G$  は、 $-H$ 、 $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ 、 $-L-(CH_2)_nR_5$ 、 $-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン})CO_2R_4$ 、又は  $-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン})R_5$  であり；

$L = -C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、又は  $-SO-$ ；

$R_1 = -H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-CHO$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$ 、

## 【化 1 2】



$R^2$  及び  $R^3$  は、各々独立して、-ハロゲン、- $C_1 \sim C_3$  アルキル、- $O(C_1 \sim C_3$  アルキル)、- $NH(C_1 \sim C_3$  アルキル)又は- $N(C_1 \sim C_3$  アルキル) $_2$  であり；

$R_4 = -H$ 、- $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、- $CH_2O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、- $CH_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、又は- $CH_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)；

$R_5 = -NH_2$ 、- $NHSO_2R_4$ 、- $C(O)NH_2$ 、- $C(O)NHOH$ 、- $SO_2NH_2$ 、- $C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、- $C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、- $SO_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、- $SO_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、- $H$ 、- $OH$ 、- $CN$ 、- $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、又は-(5員～7員)ヘテロアリール(これらは、各々、非置換であるか、1又はそれ以上の $R_2$ 基で置換されている)；

$m = 0$  から 4 の範囲の整数；

$n = 1$  から 4 の範囲の整数；

$p = 0$  又は 1；

$q = 0$  から 3 の範囲の整数；

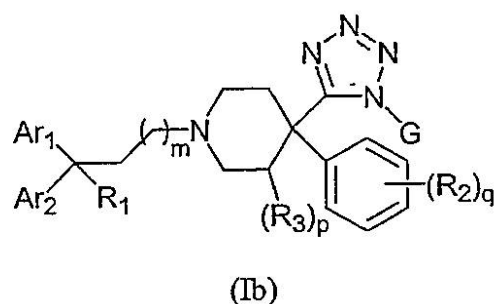
$r = 1$  から 6 の範囲の整数)

を有する化合物及びはそれらの薬学的に許容される塩を包含する。

## 【0014】

本発明は、下記式 (Ib)：

## 【化 1 3】



(式中、

$Ar_1$  は、- $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又は-(5員～7員)ヘテロアリール(これらは、各々、非置換であるか、1又はそれ以上の $R_2$ 基で置換されている)であり；

$Ar_2$  は、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又は-(5員～7員)ヘテロアリール(これらは、各々、非置換であるか、1又はそれ以上の $R_2$ 基で置換されている)であり；

$G = H$ 、- $L(CH_2)_nC(O)OR_4$ 、- $L(CH_2)_nR_5$ 、- $(C_1 \sim C_5$  アルキレン) $COOR_4$ 、又は- $(C_1 \sim C_5$  アルキレン) $R_5$ ；

$L = -C(O)-$ 、- $SO_2-$ 、又は- $SO-$ ；

$R_1 = H$ 、- $C(O)NH_2$ 、- $C(O)NHOH$ 、- $CO_2R_4$ 、- $CHO$ 、- $CN$ 、- $(C_1 \sim C_4$  アルキル)、- $C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、- $C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、

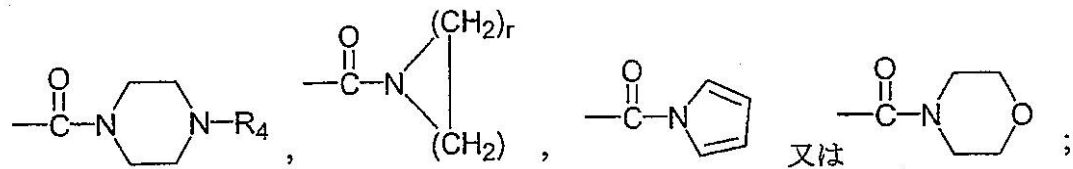
10

20

30

40

## 【化 1 4】



$R^2$  及び  $R^3$  は、各々独立して、ハロゲン、 $-C_1 \sim C_3$  アルキル、 $-O(C_1 \sim C_3$  アルキル)、 $-NH(C_1 \sim C_3$  アルキル) 又は  $-N(C_1 \sim C_3$  アルキル) $_2$  であり；

$R_4 = -H$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-CH_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、又は  $-CH_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)；

$R_5 = -NH_2$ 、 $-NHSO_2R_4$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリール（これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている）；

$m = 0$  から 4 の範囲の整数；

$n = 1$  から 4 の範囲の整数；

$p = 0$  又は 1；

$q = 0$  から 3 の範囲の整数；

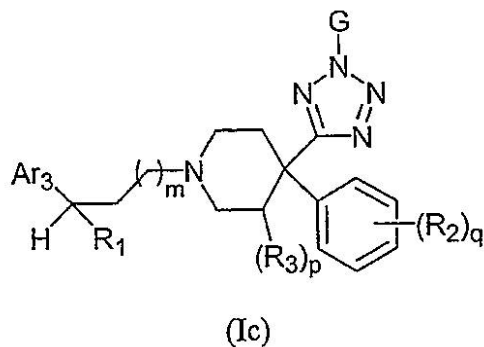
$r = 1$  から 6 の範囲の整数）

を有する化合物及びそれらの薬学的に許容される塩も包含する。

## 【0015】

本発明は、下記式 (Ic)：

## 【化 1 5】



(式中、

$Ar_3$  は、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリール（これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている）であり；

$G = H$ 、 $-L(CH_2)_n C(O)OR_4$ 、 $-L(CH_2)_n R_5$ 、 $-(C_1 \sim C_5$  アルキレン) $COOR_4$ 、又は  $-(C_1 \sim C_5$  アルキレン) $R_5$ ；

$L = -C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、又は  $-SO-$ ；

$R_1 = -H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-CHO$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、

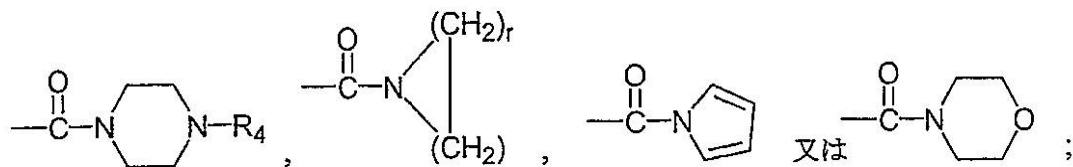
10

20

30

40

## 【化 16】



$R^2$  及び  $R^3$  は、各々独立して、ハロゲン、 $-C_1 \sim C_3$  アルキル、 $-O(C_1 \sim C_3$  アルキル)、 $-NH(C_1 \sim C_3$  アルキル) 又は  $-N(C_1 \sim C_3$  アルキル) $_2$  であり；

$R_4 = -H$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-CH_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、又は  $-CH_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)；

$R_5 = -NH_2$ 、 $-NHSO_2R_4$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリール（これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている）；

$m = 0$  から 4 の範囲の整数；

$n = 1$  から 4 の範囲の整数；

$p = 0$  又は 1；

$q = 0$  から 3 の範囲の整数；

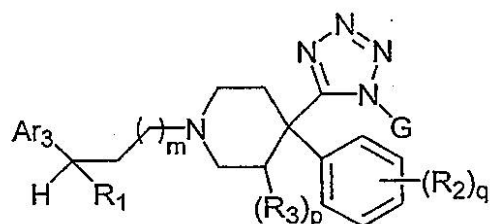
$r = 1$  から 6 の範囲の整数）

を有する化合物及びそれらの薬学的に許容される塩も包含する。

## 【0016】

本発明は、下記式 (Id)：

## 【化 17】



(Id)

(式中、

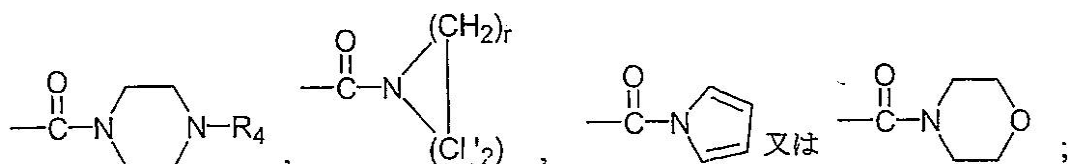
$Ar_3$  は、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリール（これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている）であり；

$G = H$ 、 $-L(CH_2)_n C(O)OR_4$ 、 $-L(CH_2)_n R_5$ 、 $-(C_1 \sim C_5$  アルキレン) $COOR_4$ 、又は  $-(C_1 \sim C_5$  アルキレン) $R_5$ ；

$L = -C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、又は  $-SO-$ ；

$R_1 = -H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-CO_2R_4$ 、 $-CHO$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、

## 【化 18】



10

20

30

40

50

$R^2$  及び  $R^3$  は、各々独立して、ハロゲン、 $-C_1 \sim C_3$  アルキル、 $-O(C_1 \sim C_3$  アルキル)、 $-NH(C_1 \sim C_3$  アルキル) 又は  $-N(C_1 \sim C_3$  アルキル) $_2$  であり；

$R_4 = -H$ 、 $-C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $-CH_2O(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-CH_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、又は  $-CH_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)；

$R_5 = -NH_2$ 、 $-NHSO_2R_4$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-C(O)N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4$  アルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim C_4$  アルキル) $_2$ 、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、又は  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリアル（これらは、各々、非置換であるか、1 又はそれ以上の  $R_2$  基で置換されている）；

$m = 0$  から 4 の範囲の整数；

$n = 1$  から 4 の範囲の整数；

$p = 0$  又は 1；

$q = 0$  から 3 の範囲の整数；

$r = 1$  から 6 の範囲の整数）

を有する化合物及びそれらの薬学的に許容される塩も包含する。

#### 【0017】

式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id) の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩（これらは、各々、「4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物」である）は、動物における疼痛又は下痢の治療又は予防に有用である。

#### 【0018】

本発明は、有効量の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む組成物にも関する。本組成物は、動物における疼痛又は下痢の治療又は予防に有用である。

#### 【0019】

本発明は有効量の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を収容した容器及び疼痛又は下痢の治療又は予防にそれを使用するための指示を含むキットにも関する。

#### 【0020】

更に、本発明は、それらを必要とする動物に有効量の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を投与することを含む、動物における疼痛又は下痢の予防方法に関する。

#### 【0021】

更に、本発明は、それらを必要とする動物に有効量の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を投与することを含む、動物における疼痛又は下痢の治療方法に関する。

#### 【0022】

更に、本発明は、オピオイド受容体を発現することができる細胞を有効量の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物と接触させることを含む、細胞におけるオピオイド受容体機能の刺激方法に関する。

#### 【0023】

尚、更に、本発明は、4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物と薬学的に許容される担体又は賦形剤とを混合する段階を含む、医薬組成物の調製方法に関する。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0024】

本発明は、本発明の非限定的な実施形態を例示するための以下の詳細な説明及び実例となる実施例を参照することにより、さらに十分に理解することができる。

(4. 発明の詳細な説明)

4.1 定義

#### 【0025】

本明細書で用いられる場合、上で用いた用語は、以下の意味を有する：

「 $-C_1 \sim C_3$  アルキル」は、1 から 3 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の非環状炭化水素鎖を意味する。代表的な直鎖及び分枝鎖  $-C_1 \sim C_3$  アルキルには、 $-$ メチル、 $-$ エチル、 $-n$ -プロピル及びイソプロピルが挙げられる。

【0026】

「 $-C_1 \sim C_4$  アルキル」は、1 から 4 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の非環状炭化水素鎖を意味する。代表的な直鎖  $-C_1 \sim C_4$  アルキルには、メチル、 $-$ エチル、 $-n$ -プロピル及び $-n$ -ブチルが挙げられる。代表的な分枝鎖  $-C_1 \sim C_4$  アルキルには、 $-$ イソプロピル、 $-sec$ -ブチル、 $-$ イソブチル及び $-tert$ -ブチルが挙げられる。

【0027】

「 $-C_1 \sim C_6$  アルキル」は、1 から 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の非環状炭化水素鎖を意味する。代表的な直鎖  $-C_1 \sim C_6$  アルキルには、メチル、 $-$ エチル、 $-n$ -プロピル、 $-n$ -ブチル、 $-n$ -ペンチル及び $-n$ -ヘキシルが挙げられる。代表的な分枝鎖  $-C_1 \sim C_6$  アルキルには、 $-$ イソプロピル、 $-sec$ -ブチル、 $-$ イソブチル、 $-tert$ -ブチル、 $-$ イソペンチル、 $-$ ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル及び3, 3-ジメチルブチルが挙げられる。

【0028】

「 $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキル」は、1 から 10 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖  $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキルには、メチル、 $-$ エチル、 $-n$ -プロピル、 $-n$ -ブチル、 $-n$ -ペンチル、 $-n$ -ヘキシル、 $-n$ -ヘプチル、 $-n$ -オクチル、 $-n$ -ノニル及び $-n$ -デシルが挙げられる。代表的な分枝鎖  $-(C_1 \sim C_{10})$  アルキルには、イソプロピル、 $sec$ -ブチル、イソブチル、 $-tert$ -ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1, 2-ジメチルペンチル、1, 3-ジメチルペンチル、1, 2-ジメチルヘキシル、1, 3-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、1, 2-ジメチルヘプチル、1, 3-ジメチルヘプチル及び3, 3-ジメチルヘプチルが挙げられる。

【0029】

「 $-C_1 \sim C_5$  アルキレン」は、1 から 5 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の非環状二価炭化水素を意味する。代表的な直鎖  $-C_1 \sim C_5$  アルキレン基は、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、及び $-(CH_2)_5-$ である。代表的な分枝鎖  $-C_2 \sim C_5$  アルキレン基には、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_3)_2(CH_2)_2C-$ 及び $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$ が挙げられる。

【0030】

「 $-C_3 \sim C_8$  シクロアルキル」は、3 から 8 個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素を意味する。代表的な  $-C_3 \sim C_8$  シクロアルキルは、 $-$ シクロプロピル、 $-$ シクロブチル、 $-$ シクロペンチル、 $-$ シクロヘキシル、 $-$ シクロヘプチル及び $-$ シクロオクチルである。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 3 1 】

「 - ( 5 員 ~ 7 員 ) ヘテロアリール」は、その環の少なくとも 1 個の炭素原子が、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択されたヘテロ原子で置換されている、5 員 ~ 7 員芳香族複素環を意味する。この ( 5 員 ~ 7 員 ) ヘテロアリール環は、少なくとも 1 個の炭素原子を含有する。代表的な - ( 5 員 ~ 7 員 ) ヘテロアリールには、ピリジル、フリル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアジアゾリル及びトリアジニルが挙げられる。

## 【 0 0 3 2 】

「ハロゲン」は、 - F、 - Cl、 - Br 又は - I を意味する。

10

## 【 0 0 3 3 】

用語「動物」には、ウシ、類人猿、サル、チンパンジー、ヒヒ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びヒトが挙げられるが、それらに限定されない。

## 【 0 0 3 4 】

本明細書で用いられる場合の「薬学的に許容される塩」という句は、4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の酸性及び塩基性窒素基から形成される塩である。実例となる塩には、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩 (glucuronate)、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、及びバモエート (すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)) 塩が挙げられるが、それらに限定されない。句「薬学的に許容される塩」は、酸性官能基、例えばカルボン酸官能基、及び薬学的に許容される無機又は有機塩基を有する 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の塩も指す。実例となる塩基には、アルカリ金属、例えばナトリウム、カリウム及びリチウム、の水酸化物；アルカリ土類金属、例えばカルシウム及びマグネシウム、の水酸化物；他の金属、例えばアルミニウム及び亜鉛、の水酸化物；アンモニア；ならびに有機アミン、例えば、非置換又はヒドロキシ置換モノ - 、ジ - もしくはトリアルキルアミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N - メチル - N - エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ - 、ビス - もしくはトリス - (2 - ヒドロキシ - 低級アルキルアミン)、例えばモノ - 、ビス - もしくはトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、2 - ヒドロキシ - tert - ブチルアミン、又はトリス - (ヒドロキシメチル) メチルアミン；N, N - ジ - 低級アルキル - N - (ヒドロキシ低級アルキル) - アミン、例えば、N, N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、又はトリ - (2 - ヒドロキシエチル) アミン；N - メチル - D - グルカミン；ならびにアミノ酸、例えばアルギニン、リシンなどが挙げられるが、それらに限定されない。

20

30

## 【 0 0 3 5 】

疼痛又は下痢「の治療」及び「を治療すること」という用語は、疼痛もしくは下痢の重症度の低下又は疼痛もしくは下痢の停止を包含する。1 つの実施形態において、「を治療すること」又は「の治療」は、疼痛又は下痢の総合的な症状発現頻度を抑えること、例えば減少させることを包含する。

40

## 【 0 0 3 6 】

疼痛又は下痢「の予防」及び「を予防すること」という用語は、疼痛又は下痢の発症の回避を包含する。

## 【 0 0 3 7 】

句「オピオイド受容体」は、 $\mu$  - オピオイド受容体、 $\kappa$  - オピオイド受容体、 $\delta$  - オピオイド受容体又は ORL - 1 受容体を意味する。

50

## 【 0 0 3 8 】

4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物に関して用いられる時の「有効量」という句は、動物における疼痛又は下痢の治療又は予防に有用であるか、細胞におけるオピオイド受容体機能の刺激に有用である 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の量を意味する。

## 【 0 0 3 9 】

別の治療薬に関して用いられる時の「有効量」という句は、その治療薬の治療効果を生じる量を意味する。

## 【 0 0 4 0 】

第一の基が、「1又はそれ以上の」第二の基「で置換されている」時、第一の基の1又はそれ以上の水素原子各々が、第二の基で置換されている。

10

## 【 0 0 4 1 】

1つの実施形態において、第一の基は、3個の第二の基で置換されている。

## 【 0 0 4 2 】

もう1つの実施形態において、第一の基は、1又は2個の第二の基で置換されている。

## 【 0 0 4 3 】

もう1つの実施形態において、第一の基は、1個だけの第二の基で置換されている。

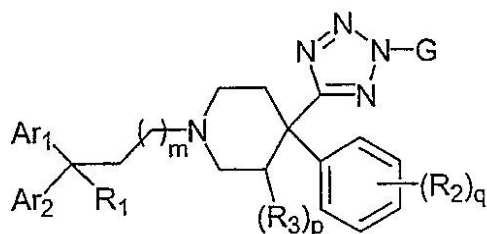
4 . 2 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物

## 【 0 0 4 4 】

上述のように、本発明は下記式 ( I a ) :

20

## 【 化 1 9 】



(Ia)

30

(式中、 $Ar_1$ 、 $Ar_2$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $G$ 、 $m$ 、 $p$ 及び $q$ は、上で定義したとおりである)

を有する 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物及びそれらの薬学的に許容される塩を包含する。

## 【 0 0 4 5 】

1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G$ が  $-H$  であるものである。

## 【 0 0 4 6 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G$ が  $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$  であるものである。

40

## 【 0 0 4 7 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G$ が  $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$  であり、 $L = -C(O)-$  であるものである。

## 【 0 0 4 8 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G$ が  $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$  であり、 $L = -SO_2-$  又は  $-SO-$  であるものである。

## 【 0 0 4 9 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペ

50

リジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$  であり、 $R_4 = H$  であるものである。

【0050】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$  であり、 $R_4 = -C_1 \sim C_{10}$  アルキルであるものである。

【0051】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$  であり、 $R_4 = -CH_2O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であるものである。

10

【0052】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$  であり、 $R_4 = -CH_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-CH_2N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

【0053】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G =  $-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン})COOR_4$  であるものである。

【0054】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G =  $-CH_2-COOR_4$  であるものである。

20

【0055】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G =  $-(CH_2)_2-COOR_4$  であるものである。

【0056】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G =  $-(CH_2)_3-COOR_4$  であるものである。

【0057】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G =  $-(CH_2)_4-COOR_4$  であるものである。

【0058】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G =  $-(CH_2)_5-COOR_4$  であるものである。

30

【0059】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $R_5 = -NH SO_2 R_4$  であるものである。

【0060】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $R_5 = -C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

40

【0061】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $R_5 = -SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-SO_2N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

【0062】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $R_5 = -NH SO_2 H$  であるものである。

50

## 【 0 0 6 3 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $L = -C(O)-$  であるものである。

## 【 0 0 6 4 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $L = -SO_2-$  又は  $-SO-$  であるものである。

## 【 0 0 6 5 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン }) R_5$  であるものである。

10

## 【 0 0 6 6 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -CH_2-R_5$  であるものである。

## 【 0 0 6 7 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_2-R_5$  であるものである。

## 【 0 0 6 8 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_3-R_5$  であるものである。

20

## 【 0 0 6 9 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_4-R_5$  であるものである。

## 【 0 0 7 0 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_5-R_5$  であるものである。

## 【 0 0 7 1 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン }) R_5$ 、及び  $R_5 = -C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })_2$  であるものである。

30

## 【 0 0 7 2 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -CH_2-R_5$ 、及び  $R_5 = -C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })_2$  であるものである。

## 【 0 0 7 3 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -CH_2C(O)N(CH_3)_2$  であるものである。

## 【 0 0 7 4 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_2-R_5$ 、及び  $R_5 = -C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })_2$  であるものである。

40

## 【 0 0 7 5 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_3-R_5$ 、及び  $R_5 = -C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル })_2$  であるものである。

## 【 0 0 7 6 】

50

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = - (CH_2)_4 - R_5$ 、及び  $R_5 = - C(O)NH_2$ 、 $- C(O)NHOH$ 、 $- C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $- C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

【 0 0 7 7 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = - (CH_2)_5 - R_5$ 、及び  $R_5 = - C(O)NH_2$ 、 $- C(O)NHOH$ 、 $- C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $- C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

【 0 0 7 8 】

10

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 0$  であるものである。

【 0 0 7 9 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$  であるものである。

【 0 0 8 0 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が、( R ) 立体配置であるものである。

【 0 0 8 1 】

20

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が、( S ) 立体配置であるものである。

【 0 0 8 2 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $- C_1 \sim C_3$  アルキルであるものである。

【 0 0 8 3 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $- CH_3$  であるものである。

【 0 0 8 4 】

30

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $- C_1 \sim C_3$  アルキルであり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が、( R ) 立体配置であるものである。

【 0 0 8 5 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $- CH_3$  であり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が、( R ) 立体配置であるものである。

【 0 0 8 6 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $- C_1 \sim C_3$  アルキルであり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が、( S ) 立体配置であるものである。

40

【 0 0 8 7 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $- CH_3$  であり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が、( S ) 立体配置であるものである。

【 0 0 8 8 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $q = 0$  であるものである。

【 0 0 8 9 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペ

50

リジン化合物は、 $m = 0$  であるものである。

【0090】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$  であるものである。

【0091】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、及び  $p = 0$  であるものである。

【0092】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、及び  $p = 0$  であるものである。

10

【0093】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

【0094】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

【0095】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、 $p = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

【0096】

20

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、 $p = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

【0097】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が -Br、-Cl、-I、又は -F であるものである。

【0098】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が -O( $C_1 \sim C_3$  アルキル) であるものである。

【0099】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が - $C_1 \sim C_3$  アルキル であるものである。

30

【0100】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が -NH( $C_1 \sim C_3$  アルキル) 又は -N( $C_1 \sim C_3$  アルキル)<sub>2</sub> であるものである。

【0101】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が -Br、-Cl、-I、又は -F であるものである。

【0102】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が -O( $C_1 \sim C_3$  アルキル) であるものである。

40

【0103】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が - $C_1 \sim C_3$  アルキル であるものである。

【0104】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が -NH( $C_1 \sim C_3$  アルキル) 又は -N( $C_1 \sim C_3$  アルキル)<sub>2</sub> であるものである。

【0105】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペ

50

リジン化合物は、 $R_1$  が H であるものである。

【0106】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  のあるものである。

【0107】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)N(CH_3)_2$  であるものである。

【0108】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$  であるものである。

10

【0109】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)NHCH_3$  であるものである。

【0110】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)NH(CH_2CH_3)$  であるものである。

【0111】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-COOR_4$  であるものである。

20

【0112】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-CHO$  であるものである。

【0113】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-CN$  であるものである。

【0114】

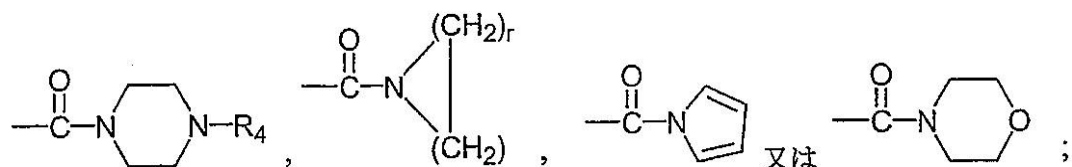
もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であるものである。

【0115】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が下記：

30

【化20】



であるものである。

40

【0116】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$  が  $-C_3 \sim C_8$  シクロアルキルであるものである。

【0117】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$  がフェニル、ナフチル、アントリル又はフェナントリルであるものである。

【0118】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$  が  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリアルであるものである。

50

## 【0119】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ が1又はそれ以上の $R_2$ 基で置換されているものである。

## 【0120】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_2$ がフェニル、ナフチル、アントリル又はフェナントリルであるものである。

## 【0121】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_2$ が-(5員~7員)ヘテロアリアルであるものである。

10

## 【0122】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_2$ が1又はそれ以上の $R_2$ 基で置換されているものである。

## 【0123】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ 及び $Ar_2$ がフェニルであるものである。

## 【0124】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ がシクロヘキシルであるものである。

## 【0125】

20

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ がシクロヘキシルであり、 $Ar_2$ がフェニルであるものである。

## 【0126】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $p = 0$ であるものである。

## 【0127】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $q = 0$ であるものである。

## 【0128】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $m = 0$ であるものである。

30

## 【0129】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $m = 1$ であるものである。

## 【0130】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、ならびに $Ar_1$ 及び $Ar_2$ がフェニルであるものである。

## 【0131】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び $q = 0$ であるものである。

40

## 【0132】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び $m = 0$ であるものである。

## 【0133】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び $m = 1$ であるものである。

## 【0134】

もう1つの実施形態において、式(Ia)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、ならびに $Ar_1$ 及び $Ar_2$ がフェニルであるものである。

50



## 【 0 1 3 5 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、及び  $m = 0$  であるものである。

## 【 0 1 3 6 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、及び  $m = 1$  であるものである。

## 【 0 1 3 7 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、ならびに  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  がフェニルであるものである。

10

## 【 0 1 3 8 】

もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、 $m = 0$ 、ならびに  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  がフェニルであるものである。

## 【 0 1 3 9 】

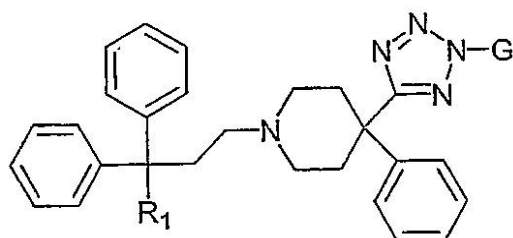
もう1つの実施形態において、式 ( I a ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、 $m = 1$ 、ならびに  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  がフェニルであるものである。

## 【 0 1 4 0 】

式 ( I a ) の実例となる 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、下記の構造：

20

## 【 化 2 1 】



30

及びその薬学的に許容される塩を有し、この式中の  $G$  及び  $R_1$  は、次のとおりである：

【 表 1 】

化合物番号:	$G$ :	$R_1$ :
AAA	-H	-H
AAB	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-H
AAC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
AAD	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	-H

40

AAE	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-H
AAF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
AAG	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H
AAH	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
AAI	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
AAJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
AAK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
AAL	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
AAM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
AAN	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
AAO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
AAP	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H
AAQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
AAR	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-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	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$

10

20

30

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	- H	-CHO
ACG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
ACH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
ACI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
ACK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
ACL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO

10

20

30

ACO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-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
AND	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-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	$-\text{CH}_3$
ADS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$

10

20

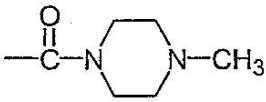
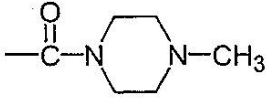
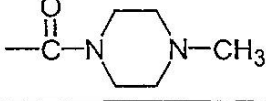
30

ADT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
ADU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
ADV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
ADW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
ADX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
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	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
AEI	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
AEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
AEK	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEL	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEN	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEO	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AER	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AET	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEV	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEX	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$

10

20

30

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

10

20

30

40

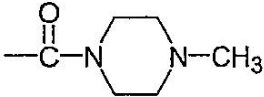
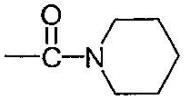
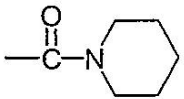
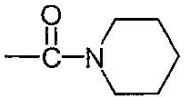
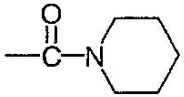
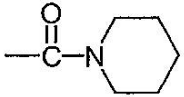
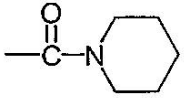
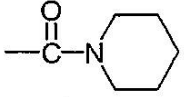
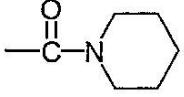
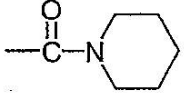
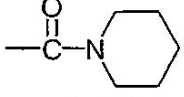
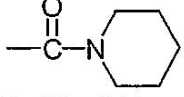
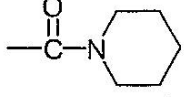
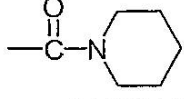
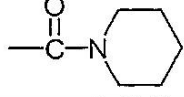
AFZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGI	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGJ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGK	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGL	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AGM	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGN	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	

10

20

30

40

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

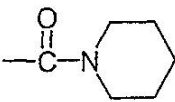
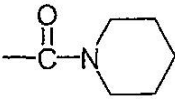
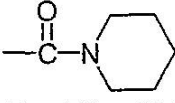
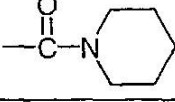
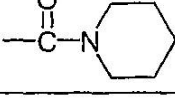
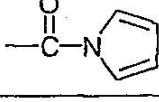
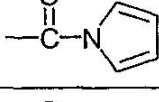
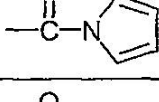
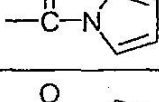
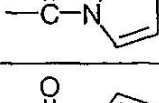
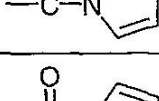
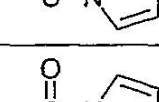
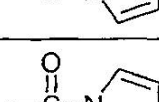
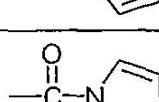

10

20

30

40



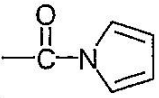
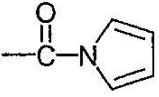
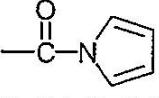
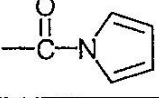
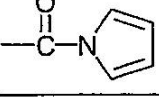
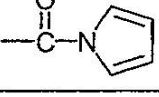
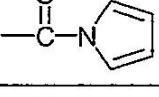
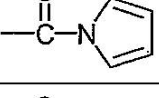
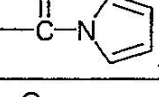
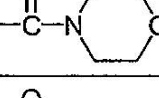
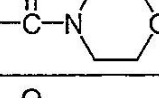
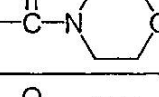
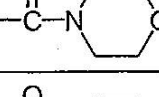
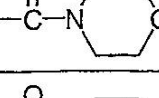
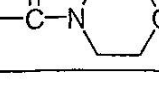
AHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AHH	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AHI	$-\text{H}$	
AHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$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

10

20

30

40

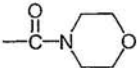
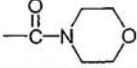
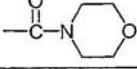
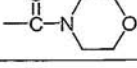
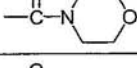
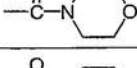
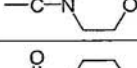
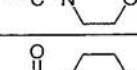
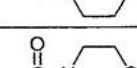
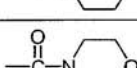
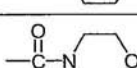
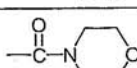
AHS	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHT	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHU	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHV	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

10

20

30

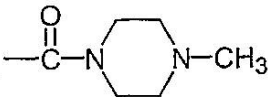
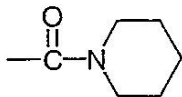
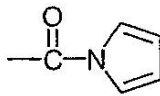
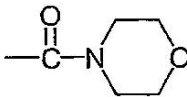
40

AIH	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIK	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
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

10

20

30

AIZ	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
AJA	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$
AJB	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AJC	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
AJD	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
AJE	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
AJF	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	

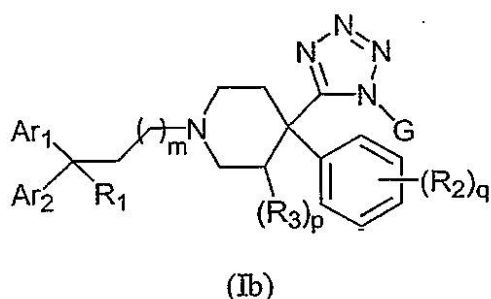
10

## 【 0 1 4 1 】

本発明は下記式 ( I b ) :

20

## 【 化 2 2 】



30

( 式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{Ar}_2$ 、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_3$ 、 $\text{G}$ 、 $m$ 、 $p$  及び  $q$  は、上で定義したとおりである )

を有する化合物及びそれらの薬学的に許容される塩を更に包含する。

## 【 0 1 4 2 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $\text{G}$  が  $\text{H}$  であるものである。

## 【 0 1 4 3 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $\text{G} = -\text{L}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$  であるものである。

## 【 0 1 4 4 】

40

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $\text{G} = -\text{L}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$  であり、 $\text{L} = -\text{C}(\text{O})-$  であるものである。

## 【 0 1 4 5 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $\text{G} = -\text{L}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$  であり、 $\text{L} = -\text{SO}_2-$  又は  $-\text{SO}-$  であるものである。

## 【 0 1 4 6 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $\text{G} = -\text{L}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$  であり、 $\text{R}_4 = \text{H}$  であるものである。

50

## 【 0 1 4 7 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L(CH_2)_n C(O)OR_4$  であり、 $R_4 = -C_1 \sim C_{10}$  アルキルであるものである。

## 【 0 1 4 8 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L(CH_2)_n C(O)OR_4$  であり、 $R_4 = -CH_2O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であるものである。

## 【 0 1 4 9 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G$  が  $-L(CH_2)_n C(O)OR_4$  であり、 $R_4 = -CH_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-CH_2N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。 10

## 【 0 1 5 0 】

もう1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン})R_5$  であるものである。

## 【 0 1 5 1 】

もう1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -CH_2 - R_5$  であるものである。

## 【 0 1 5 2 】

もう1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_2 - R_5$  であるものである。 20

## 【 0 1 5 3 】

もう1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_3 - R_5$  であるものである。

## 【 0 1 5 4 】

もう1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_4 - R_5$  であるものである。

## 【 0 1 5 5 】

もう1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_5 - R_5$  であるものである。 30

## 【 0 1 5 6 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン})COOR_4$  であるものである。

## 【 0 1 5 7 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -CH_2 - COOR_4$  であるものである。

## 【 0 1 5 8 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_2 - COOR_4$  であるものである。

## 【 0 1 5 9 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_3 - COOR_4$  であるものである。 40

## 【 0 1 6 0 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_4 - COOR_4$  であるものである。

## 【 0 1 6 1 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_5 - COOR_4$  であるものである。

## 【 0 1 6 2 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジ 50

ン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $R_5 = -NH SO_2 R_4$  であるものである。

【0163】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $R_5 = -C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH OH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

【0164】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $R_5 = -SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-SO_2 N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

10

【0165】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $R_5 = -NH SO_2 H$  であるものである。

【0166】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $L = -C(O)-$  であるものである。

【0167】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、G が  $-L-(CH_2)_nR_5$  であり、 $L = -SO_2-$  又は  $-SO-$  であるものである。

20

【0168】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 0$  であるものである。

【0169】

もう1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$  であるものである。

【0170】

もう1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が、(R) 立体配置であるものである。

30

【0171】

もう1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が (S) 立体配置であるものである。

【0172】

もう1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであるものである。

【0173】

もう1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $-CH_3$  であるものである。

40

【0174】

もう1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $-C_1 \sim C_3$  アルキルであり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が (R) 立体配置であるものである。

【0175】

もう1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が  $-CH_3$  であり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が (R) 立体配置であるものである。

50

## 【 0 1 7 6 】

もう1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が -  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が ( S ) 立体配置であるものである。

## 【 0 1 7 7 】

もう1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が -  $CH_3$  であり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が ( S ) 立体配置であるものである。

## 【 0 1 7 8 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $q = 0$  であるものである。 10

## 【 0 1 7 9 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$  であるものである。

## 【 0 1 8 0 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$  であるものである。

## 【 0 1 8 1 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、及び  $p = 0$  であるものである。 20

## 【 0 1 8 2 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、及び  $p = 0$  であるものである。

## 【 0 1 8 3 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

## 【 0 1 8 4 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

## 【 0 1 8 5 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、 $p = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。 30

## 【 0 1 8 6 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、 $p = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

## 【 0 1 8 7 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が - Br、- Cl、- I、又は - F であるものである。

## 【 0 1 8 8 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が - O (  $C_1 \sim C_3$  アルキル ) であるものである。 40

## 【 0 1 8 9 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が -  $C_1 \sim C_3$  アルキルであるものである。

## 【 0 1 9 0 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が - NH (  $C_1 \sim C_3$  アルキル ) 又は - N (  $C_1 \sim C_3$  アルキル ) <sub>2</sub> であるものである。

## 【 0 1 9 1 】

1つの実施形態において、式 ( I b ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン 50

ン化合物は、 $R_3$  が  $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、又は  $-F$  であるものである。

【0192】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が  $-O(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$  であるものである。

【0193】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が  $-C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$  であるものである。

【0194】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が  $-NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$  又は  $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

10

【0195】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $H$  であるものである。

【0196】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  のあるものである。

【0197】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)N(CH_3)_2$  であるものである。

20

【0198】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$  であるものである。

【0199】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)NHCH_3$  であるものである。

【0200】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)NH(CH_2CH_3)$  であるものである。

30

【0201】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-COOR_4$  であるものである。

【0202】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-CHO$  であるものである。

【0203】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-CN$  であるものである。

【0204】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であるものである。

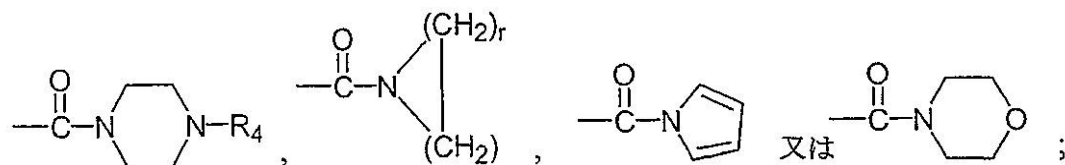
40

【0205】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が、下記：



## 【化 2 3】



であるものである。

## 【0206】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ が $-C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであるものである。

10

## 【0207】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ がフェニル、ナフチル、アントリル又はフェナントリルであるものである。

## 【0208】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ が(5員~7員)ヘテロアリールであるものである。

## 【0209】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ が1又はそれ以上の $R_2$ 基で置換されているものである。

20

## 【0210】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_2$ がフェニル、ナフチル、アントリル又はフェナントリルであるものである。

## 【0211】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_2$ が(5員~7員)ヘテロアリールであるものである。

## 【0212】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_2$ が1又はそれ以上の $R_2$ 基で置換されているものである。

30

## 【0213】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ 及び $Ar_2$ がフェニルであるものである。

## 【0214】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ がシクロヘキシルであるものである。

## 【0215】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_1$ がシクロヘキシルであり、 $Ar_2$ がフェニルであるものである。

## 【0216】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $p = 0$ であるものである。

40

## 【0217】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $q = 0$ であるものである。

## 【0218】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $m = 0$ であるものである。

## 【0219】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジ

50

ン化合物は、 $G = H$ 、及び  $m = 1$  であるものである。

【0220】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、ならびに  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  がフェニルであるものである。

【0221】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

【0222】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び  $m = 0$  であるものである。

10

【0223】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び  $m = 1$  であるものである。

【0224】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、ならびに  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  がフェニルであるものである。

【0225】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、及び  $m = 0$  であるものである。

【0226】

20

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、及び  $m = 1$  であるものである。

【0227】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、ならびに  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  がフェニルであるものである。

【0228】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、 $m = 0$ 、ならびに  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  がフェニルであるものである。

30

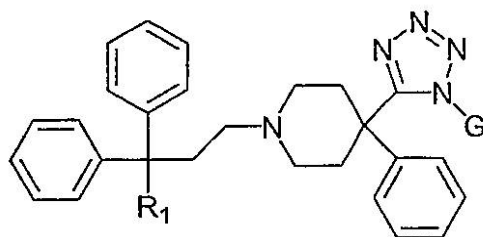
【0229】

1つの実施形態において、式(Ib)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、 $m = 1$ 、ならびに  $Ar_1$  及び  $Ar_2$  がフェニルであるものである。

【0230】

式(Ib)の実例となる4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、下記の構造：

【化24】



40

及びその薬学的に許容される塩を有し、この式中の  $G$  及び  $R_1$  は、次のとおりである：

【表 2】

化合物番号:	G:	R <sub>1</sub> :
BAA	-H	-H
BAB	-CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-H
BAC	-CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
BAD	-C(O)CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAE	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-H
BAF	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
BAG	-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H

BAI	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAJ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAK	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAM	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAN	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAO	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAP	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-H
BAQ	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
BAR	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> H	-H
BAS	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
BAT	-H	-C(O)NH <sub>2</sub>
BAU	-CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BAV	-CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BAW	-C(O)CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BAX	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BAY	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BAZ	-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBA	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBB	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBC	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBD	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBE	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBF	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBG	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBI	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBJ	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBK	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> H	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
BBM	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

10

20

30

40

50

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

10

20

30

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 <sub>3</sub>
BDS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH <sub>3</sub>
BDT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH <sub>3</sub>
BDU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)$	-CH <sub>3</sub>
BDV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH <sub>3</sub>
BDW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH <sub>3</sub>

10

20

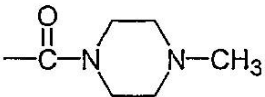
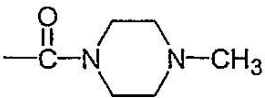
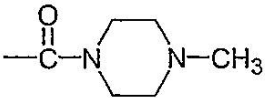
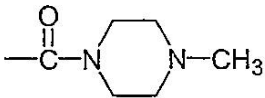
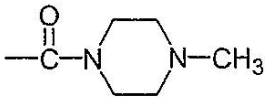
30

BDX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BDY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BDZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
BEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
BEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
BEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEK	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEO	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEQ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BER	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BET	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEV	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEX	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEY	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BEZ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BFA	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BFB	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$

10

20

30

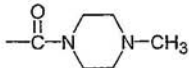
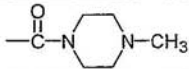
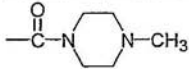
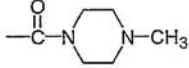
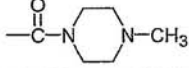
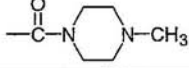
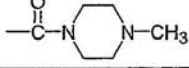
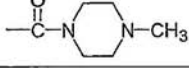
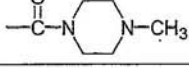
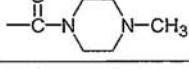
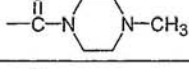
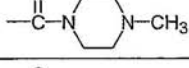
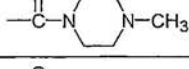
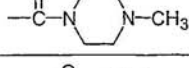
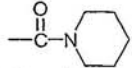
BFC	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BFD	- H	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFE	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFF	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

10

20

30

40

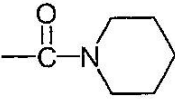
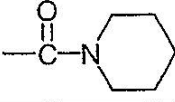
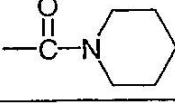
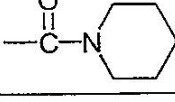
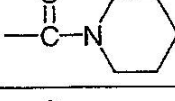
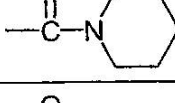
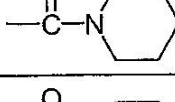
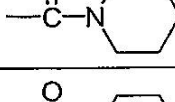
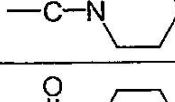
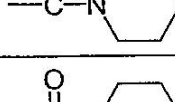
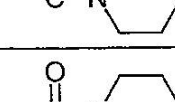

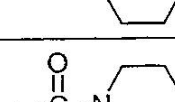
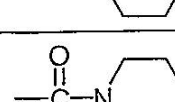

BGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
BGO	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGP	$-\text{H}$	

10

20

30



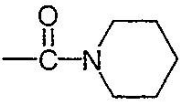
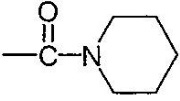
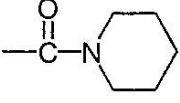
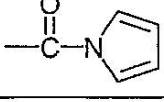
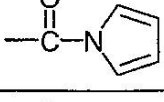
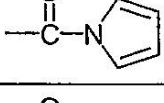
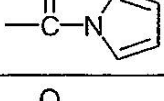
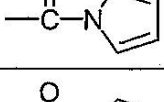
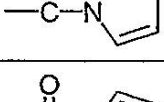
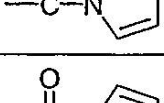
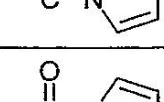
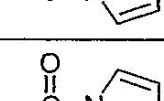
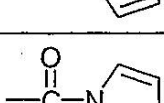
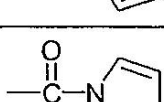
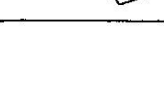
BGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BGR	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BGS	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	
BGT	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	
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	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	

10

20

30

40

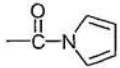
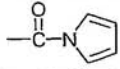
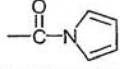
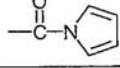
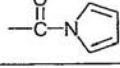
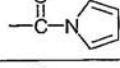
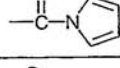
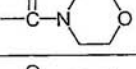
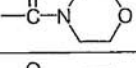
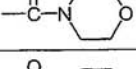
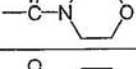
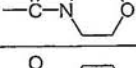
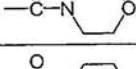
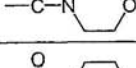
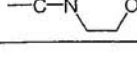
BHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
BHH	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BHI	$-\text{H}$	
BHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$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

10

20

30

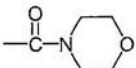
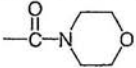
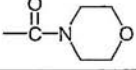
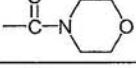
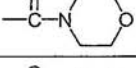
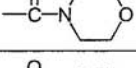
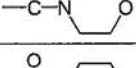

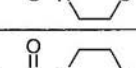
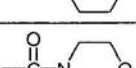
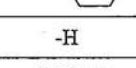
40

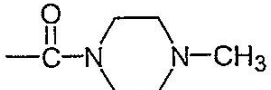
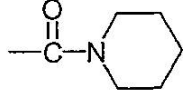
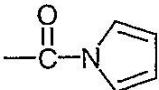
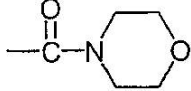
BHU	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHV	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
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	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

10

20

30

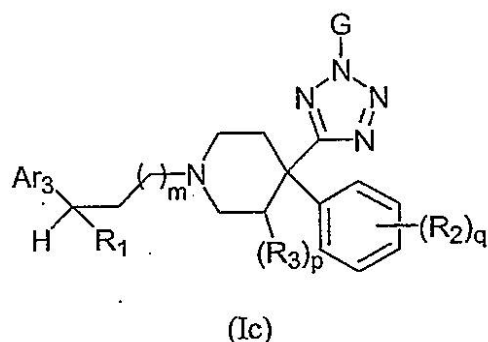
BIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BIK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BIM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BIN	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BIO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
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	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	

【 0 2 3 1 】

本発明は下記式 ( I c ) :

## 【化 2 5】



10

(式中、 $Ar_3$ 、 $R_1 \sim R_3$ 、 $G$ 、 $m$ 、 $p$ 及び $q$ は、上で定義したとおりである)  
を有する化合物及びそれらの薬学的に許容される塩を更に包含する。

## 【0232】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G$ が $H$ であるものである。

## 【0233】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ であるものである。

## 【0234】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ であり、 $L = -C(O)-$ であるものである。

20

## 【0235】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ であり、 $L = -SO_2-$ 又は $-SO-$ であるものである。

## 【0236】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン})R_5$ であるものである。

30

## 【0237】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -CH_2-R_5$ であるものである。

## 【0238】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_2-R_5$ であるものである。

## 【0239】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_3-R_5$ であるものである。

## 【0240】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_4-R_5$ であるものである。

40

## 【0241】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_5-R_5$ であるものである。

## 【0242】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ であり、 $R_4 = H$ であるものである。

## 【0243】

50

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ であり、 $R_4 = -C_1 \sim C_{10}$ アルキルであるものである。

【0244】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ であり、 $R_4 = -CH_2O(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であるものである。

【0245】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ であり、 $R_4 = -CH_2NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 又は $-CH_2N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ であるものである。

10

【0246】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(C_1 \sim C_5 \text{アルキレン})COOR_4$ であるものである。

【0247】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -CH_2-COOR_4$ であるものである。

【0248】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_2-COOR_4$ であるものである。

20

【0249】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_3-COOR_4$ であるものである。

【0250】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_4-COOR_4$ であるものである。

【0251】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_5-COOR_4$ であるものである。

【0252】

30

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n R_5$ であり、 $R_5 = -NH SO_2 R_4$ であるものである。

【0253】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n R_5$ であり、 $R_5 = -C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 又は $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ であるものである。

【0254】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n R_5$ であり、 $R_5 = -SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 又は $-SO_2 N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ であるものである。

40

【0255】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n R_5$ であり、 $R_5 = -NH SO_2 H$ であるものである。

【0256】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n R_5$ であり、 $L = -C(O)-$ であるものである。

【0257】

50

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_nR_5$ であり、 $L = -SO_2-$ 又は $-SO-$ であるものである。

【0258】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = (C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン }) R_5$ であるものである。

【0259】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 0$ であるものである。

【0260】

もう1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ であるものである。

【0261】

もう1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が結合している炭素原子が(R)立体配置であるものである。

【0262】

もう1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が結合している炭素原子が(S)立体配置であるものである。

【0263】

もう1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が $-C_1 \sim C_3$ アルキルであるものである。

【0264】

もう1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が $-CH_3$ であるものである。

【0265】

もう1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が $-C_1 \sim C_3$ アルキルであり、及び $R_3$ が結合している炭素原子が(R)立体配置であるものである。

【0266】

もう1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が $-CH_3$ であり、及び $R_3$ が結合している炭素原子が(R)立体配置であるものである。

【0267】

もう1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が $-C_1 \sim C_3$ アルキルであり、及び $R_3$ が結合している炭素原子が(S)立体配置であるものである。

【0268】

もう1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が $-CH_3$ であり、及び $R_3$ が結合している炭素原子が(S)立体配置であるものである。

【0269】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $q = 0$ であるものである。

【0270】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ であるものである。

【0271】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジ

10

20

30

40

50

ン化合物は、 $m = 1$  であるものである。

【0272】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、及び $p = 0$ であるものである。

【0273】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、及び $p = 0$ であるものである。

【0274】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、及び $q = 0$ であるものである。

10

【0275】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、及び $q = 0$ であるものである。

【0276】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、 $p = 0$ 、及び $q = 0$ であるものである。

【0277】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、 $p = 0$ 、及び $q = 0$ であるものである。

【0278】

20

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$ が-Br、-Cl、-I、又は-Fであるものである。

【0279】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$ が-O( $C_1 \sim C_3$ アルキル)であるものである。

【0280】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$ が- $C_1 \sim C_3$ アルキルであるものである。

【0281】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$ が-NH( $C_1 \sim C_3$ アルキル)又は-N( $C_1 \sim C_3$ アルキル)<sub>2</sub>であるものである。

30

【0282】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$ が-Br、-Cl、-I、又は-Fであるものである。

【0283】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$ が-O( $C_1 \sim C_3$ アルキル)であるものである。

【0284】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$ が- $C_1 \sim C_3$ アルキルであるものである。

40

【0285】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$ が-NH( $C_1 \sim C_3$ アルキル)又は-N( $C_1 \sim C_3$ アルキル)<sub>2</sub>であるものである。

【0286】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$ がHであるものである。

【0287】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン

50



ン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHOH$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  のあるものである。

【0288】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)N(CH_3)_2$  であるものである。

【0289】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$  であるものである。

【0290】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)NHCH_3$  であるものである。

10

【0291】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-C(O)NH(CH_2CH_3)$  であるものである。

【0292】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-COOR_4$  であるものである。

【0293】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-CHO$  であるものである。

20

【0294】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-CN$  であるものである。

【0295】

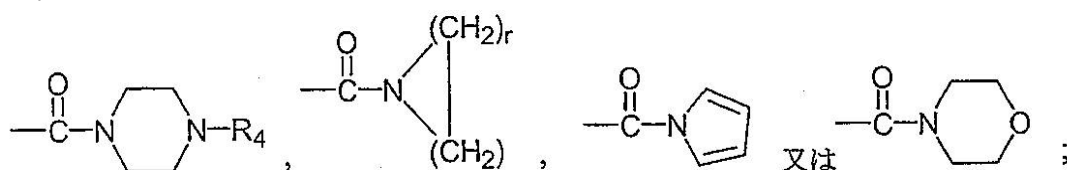
1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が  $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であるものである。

【0296】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が、下記：

【化26】

30



であるものである。

【0297】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_3$  がフェニル、ナフチル、アントリル又はフェナントリルであるものである。

40

【0298】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_3$  が  $-(5 \text{ 員} \sim 7 \text{ 員})$  ヘテロアリアルであるものである。

【0299】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_3$  が1又はそれ以上の $R_2$ 基で置換されているものである。

【0300】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $p = 0$ であるものである。

【0301】

50

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $q = 0$ であるものである。

【0302】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $m = 0$ であるものである。

【0303】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $m = 1$ であるものである。

【0304】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、ならびに $Ar_1$ 及び $Ar_3$ がフェニルであるものである。

10

【0305】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び $q = 0$ であるものである。

【0306】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び $m = 0$ であるものである。

【0307】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び $m = 1$ であるものである。

20

【0308】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、ならびに $Ar_3$ がフェニルであるものである。

【0309】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、及び $m = 0$ であるものである。

【0310】

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、及び $m = 1$ であるものである。

【0311】

30

1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、ならびに $Ar_3$ がフェニルであるものである。

【0312】

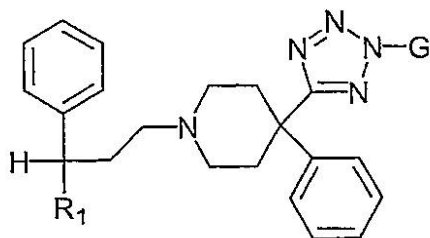
1つの実施形態において、式(Ic)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、 $m = 0$ 、ならびに $Ar_3$ がフェニルであるものである。

【0313】

式(Ic)の実例となる4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、下記構造：

【化27】

40



を有し、この式中の $G$ 及び $R_1$ は、次のとおりである：

【表 3】

化合物番号:	G:	R <sub>1</sub> :
CAA	-H	-H
CAB	-CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-H
CAC	-CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
CAD	-C(O)CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAE	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-H
CAF	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
CAG	-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAI	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAJ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAK	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAM	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAN	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAO	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAP	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-H
CAQ	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
CAR	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> H	-H
CAS	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
CAT	-H	-C(O)NH <sub>2</sub>
CAU	-CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
CAV	-CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
CAW	-C(O)CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
CAX	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>
CAY	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(O)NH <sub>2</sub>

CAZ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBA	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBB	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBC	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBD	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBE	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBG	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBI	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBK	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBM	$-\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBN	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBO	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBP	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBR	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBS	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBT	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBU	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBV	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBW	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBX	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBY	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CBZ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCA	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCB	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCC	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCD	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$

10

20

30

CCE	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCF	- H	-CHO
CCG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
CCH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
CCI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
CCK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
CCL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CHO
CCV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
CCW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CHO
CCX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
CCY	- H	-CN
CCZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
CDA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
CDB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN
CDD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
CDE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDF	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDG	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
CDH	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDI	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN

10

20

30

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 <sub>3</sub>
CDS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH <sub>3</sub>
CDT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH <sub>3</sub>
CDU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CDV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH <sub>3</sub>
CDW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH <sub>3</sub>
CDX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CDY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CDZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CH <sub>3</sub>
CEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH <sub>3</sub>
CEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CH <sub>3</sub>
CEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
CEK	-H	-C(O)NH(CH <sub>3</sub> )
CEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-C(O)NH(CH <sub>3</sub> )
CEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-C(O)NH(CH <sub>3</sub> )
CEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-C(O)NH(CH <sub>3</sub> )

10

20

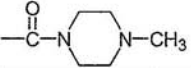
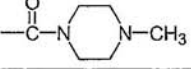
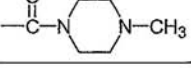
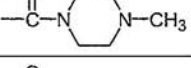
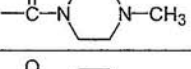
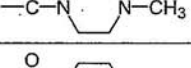
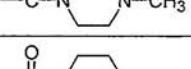
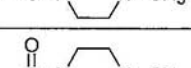

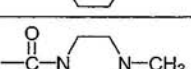
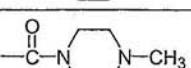
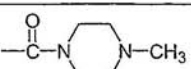
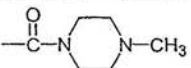

30

CEO	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEQ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CER	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CET	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEV	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEX	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEY	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEZ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
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	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

10

20

30

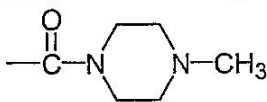
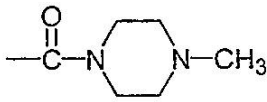
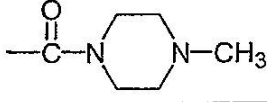
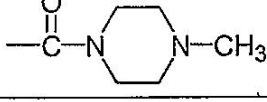
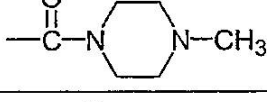
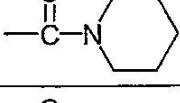
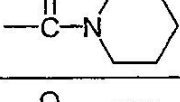
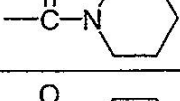
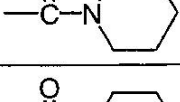
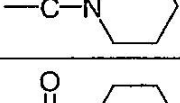
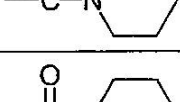
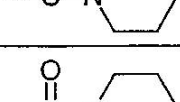
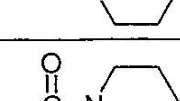
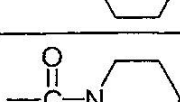
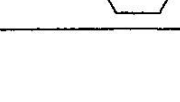
CFT	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFU	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFV	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFW	$-\text{H}$	
CFX	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
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	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	

10

20

30



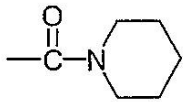
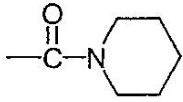
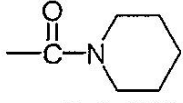
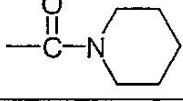
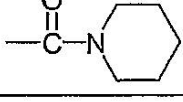
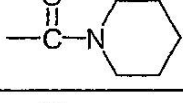
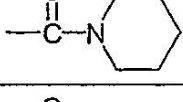
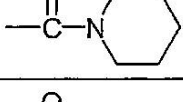
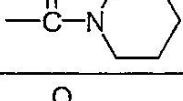
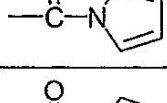
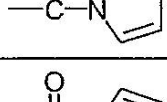
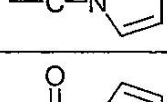
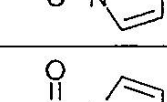
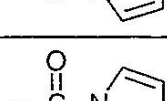

CGK	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CGL	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
CGM	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CGN	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
CGO	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CGP	$-\text{H}$	
CGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

10

20

30

40

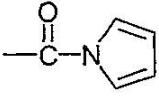
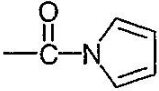
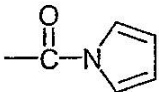
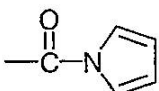
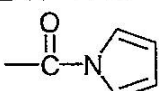
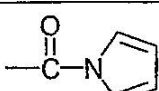
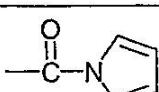
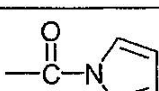
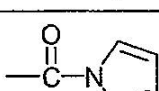
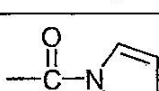
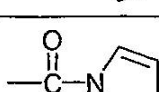
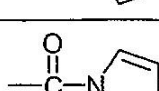
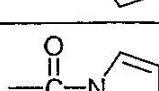
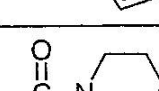
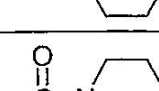
CGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHA	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHB	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHC	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
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	$-\text{H}$	
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

10

20

30

40

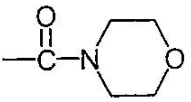
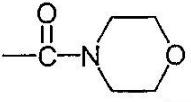
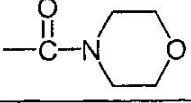
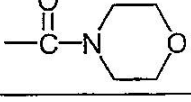
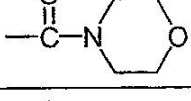
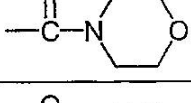
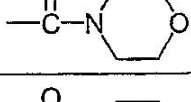
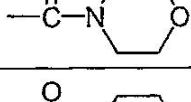
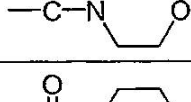
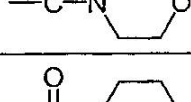
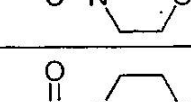
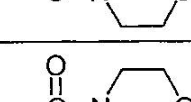
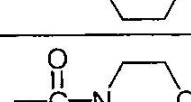
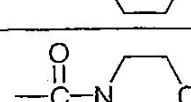
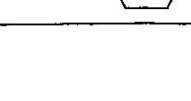
CHO	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CHP	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHQ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHR	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHS	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHT	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
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	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
CIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CIB	$-\text{H}$	
CIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

10

20

30

40

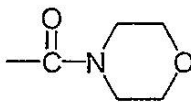
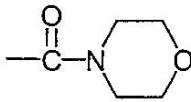
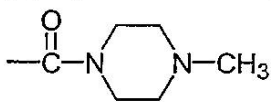
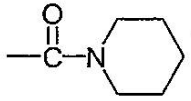
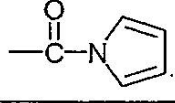
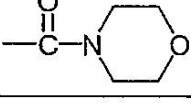
CID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CIG	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CIH	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CH	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
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	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

10

20

30

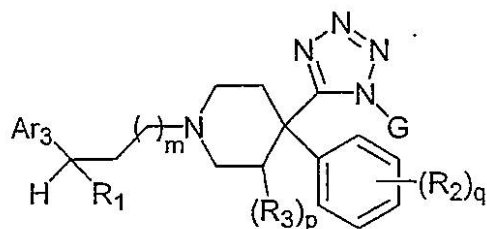
40

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	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
CJD	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
CJE	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	
CJF	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	

【 0 3 1 4 】

本発明は下記式 ( I d ) :

【 化 2 8 】



(Id)

(式中、 $\text{Ar}_3$ 、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_3$ 、 $\text{G}$ 、 $m$ 、 $p$ 及び $q$ は、上で定義したとおりである)  
を有する化合物及びそれらの薬学的に許容される塩を更に包含する。

【 0 3 1 5 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $\text{G}$  が  $\text{H}$  であるものである。

【 0 3 1 6 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン

10

20

30

40

50

ン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$  であるものである。

【0317】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$  であり、 $L = -C(O)-$  であるものである。

【0318】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$  であり、 $L = -SO_2-$  又は  $-SO-$  であるものである。

【0319】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$  であり、 $R_4 = H$  であるものである。

【0320】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$  であり、 $R_4 = -C_1 \sim C_{10}$  アルキルであるものである。

【0321】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$  であり、 $R_4 = -CH_2O(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  であるものである。

【0322】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -L-(CH_2)_n C(O)OR_4$  であり、 $R_4 = -CH_2NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-CH_2N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

【0323】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン})COOR_4$  であるものである。

【0324】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -CH_2-COOR_4$  であるものである。

【0325】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_2-COOR_4$  であるものである。

【0326】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_3-COOR_4$  であるものである。

【0327】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_4-COOR_4$  であるものである。

【0328】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_5-COOR_4$  であるものである。

【0329】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G$  が  $-L-(CH_2)_n R_5$  であり、 $R_5 = -NH SO_2 R_4$  であるものである。

【0330】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G$  が  $-L-(CH_2)_n R_5$  であり、 $R_5 = -C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$

10

20

30

40

50

NHOH、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-C(O)N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

【0331】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、Gが $-L-(CH_2)_n R_5$ であり、 $R_5 = -SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NH(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  又は  $-SO_2 N(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_2$  であるものである。

【0332】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、Gが $-L-(CH_2)_n R_5$ であり、 $R_5 = -NH SO_2 H$ であるものである。

10

【0333】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、Gが $-L-(CH_2)_n R_5$ であり、 $L = -C(O)-$ であるものである。

【0334】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、Gが $-L-(CH_2)_n R_5$ であり、 $L = -SO_2-$  又は  $-SO-$  であるものである。

【0335】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(C_1 \sim C_5 \text{ アルキレン}) R_5$  であるものである。

20

【0336】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -CH_2-R_5$  であるものである。

【0337】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_2-R_5$  であるものである。

【0338】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_3-R_5$  であるものである。

【0339】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_4-R_5$  であるものである。

30

【0340】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = -(CH_2)_5-R_5$  であるものである。

【0341】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 0$  であるものである。

【0342】

もう1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$  であるものである。

40

【0343】

もう1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が結合している炭素原子が(R)立体配置であるものである。

【0344】

もう1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び $R_3$ が結合している炭素原子が(S)立体配置であるものである。

【0345】

50

もう1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が -  $C_1 \sim C_3$  アルキルであるものである。

【 0 3 4 6 】

もう1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が -  $CH_3$  であるものである。

【 0 3 4 7 】

もう1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が -  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が ( R ) 立体配置であるものである。

【 0 3 4 8 】

10

もう1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が -  $CH_3$  であり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が ( R ) 立体配置であるものである。

【 0 3 4 9 】

もう1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が -  $C_1 \sim C_3$  アルキルであり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が ( S ) 立体配置であるものである。

【 0 3 5 0 】

もう1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $p = 1$ 、及び  $R_3$  が -  $CH_3$  であり、及び  $R_3$  が結合している炭素原子が ( S ) 立体配置であるものである。

20

【 0 3 5 1 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $q = 0$  であるものである。

【 0 3 5 2 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$  であるものである。

【 0 3 5 3 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$  であるものである。

30

【 0 3 5 4 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、及び  $p = 0$  であるものである。

【 0 3 5 5 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、及び  $p = 0$  であるものである。

【 0 3 5 6 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

【 0 3 5 7 】

40

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

【 0 3 5 8 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 0$ 、 $p = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

【 0 3 5 9 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $m = 1$ 、 $p = 0$ 、及び  $q = 0$  であるものである。

【 0 3 6 0 】

1つの実施形態において、式 ( I d ) の前記 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジ

50



ン化合物は、 $R_2$  が - Br、- Cl、- I、又は - F であるものである。

【0361】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が - O( $C_1 \sim C_3$  アルキル)であるものである。

【0362】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が -  $C_1 \sim C_3$  アルキルであるものである。

【0363】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_2$  が - NH( $C_1 \sim C_3$  アルキル)又は - N( $C_1 \sim C_3$  アルキル)<sub>2</sub> であるものである。

10

【0364】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が - Br、- Cl、- I、又は - F であるものである。

【0365】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が - O( $C_1 \sim C_3$  アルキル)であるものである。

【0366】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が -  $C_1 \sim C_3$  アルキルであるものである。

20

【0367】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_3$  が - NH( $C_1 \sim C_3$  アルキル)又は - N( $C_1 \sim C_3$  アルキル)<sub>2</sub> であるものである。

【0368】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が H であるものである。

【0369】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が - C(O)NH<sub>2</sub>、- C(O)NHOH、- C(O)NH( $C_1 \sim C_4$  アルキル)又は - C(O)N( $C_1 \sim C_4$  アルキル)<sub>2</sub> のあるものである。

30

【0370】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が - C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であるものである。

【0371】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が - C(O)NHCH<sub>3</sub> であるものである。

【0372】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が - C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であるものである。

40

【0373】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が - C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であるものである。

【0374】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が - COOR<sub>4</sub> であるものである。

【0375】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$  が - CHO であるものである。

【0376】

50

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$ が-CNであるものである。

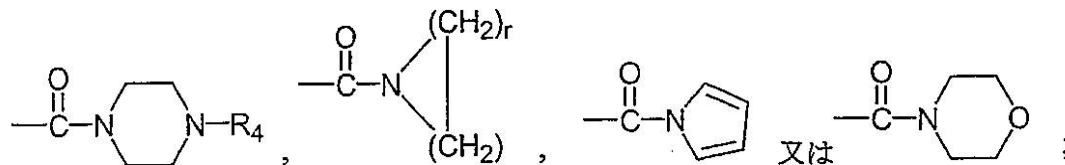
【0377】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$ が-( $C_1 \sim C_4$ アルキル)であるものである。

【0378】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $R_1$ が下記：

【化29】



10

であるものである。

【0379】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_3$ がフェニル、ナフチル、アントリル又はフェナントリルであるものである。

【0380】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_3$ が-(5員~7員)ヘテロアリアルであるものである。

【0381】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $Ar_3$ が1又はそれ以上の $R_2$ 基で置換されているものである。

【0382】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $p = 0$ であるものである。

【0383】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $q = 0$ であるものである。

【0384】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $m = 0$ であるものである。

【0385】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、及び $m = 1$ であるものである。

【0386】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、ならびに $Ar_3$ がフェニルであるものである。

【0387】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び $q = 0$ であるものである。

【0388】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び $m = 0$ であるものである。

【0389】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、及び $m = 1$ であるものである。

【0390】

50

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、ならびに $Ar_3$ がフェニルであるものである。

【0391】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、及び $m = 0$ であるものである。

【0392】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、及び $m = 1$ であるものである。

【0393】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、ならびに $Ar_3$ がフェニルであるものである。

10

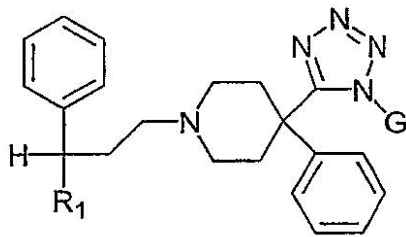
【0394】

1つの実施形態において、式(I d)の前記4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、 $G = H$ 、 $p = 0$ 、 $q = 0$ 、 $m = 0$ 、ならびに $Ar_3$ がフェニルであるものである。

【0395】

式(I d)の実例となる4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、下記の構造：

【化30】



20

及びその薬学的に許容される塩を有し、この式中の $G$ 及び $R_1$ は、次のとおりである：

【表 4】

化合物番号:	G:	R <sub>1</sub> :
DAA	-H	-H
DAB	-CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-H
DAC	-CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
DAD	-C(O)CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAE	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	-H
DAF	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H
DAG	-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAH	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAI	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAJ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAK	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAL	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAM	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAN	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAO	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
DAP	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-H

10

20

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	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
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	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$

10

20

30

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	- H	-CHO
DCG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
DCH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
DCI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
DCJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
DCK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
DCL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
DCM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
DCN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
DCO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
DCP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
DCQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
DCR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-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	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CN

10

20

30

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
DDN	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CN
DDO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
DDP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CN
DDQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
DDR	- H	-CH <sub>3</sub>
DDS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH <sub>3</sub>
DDT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH <sub>3</sub>
DDU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
DDV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH <sub>3</sub>
DDW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH <sub>3</sub>
DDX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
DDY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
DDZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
DEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
DEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
DEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
DED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>
DEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH <sub>3</sub>

10

20

30

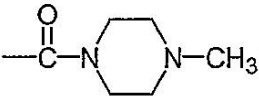
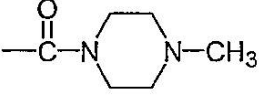
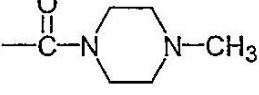
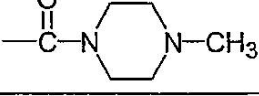
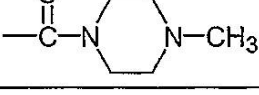
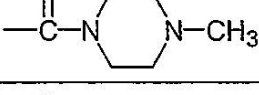
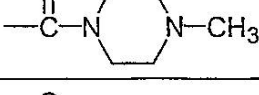
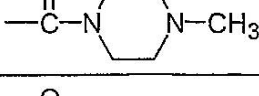
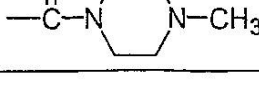
DEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
DEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
DEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
DEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
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	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DPE	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
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	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

10

20

30



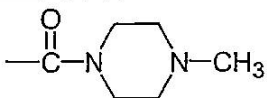
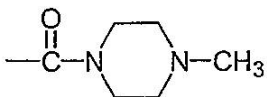
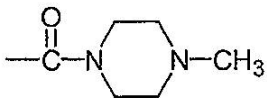
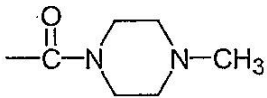
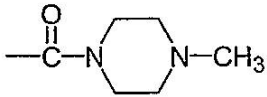
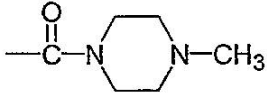
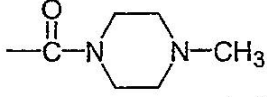
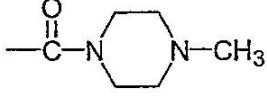
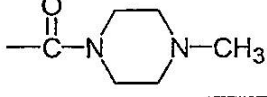
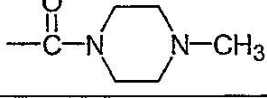
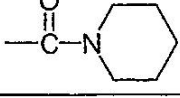
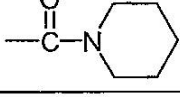
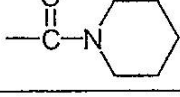
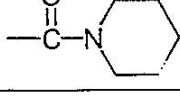
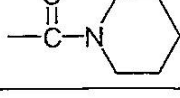
DFK	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFL	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFM	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFN	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
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	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

10

20

30

40

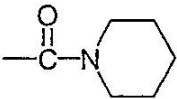
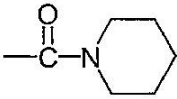
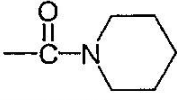
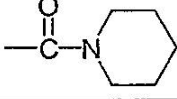
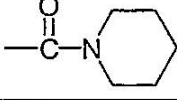
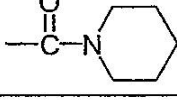
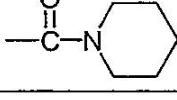
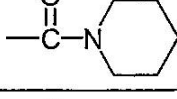
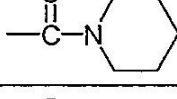
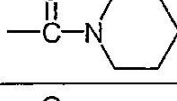
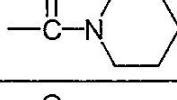
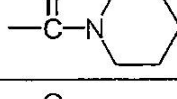
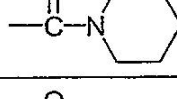
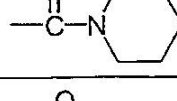
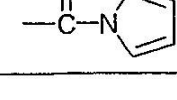
DGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DGH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGI	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DGJ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGK	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

10

20

30

40

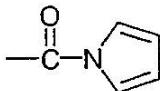
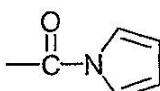
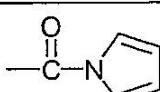
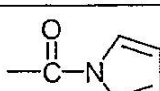
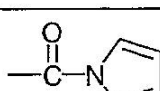
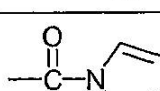
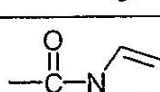
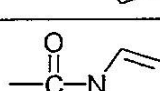
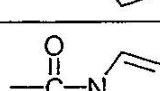
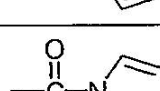
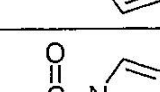
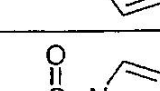
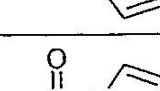
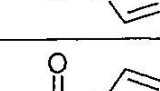
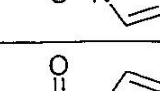
DGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGX	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DGY	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$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

10

20

30

40

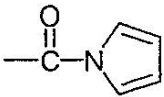
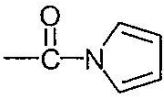
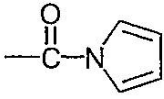
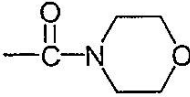
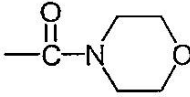
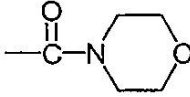
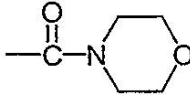
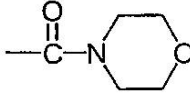
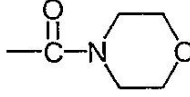
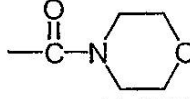
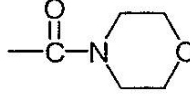
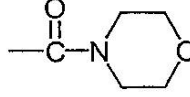
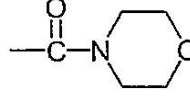
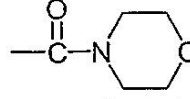
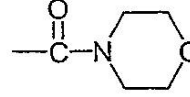
DHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	
DHM	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DHN	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHO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

10

20

30

40

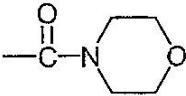
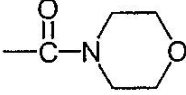
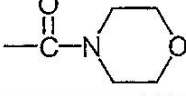
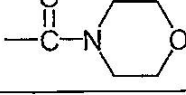
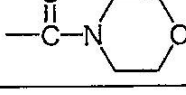
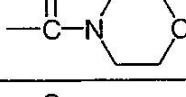
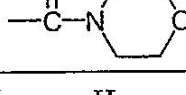
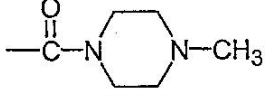
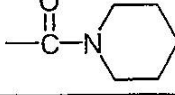
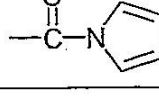
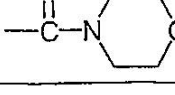
DHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
DIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DIB	- H	
DIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$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

10

20

30

40

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 4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を製造するための方法  
【0396】

本発明の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、従来の有機合成を用い

10

20

30

40

50

て、及び下記の実例となる方法によって、製造することができる：

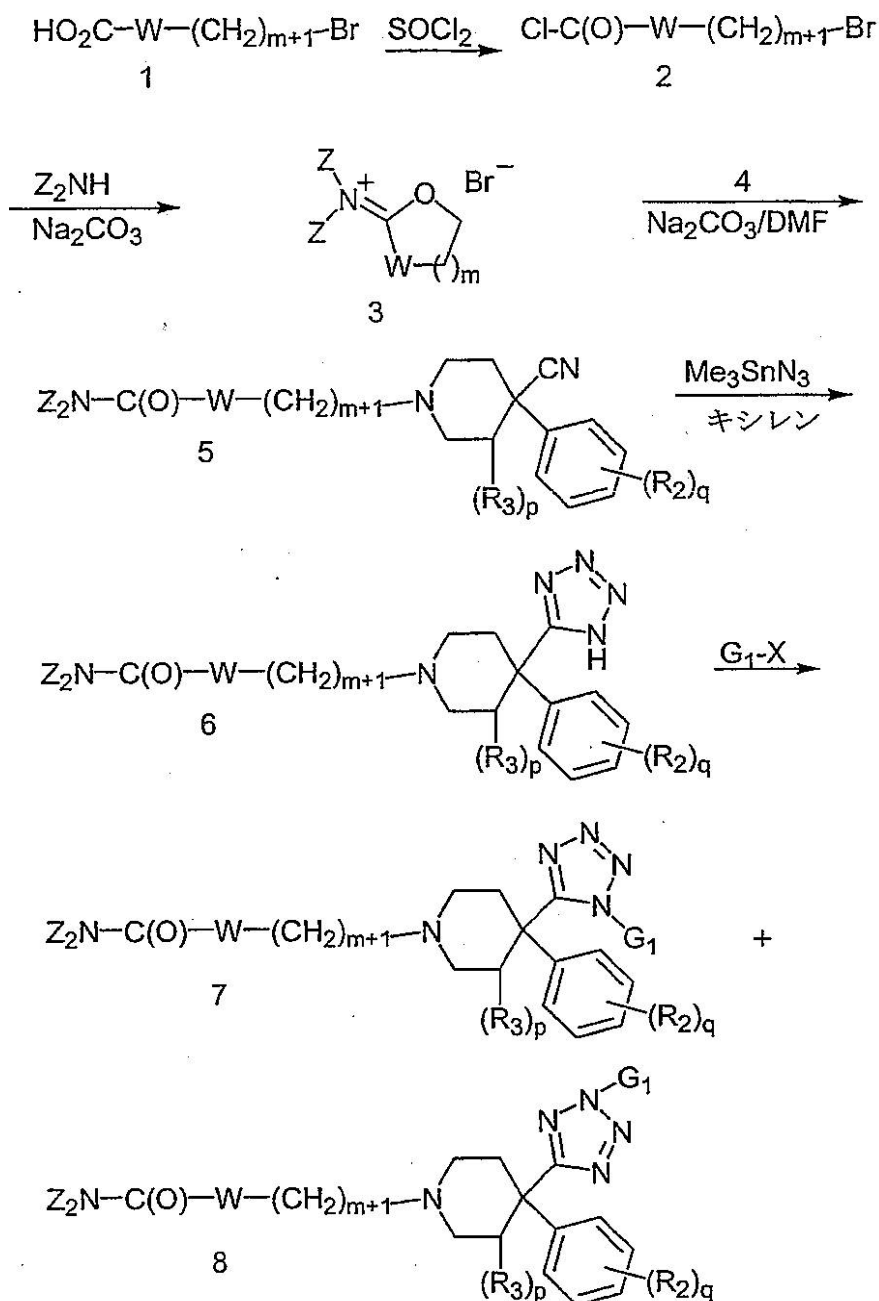
スキーム 1 は、 $R_1$  が、 $-C(O)NZ_2$  (式中、各  $Z$  は、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$  基であるか、両方の  $Z$  基とそれらが結合している窒素原子とが共に、 $N-(4-R_4)-N'-1$ -ピペラジニル、アジリジル、アゼチジル、ピロリジル、ピペリジル、ホモピペリジル、ピロリル又はモルホリニルを形成している)である 4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を製造するための方法を図示するものである。プロモ酸 1 を、チオニルクロライドを使用してプロモ酸クロライド 2 に転化させる (J. S. Pizey, *Synthetic Reactions* 2: 65 (1974))。プロモ酸クロライド 2 を、場合によっては  $Na_2CO_3$  などの塩基の存在下、 $Z_2NH$  と反応させて、反応性中間体 3 を生じ、それを 4-シアノ-4-フェニルピペリジン 4 (スキーム 10) で処理して、シアノフェニル化合物 5 を生じる。シアノフェニル化合物 5 を、 $Me_3SnN_3$  又は  $Me_3SiN_3$  及び酸化スズで処理して (S. J. Wittenberg et al., *J. Org. Chem.* 58: 4134 - 4141 (1993))、 $R_1$  が  $-C(O)NZ_2$  であり、 $G$  が  $-H$  である 4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物 6 を生じる。化合物 6 を  $G_1-X$  (式中、 $G_1$  は、水素を除く上で定義したすべての  $G$  であり、及び  $X$  は、脱離基、例えば、ハロゲン、トリフルオロメタンスルホネート、メタンスルホネート又はトルエンスルホネートである) と反応させて、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物 7 と 8 の混合物を生じる。化合物 7 と 8 は、通常的手段、例えばシリカゲルクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又は再結晶を用いて分離することができる。前記式  $G_1-X$  の化合物は、購入することができ、又は通常の有機合成法を用いて製造することができる。

10

20

## 【化 3 1】

## スキーム 1



10

20

30

m、p、q、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、上で定義したとおりであり、-W-は、-C(Ar<sub>1</sub>)(Ar<sub>2</sub>)-又は-C(H)(Ar<sub>3</sub>)-である。

## 【0397】

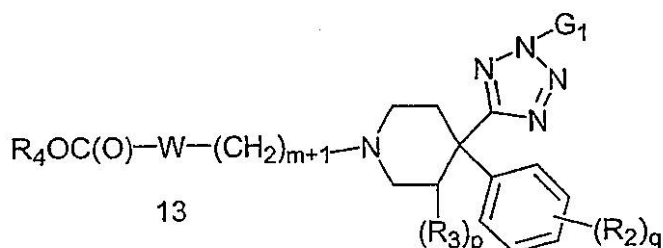
スキーム2は、R<sub>1</sub>が-CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>である4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を製造するための方法を図示するものである。プロモ酸クロライド2(スキーム1)を、場合によっては塩基、例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン又はヒューニッヒ(Hunig's)塩基の存在下、R<sub>4</sub>OHと反応させて、プロモエステル9を生じる。プロモエステル9を4-シアノ-4-フェニルピペリジン4(スキーム10)と反応させて、シアノフェニル化合物10を生じ、それを、Me<sub>3</sub>SnN<sub>3</sub>又はMe<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub>及び酸化スズで処理して(S. J. Wittenberg et al., J. Org. Chem. 58: 4139-4141 (1993))、R<sub>1</sub>がR<sub>4</sub>OC(O)-であり、Gが-Hである4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物11を生じる。化合物11をG<sub>1</sub>X(式中、G<sub>1</sub>及びXは、上で定義したとおりである)と反応させて、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリ

40

50



【化 3 2】

$$\text{Cl}-\underset{\text{2}}{\text{C}(\text{O})-\text{W}-(\text{CH}_2)_{m+1}-\text{Br}} \xrightarrow{\text{R}_4\text{OH}} \underset{\text{9}}{\text{R}_4\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{W}-(\text{CH}_2)_{m+1}-\text{Br}}$$


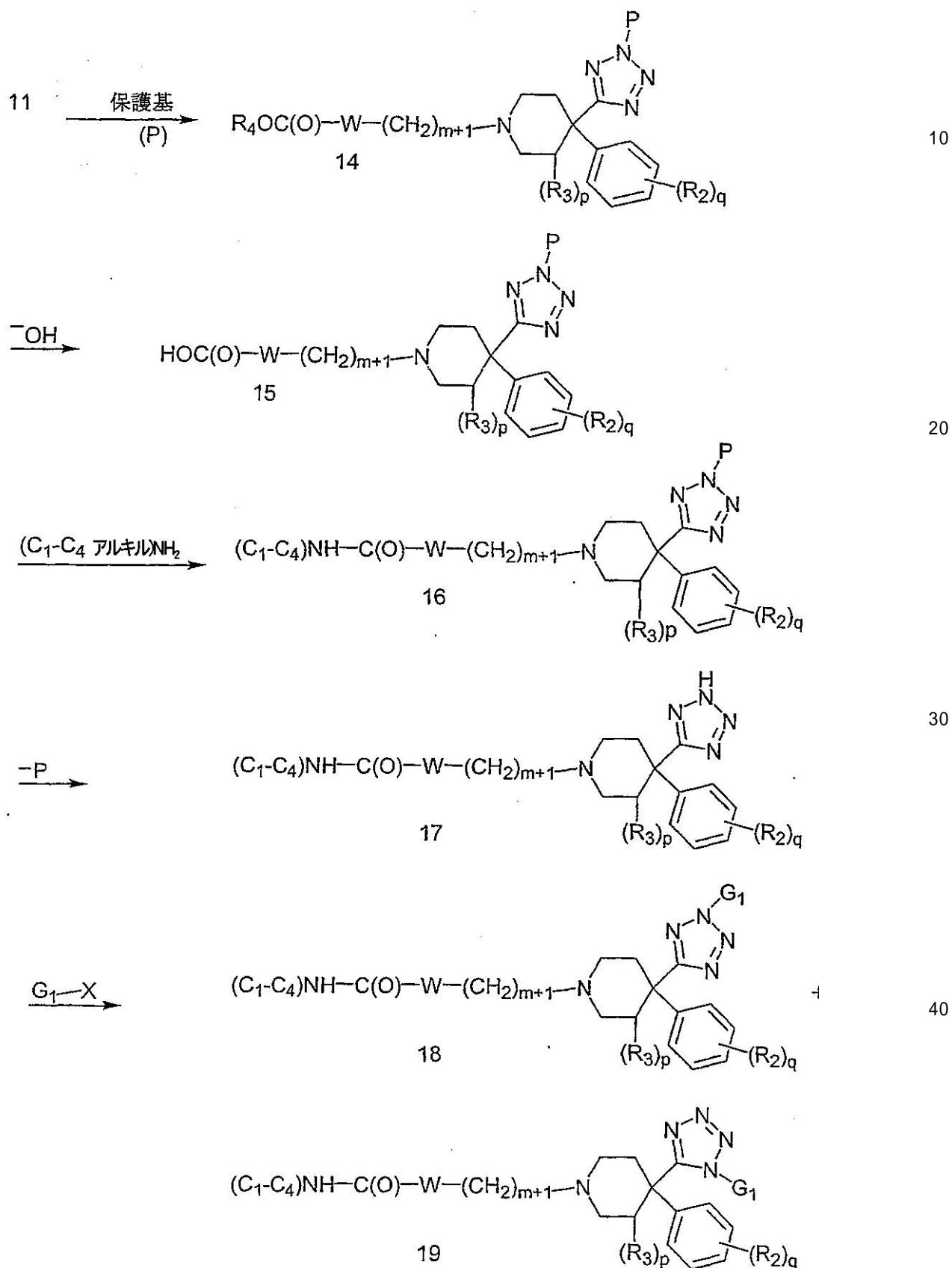
【 0 3 9 8 】

40

ジン化合物 18 と 19 の混合物を生じる。化合物 18 と 19 は、上に記載した通常の手段を用いて分離することができる。

【化 3 3】

スキーム 3



m、p、q、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、上で定義したとおりであり、-W- は、-C(Ar) 50

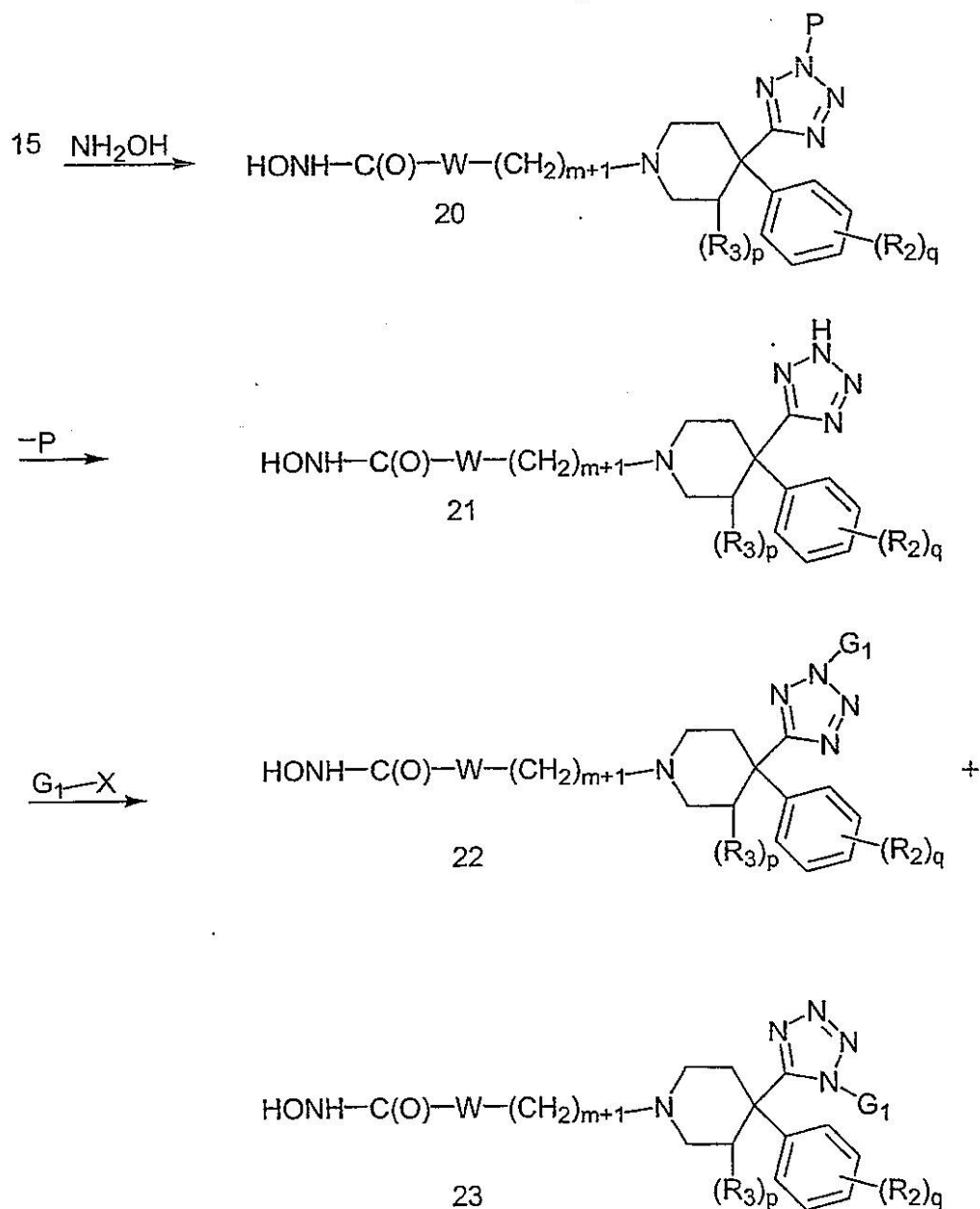
$_1)(Ar_2)$  - 又は  $-C(H)(Ar_3)$  - である。

【0399】

スキーム4は、 $R_1$ が  $-C(O)NHOH$  である4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を製造するための方法を図示するものである。酸15(スキーム3)を  $NH_2OH$  で処理して、保護化合物20を生じ、それを強酸(Greeneの615-631)を用いて脱保護して、 $R_1$ が  $-C(O)NHOH$  であり、Gが  $-H$  である4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物21を生じる。化合物21を  $G_1-X$  (式中、 $G_1$  及びXは、上で定義したとおりである)と反応させて、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物22と23の混合物を生じる。化合物22と23は、上に記載した通常の手段を用いて分離することができる。

【化34】

スキーム4



$m$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は、上で定義したとおりであり、 $-W-$  は、 $-C(Ar_1)(Ar_2)$  - 又は  $-C(H)(Ar_3)$  - である。

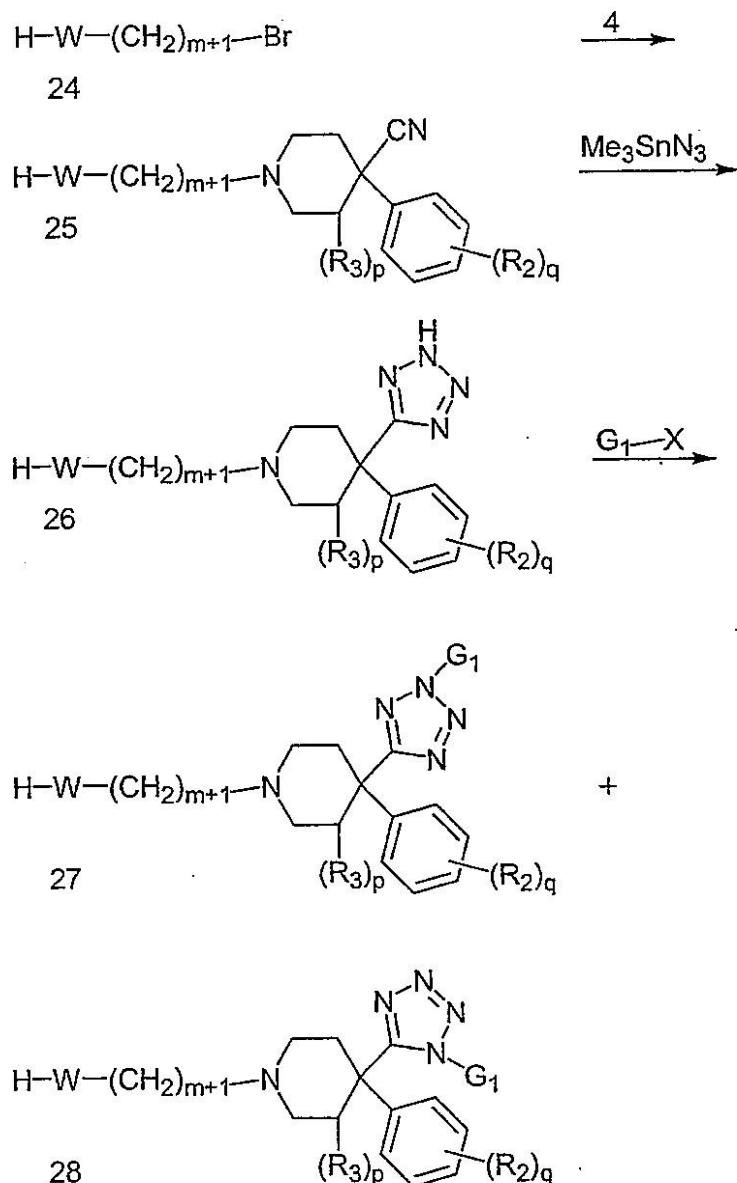
【0400】

スキーム5は、 $R_1$ が  $-H$  である4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を

製造するための方法を図示するものである。ブロマイド 24 を 4 - シアノ - 4 - フェニルピペリジン 4 で処理して、シアノフェニル中間体 25 を生じ、それを、 $\text{Me}_3\text{SnN}_3$  又は  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  及び酸化スズで処理して (S. J. Wittenberg et al., J. Org. Chem. 58: 4139-4141 (1993))、 $\text{R}_1$  及び  $\text{G}$  が - H である 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物 26 を生じる。化合物 26 を  $\text{G}_1 - \text{X}$  (式中、 $\text{G}_1$  及び  $\text{X}$  は、上で定義したとおりである) と反応させて、4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物 27 と 28 の混合物を生じる。化合物 27 と 28 は、上に記載した通常的手段を用いて分離することができる。

【化 35】

スキーム 5



$m$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $\text{R}_2$  及び  $\text{R}_3$  は、上で定義したとおりであり、 $-\text{W}-$  は、 $-\text{C}(\text{Ar}_1)(\text{Ar}_2)-$  又は  $-\text{C}(\text{H})(\text{Ar}_3)-$  である。

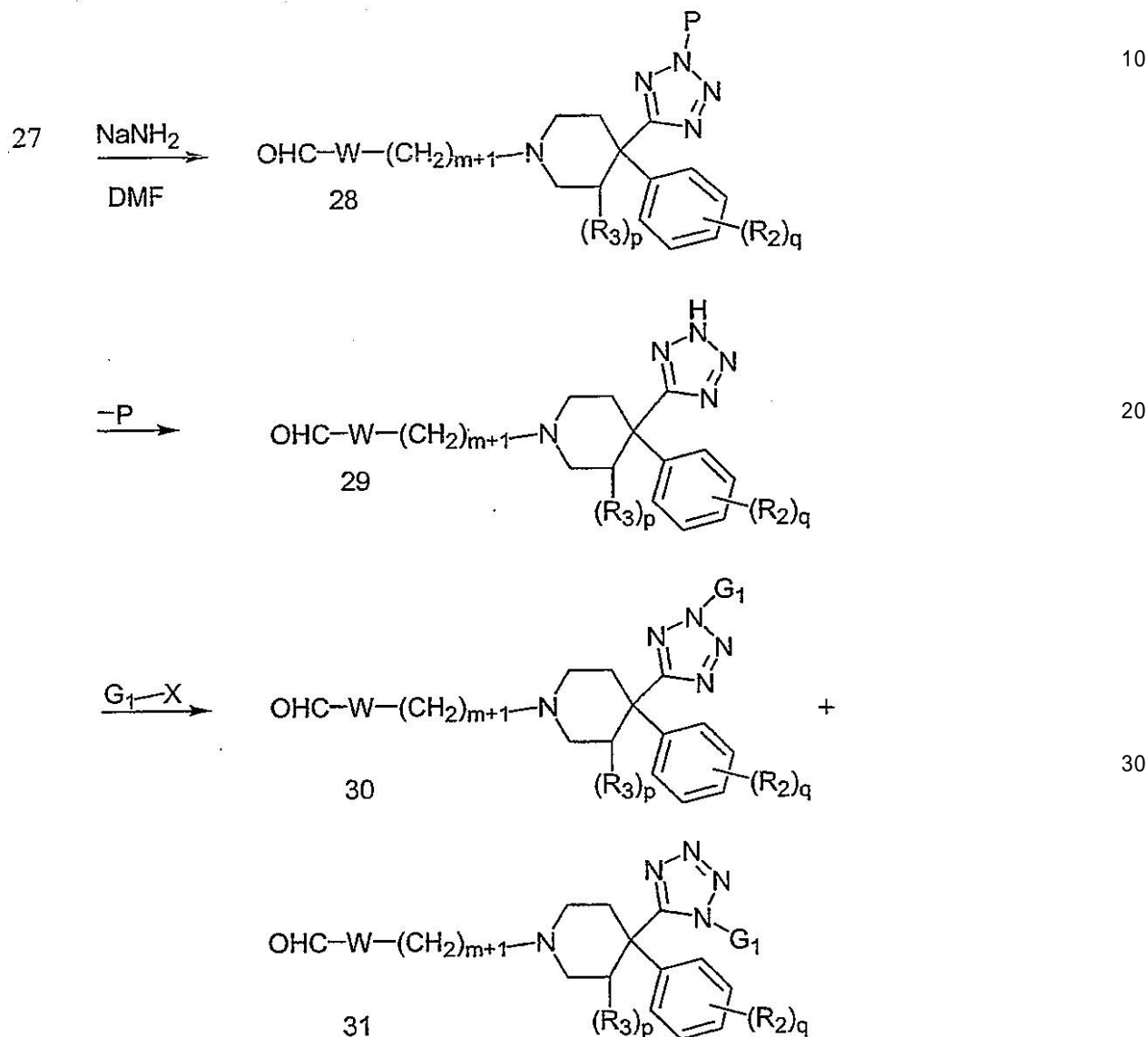
【0401】

スキーム 6 は、 $\text{R}_1$  が -CHO である 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を製造するための方法を図示するものである。4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物 27 (スキーム 5) を強塩基、例えば  $\text{NaNH}_2$ 、で処理し、ジメチルホルムアミドで反応を停止させて (U. T. Mueller - Westerhoff et al., Synlett 975 (1994) 参照)、処理後に保護アルデヒド 28 を生じる。保護アルデヒド 28 を脱保護して (Gree

neの615-631)、 $R_1$ が $-CHO$ であり、 $-G$ が $-H$ である4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物29を生じる。化合物29を $G_1-X$ (式中、 $G_1$ 及び $X$ は、上で定義したとおりである)と反応させて、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物30と31の混合物を生じる。それらは、上に記載した通常的手段を用いて分離することができる。

【化36】

スキーム6



$m$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は、上で定義したとおりであり、 $-W-$ は、 $-C(Ar_1)(Ar_2)-$ 又は $-C(H)(Ar_3)-$ である。

【0402】

スキーム7は、 $R_1$ が $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ である4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を製造するための方法を図示するものである。化合物27(スキーム5)を強塩基、例えば $\text{NaNH}_2$ 、で処理し、 $(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-X$ (式中、 $X$ は、上で定義したとおりである)で反応を停止させて、化合物32を生じる。保護化合物32を脱保護して(Greeneの615-631)、 $R_1$ が $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、 $G$ が $H$ である4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物33を生じる。化合物33を $G_1-X$ (式中、 $G_1$ 及び $X$ は、上で定義したとおりである)と反応させて、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物34と35の混合物を生じる。それらは、上に記載した通常的手段を用いて分離することができる。

10

20

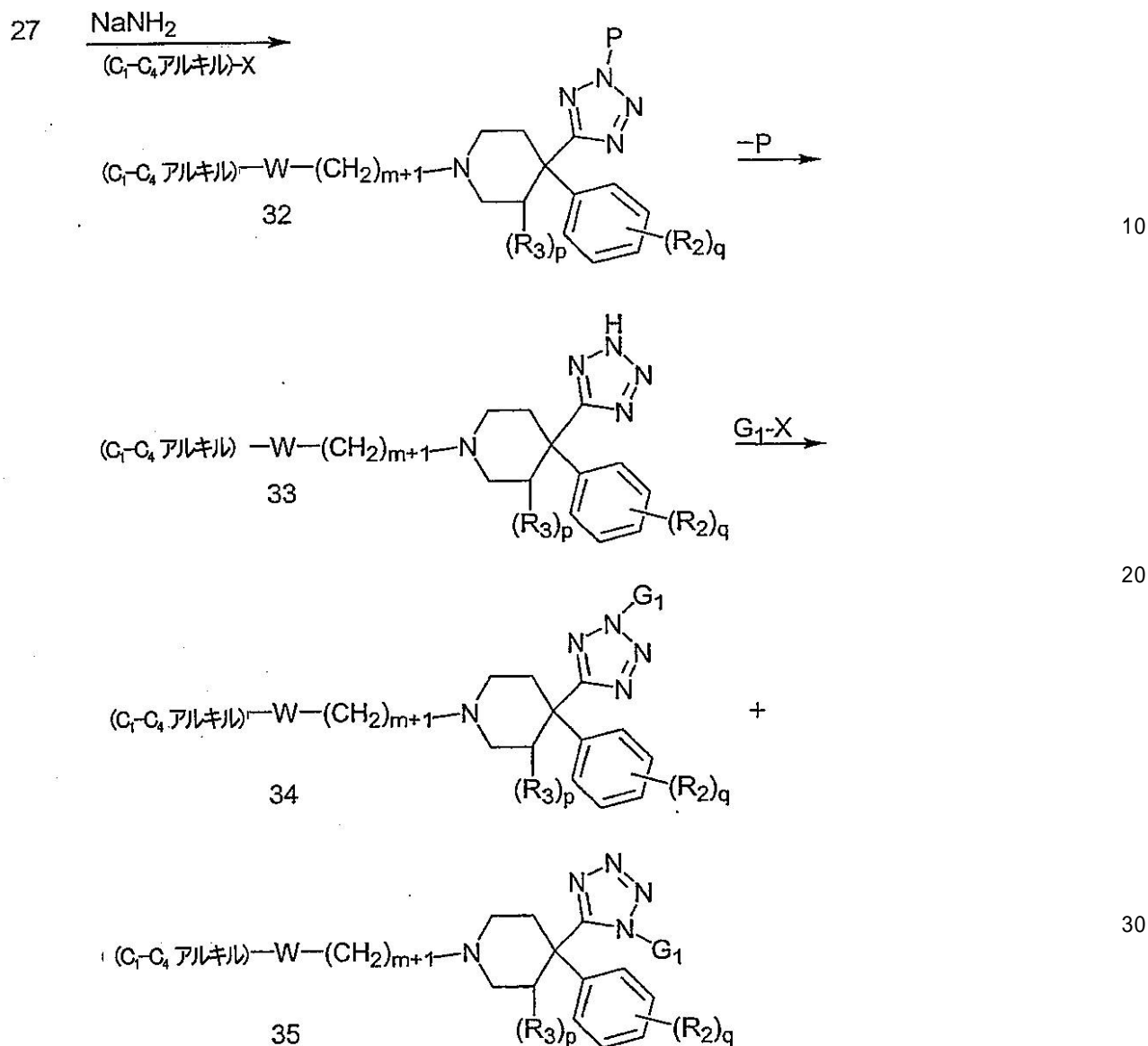
30

40

50

## 【化 3 7】

スキーム 7



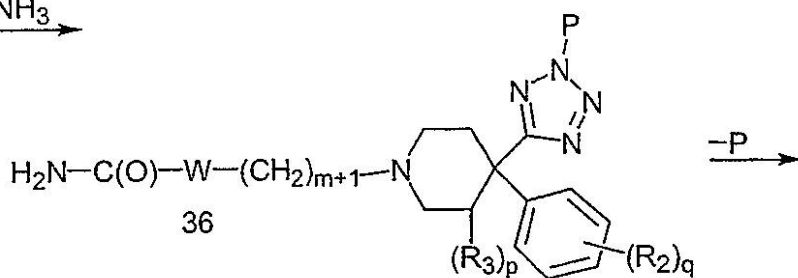
$m$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は、上で定義したとおりであり、 $-W-$  は、 $-C(Ar_1)(Ar_2)-$  又は  $-C(H)(Ar_3)-$  である。

## 【0403】

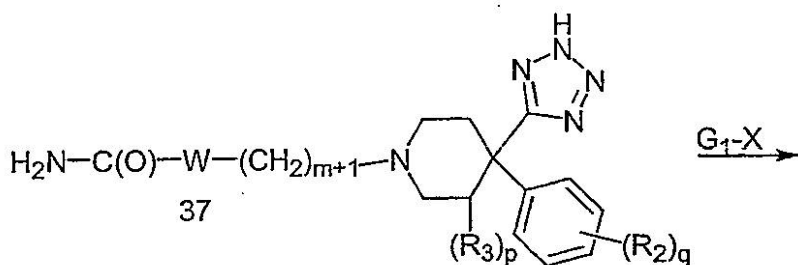
スキーム 8 は、 $R_1$  が  $-C(O)NH_2$  である 4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を製造する方法を図示するものである。保護エステル 14 (スキーム 3) を  $NH_3$  で処理して (M. B. Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 510-511 (2001) 参照)、保護アミド 36 を生じ、それを脱保護して (Greene の 615-631)、 $R_1$  が  $-C(O)NH_2$  であり、 $-G$  が  $-H$  である 4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物 37 を生じる。化合物 37 を  $G_1-X$  (式中、 $G_1$  及び  $X$  は、上で定義したとおりである) と反応させて、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物 38 と 39 の混合物を生じる。それらは、上で定義した通常の手段を用いて分離することができる。

## 【化 3 8】

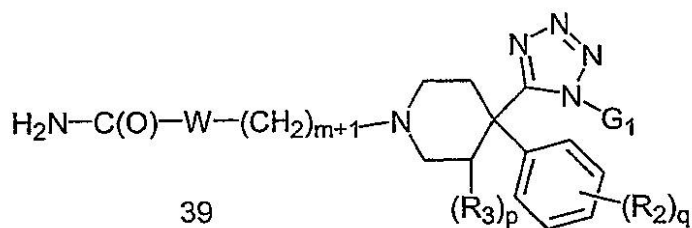
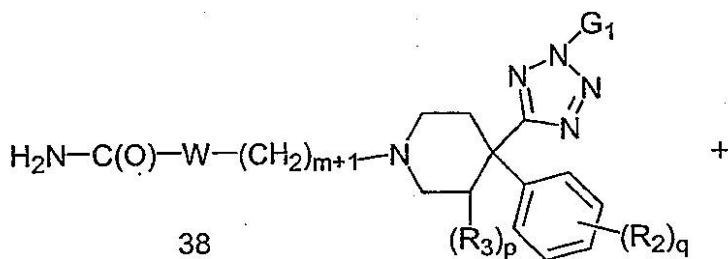
## スキーム 8

14  $\xrightarrow{\text{NH}_3}$ 

10



20



30

$m$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $\text{R}_2$  及び  $\text{R}_3$  は、上で定義したとおりであり、 $-\text{W}-$  は、 $-\text{C}(\text{Ar}_1)(\text{Ar}_2)-$  又は  $-\text{C}(\text{H})(\text{Ar}_3)-$  である。

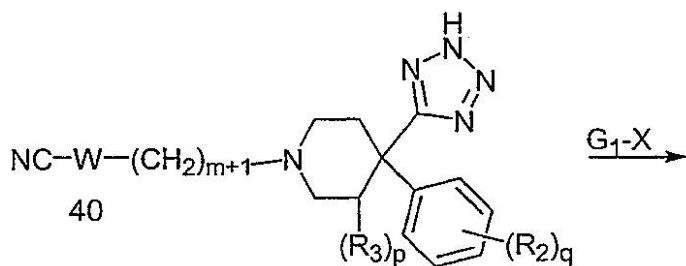
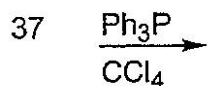
## 【0404】

スキーム 9 は、 $\text{R}_1$  が  $-\text{CN}$  である 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を製造するための方法を図示するものである。4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物 37 (スキーム 8) を  $\text{Ph}_3\text{P}$  及び  $\text{CCl}_4$  で処理して (W. J. Rogers, Synthesis 41 (1997))、 $\text{R}_1$  が  $-\text{CN}$  であり、 $\text{G}$  が  $-\text{H}$  である 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物 40 を生じる。化合物 40 を  $\text{G}_1-\text{X}$  (式中、 $\text{G}_1$  及び  $\text{X}$  は、上で定義したとおりである) と反応させて、4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物 41 と 42 の混合物を生じる。それらは、上に記載した通常的手段を用いて分離することができる。

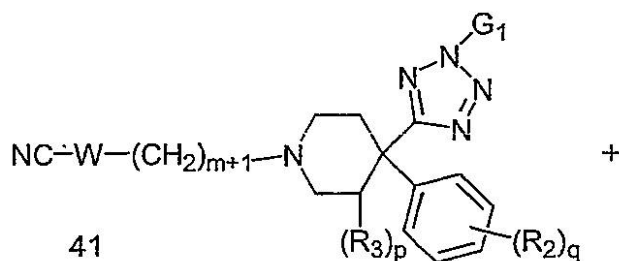
40

## 【化 3 9】

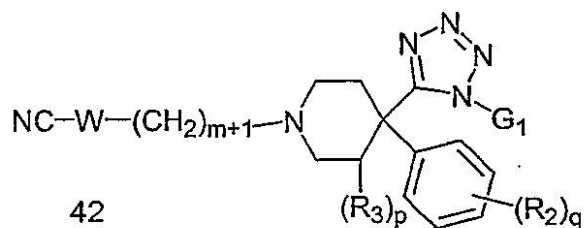
## スキーム 9



10



20



$m$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は、上で定義したとおりであり、 $-W-$  は、 $-C(Ar_1)(Ar_2)-$  又は  $-C(H)(Ar_3)-$  である。

## 【0405】

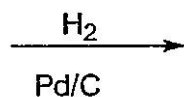
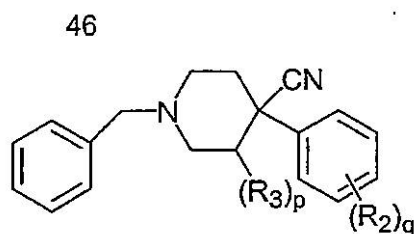
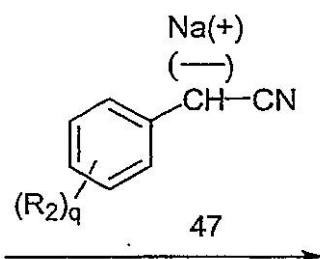
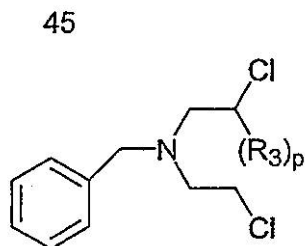
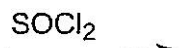
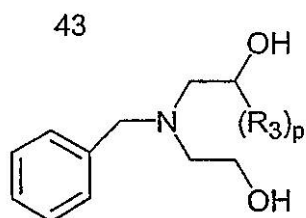
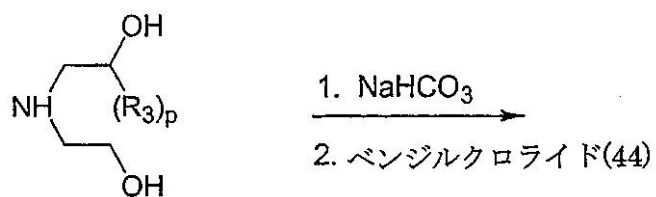
30

スキーム 10 は、4 - シアノ - 4 - フェニルピペリジン 4 を製造するための方法を図示するものである。 $(R_3)_p$  - 置換アミノジオール 43 を、 $\text{NaHCO}_3 / \text{H}_2\text{O}$  中、ベンジルクロライド 44 を用いて  $N$  - アルキル化して、 $N$  - ベンジルジオール 45 を生じ、それを、 $\text{SOCl}_2$  を用いて塩素化して、ジクロライド 46 を生じる。ジクロライド 46 を脱プロトン化 (トルエン中、 $\text{NaNH}_2$ ) ベンジルシアニド 47 と縮合して、ベンジル化合物 48 を生じ、それを、 $\text{H}_2$  及び  $\text{Pd} / \text{C}$  (95% の  $\text{EtOH}$ ) を用いて脱ベンジル化して、4 - シアノ - 4 - フェニルピペリジン (phenylpiperides) 4 を生じる。

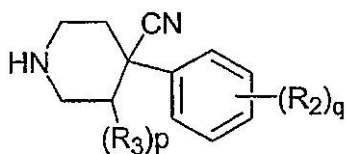


【化 4 0】

## スキーム 10



48



4

【 0 4 0 6】

一定の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、不斉中心を有することがあり、従って、異なるエナンチオマー及びジアステレオマー形で存在することがある。4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、光学異性体又はジアステレオマーの形であることがある。従って、本発明は、個々の光学異性体、ジアステレオマー及びそれらの混合物（ラセミ混合物を含む）の形で、本明細書に記載されているような 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物及びそれらの使用を包含する。

【 0 4 0 7】

加えて、一定の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、互変異性体とし

10

20

30

40

50

て存在することがある。例えば、 $G = H$ の場合、式 I ( a ) と式 I ( b ) の一定の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物 (例えば、構造 A A T 及び B A T )、及び式 I ( c ) と式 I ( d ) の一定の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物 (例えば、構造 C A T 及び D A T ) は、互いに互変異性体である。本明細書に図示されている各構造は、それらのすべての互変異性体を包含することを意図し、それらの各々は、具体的に開示されていようと、なかろうと、又本明細書に図示されている互変異性体が、その他のいずれかの互変異性体に対して過剰な互変異性体を表していようと、なかろうと、本発明に包含されると理解される。従って、本発明は、それらの個々の互変異性体の形で、本明細書に記載されているような 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物及びそれらの使用も包含する。

10

#### 【 0 4 0 8 】

加えて、4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の 1 又はそれ以上の水素、炭素又は他の原子は、水素、炭素又は他の原子の同位体によって置換することができる。そうした化合物は、本発明に包含され、代謝薬物動態研究及び結合アッセイにおける研究及び診断ツールとして有用である。

#### 4 . 4 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の治療的使用

#### 【 0 4 0 9 】

本発明に従って、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、疼痛の治療又は予防のために、動物、1つの実施形態では哺乳動物、もう1つの実施形態ではヒトに投与される。本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を使用して、急性又は慢性疼痛を治療又は予防することができる。例えば、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、癌性疼痛、中枢性疼痛、陣痛、心筋梗塞性疼痛、膵臓の疼痛、結腸の疼痛、術後疼痛、頭痛、筋肉痛、及び集中治療に関連した疼痛を治療又は予防するために (しかし、これらに限定されない)、使用するすることができる。

20

#### 【 0 4 1 0 】

本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、動物における炎症又は炎症性疾患に随伴する疼痛の抑制、予防又は治療にも使用することができる。前記の抑制、治療又は予防することができる疼痛は、炎症性疾患に関連した炎症に随伴することもあり、それらは、体組織の炎症がある場所で生じ得、又局所炎症反応及び / 又は全身性炎症でありうる。例えば、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を使用して、次のものを含む (しかし、それらに限定されない) 炎症性疾患に随伴する疼痛を抑制、治療又は予防することができる: 臓器移植拒絶反応; 心臓、肺、肝臓又は腎臓の移植を含むがそれらに限定されない臓器移植に起因する再酸素化傷害 (Grupp et al. J. Mol. Cell Cardiol. 31: 297-303 (1999) 参照); 関節炎、リウマチ様関節炎、変形性関節症、及び骨吸収増加に関連した骨疾患を含む、関節の慢性炎症性疾患; 炎症性腸疾患、例えば、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、及びクローン病; 炎症性肺疾患、例えば、喘息、成人呼吸促迫症候群、及び慢性閉塞性気道疾患; 角膜ジストロフィー、トラコーマ、オンコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎及び眼内炎を含む、目の炎症性疾患; 歯肉炎及び歯周炎を含む、歯肉の慢性炎症性疾患; 結核; ライ病; 尿毒症合併症、腎炎及びネフローゼを含む、腎臓の炎症性疾患; 硬化性皮膚炎、乾癬及び湿疹を含む、皮膚の炎症性疾患; 神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、AIDS 関連神経変性疾患及びアルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、及びウイルス性又は自己免疫性脳炎を含む、中枢神経系の炎症性疾患; I 型及び II 型糖尿病を含む自己免疫疾患; 糖尿病性白内障、緑内障、網膜症、腎症 (ミクロアルブミン尿及び進行性糖尿病性腎症など)、多発性神経障害、モノニューロパシー、自律性ニューロパシー、足部壊疽、アテローム性冠動脈疾患、末梢動脈疾患、非ケトン性高血糖性高浸透圧性昏迷、足部潰瘍、関節の問題、及び皮膚又は粘膜合併症 (感染、脛斑 (shin spot)、カンジダ感染又は糖尿病性リポイド類壊死など) を含むがそれらに限定されない、糖尿病合併症; 免疫複合体性脈管炎、全身性エリテマトーデス (SLE); 心臓の炎症性疾患、例えば、心筋症、虚血性心疾患高コレステロール血症、及びアテローム硬化症; ならびに子癇前

30

40

50

症、慢性肝機能不全、脳及び脊髄損傷ならびに癌を含む、有意な炎症性要素を有しうる様々な他の疾病。本４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物は、例えば身体の全身性炎症でありうる炎症疾患、例えば、グラム陽性もしくはグラム陰性ショック、出血性もしくはアナフィラキシーショック、又は前炎症性サイトカインに反応して癌化学療法により誘発されるショック（例えば、前炎症性サイトカイン関連ショック）に随伴する疼痛の抑制、治療又は予防に使用することもできる。そうしたショックは、例えば癌の治療薬として投与される化学療法薬によって、誘発されうる。

#### 【０４１１】

もう１つの実施形態において、本４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物は、下痢の治療又は予防のために、動物、１つの実施形態では哺乳類、もう一つの実施形態ではヒトに投与される。本４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物を使用して、急性又は慢性下痢を治療又は予防することができる。例えば、本４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物は、ウイルス〔例えば、限定ではないが、ノーウォークウイルス（Norwalk-virus）、ノーウォーク様ウイルス（Norwalk-like virus）、ロタウイルス（Rotavirus）及びサイトメガロウイルス（Cytomegalovirus）〕；原生動物〔例えば、限定ではないが、ギラルディア・ラムリア（*Girardia lamblia*）、クリプトスポリジウム（*Cryptosporidium*）及び赤痢アメーバ（*Entamoeba histolytica*）〕；ならびに細菌〔黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、セレウス菌（*Bacillus cereus*）、ウェルシュ菌（*Clostridium perfringens*）、毒素原性大腸菌（enterotoxigenic *E. coli*）、ビブリオコレラ（*Vibrio cholera*）、腸出血性大腸菌 O 157 : H 5（enterohemorrhagic *E. coli* O157:H5）、腸炎ビブリオ（*Vibrio parahaemolyticus*）、クロストリジウム・ディフィシレ（*Clostridium difficile*）、カンピロバクター・ジェジュニ（*Campylobacter jejuni*）、サルモネラ菌（*Salmonella*）、腸侵入性大腸菌（enteroinvasive *Escherichia coli*）、アエロモナス属（*Aeromonas*）、プレシオモナス属（*Plesiomonas*）、エルシニア・エンテロコリチカ（*Yersinia enterocolitica*）、クラミジア属（*Chlamydia*）、淋菌（*Nisseria gonorrhoeae*）、及びリステリア・モノサイトゲネス（*Listeria monocytogenes*）が挙げられるが、これらに限定されない〕によって引き起こされる急性下痢の治療又は予防（しかし、それに限定されない）に使用することができる。例えば、本４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物は、浸透圧性下痢、分泌性下痢を含む（しかし、これらに限定されない）もの、又は炎症状態、吸収不良症候群、運動障害及び慢性感染に起因するものとして分類される慢性下痢の治療又は予防に使用することができる。

#### 【０４１２】

本出願人らは、伝統的なオピオイド作動薬及び非ステロイド性抗炎症薬とは異なり、本４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物は、血液脳関門を有意に横断しないと考えている。従って、本出願人らは、動物への有効量の４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物の投与は、その結果として生じる副作用、例えば、呼吸抑制、望ましくない多幸感、鎮静、便秘、薬物耐性増加及び薬物依存性増加が、伝統的なオピオイド作動薬又は非ステロイド性抗炎症薬によって生じ得る副作用より少ないと考えられている。１つの実施形態において、動物への有効量の４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物の投与は、結果として上述の副作用を全く生じない。従って、一定の実施形態において、本方法は、疼痛の治療又は予防と同時に、１又はそれ以上の上述の副作用の低減又は除去を包含する。

#### 【０４１３】

理論による拘束を望まないが、本４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物は、オピオイド受容体の作動薬であり、従って、オピオイド受容体を刺激することができる作動薬であると考えられる。

#### 【０４１４】

本発明は、オピオイド受容体を発現することができる細胞を有効量の４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物と接触させることを含む、細胞におけるオピオイド受容体機能を刺激するための方法にも関する。動物における、オピオイド受容体を発現するこ

とができる細胞を、有効量の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物と接触させることによる本方法は、動物、1つの実施形態ではヒトにおける細胞のオピオイド受容体機能のインビボでの刺激にも有用である。1つの実施形態において、本方法は、動物における疼痛又は下痢の治療又は予防に有用である。脳組織、脊髄組織、免疫細胞、胃腸管細胞及び1次求心性神経細胞は、オピオイド受容体を発現することができる組織及び/又は細胞の例である。本方法は、例えばオピオイド受容体を発現する細胞を選別するアッセイとして、インビトロで使用することができる。

#### 4.4.1 本発明の治療的/予防的投与及び組成物

##### 【0415】

有利なことに、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、それらの活性のため、獣医薬及び人間用の薬に有用である。上に記載したように、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、それらを必要とする動物における疼痛又は下痢の治療又は予防に有用である。

##### 【0416】

動物に投与する時、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む薬学的組成物の1成分として投与することができる。4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を含む本組成物は、1つの実施形態では経口投与される。本発明の組成物は、他のいずれの適便な経路によっても、例えば、注入又は大量注射によって、上皮又は粘膜皮膚内（例えば、口腔粘膜、直腸及び腸粘膜）を通した吸収によって投与することもでき、又、別の治療薬と一緒に投与することもできる。投与は、全身性であってもよいし、局所性であってもよい。様々な送達系、例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル、カプセルなどへの内包が知られており、それらを用いて本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を投与することができる。

##### 【0417】

投与方法には、皮内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、静脈内投与、皮下投与、鼻腔内投与、硬膜外投与、経口投与、舌下投与、脳内投与、経膈投与、経皮投与、直腸内投与、吸入による投与、又は局所投与、特に耳、鼻、目又は皮膚への投与が挙げられるが、それらに限定されない。その投与方式は、かかりつけの医師の自由裁量に委ねられている。殆どの場合、投与の結果、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物が血流に放出されることになる。

##### 【0418】

特定の実施例において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を局所的に投与することが望ましいことがある。これは、例えば、限定的な方法ではないが、手術中の局所注入、局所適用（例えば、手術後に創傷用被覆材と共に行う）によって、注射によって、カテーテルによって、坐薬によって、又はインプラントによって達成することができる。前記インプラントは、多孔性材料のものであってもよいし、無孔性材料のものであってもよいし、又はゲル状材料のものであってもよく、そうしたものには、サイラスティック膜などの膜やファイバーが挙げられる。

##### 【0419】

例えば、吸入器、ネブライザー、及びエーロゾル化剤を含有する調合物の使用する、又はフルオロカーボンもしくは合成肺表面での灌流による、肺投与も用いることができる。一定の実施形態では、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、伝統的な結合剤及びトリグリセリドなど賦形剤とともに、坐剤として調合することができる。

##### 【0420】

もう1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、小胞、特にリポソーム（Langer, Science 249:1527-1533 (1990) 及び Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 and 353-365 (1989) 参照）で送達することができる。

##### 【0421】

更にもう1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合

10

20

30

40

50

物は、制御放出系（例えば、Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol 2, pp.115-138 (1984) 参照）で送達することができる。Langer, Science 249: 1527-1533 (1990) による総説で論じられている他の制御放出系を用いてもよい。1つの実施形態では、ポンプを用いることができる（Langer, Science 249:1527 - 1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); 及びSaudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)）。もう1つの実施形態では、高分子材料を用いることができる（Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); Levy et al., Science 228:190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25:351(1989); 及びHoward et al., J. Neurosurg. 71:105(1989) 参照）。更にもう1つの実施形態では、制御放出系を4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の標的の近接部に配置することができ、そのようにして全身量の何分の一かだけを求めることができる。

#### 【0422】

本組成物は、適量の薬学的に許容される賦形剤を場合によっては含んで、その動物に適切に投与するための形態を生じることができる。

#### 【0423】

そうした薬学的賦形剤は、液体、例えば水及び油であり得、そうしたものには、石油、動物、植物又は合成物由来のもの、例えば、ラッカセイ油、大豆油、鉱物油、胡麻油などが挙げられる。前記薬学的賦形剤は、食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などであってもよい。加えて、助剤、安定剤、増粘剤、滑沢剤及び着色剤を用いてもよい。動物に投与する時、前記薬学的に許容される賦形剤は、無菌でありうる。水は、本4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物を静脈内投与する時、特に有用な賦形剤である。食塩水ならびにデキストロース及びグリセロール水溶液も、特に注射用溶液のために、液体賦形剤として用いることができる。適する薬学的賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦、チョコレート、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなども挙げられる。所望される場合には、本組成物は、少量の湿潤もしくは乳化剤、又はpH緩衝剤も含有することができる。

#### 【0424】

本4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の静脈内投与に適する薬学的に許容される担体又は賦形剤には、規定（約0.9%）食塩水、食塩水又は水で希釈した約25～約30%のポリエチレングリコール（「PEG」）、及び水で希釈した約2～約30%のヒドロキシプロピル - シクロデキストリンが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0425】

本4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の腹腔内投与に適する薬学的に許容される担体又は賦形剤には、規定（約0.9%）食塩水、食塩水又は水で希釈した約25～約30%のPEG、食塩水又は水で希釈した約25～約30%のプロピレングリコール（PG）、及び水で希釈した約2～約30%のヒドロキシプロピル - シクロデキストリンが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0426】

本4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の皮下及び筋肉内投与に適する薬学的に許容される担体又は賦形剤には、水、規定（約0.9%）食塩水、食塩水又は水で希釈した約25～約30%のPEG、及び食塩水又は水で希釈した約25～約30%のPGが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0427】

本4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の経口投与に適する薬学的に許容

される担体又は賦形剤には、水、規定（約 0.9 %）食塩水、食塩水又は水で希釈した約 25 ~ 約 30 % のポリエチレングリコール PEG、水で希釈した約 2 ~ 約 30 % のヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、食塩水又は水で希釈した約 25 ~ 約 30 % の PG、及び水で希釈した約 1 ~ 約 5 % のメチルセルロースが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0428】

本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の脳室内及びクモ膜下投与に適する薬学的に許容される担体又は賦形剤には、規定（約 0.9 %）食塩水が挙げられるが、それに限定されない。

#### 【0429】

本組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、-pill、ペレット、カプセル、液体容カプセル、粉末、持続放出性調合物、坐剤、エーロゾル、スプレー剤及び懸濁液の形態、又は使用に適する他のあらゆる形態をとることができる。1つの実施形態において、本組成物は、カプセルの形態である（米国特許第 5,698,155 号参照）。適する薬学的賦形剤の他の例は、参照して本明細書に組み込まれている Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19<sup>th</sup> ed. 1995) に記載されている。

#### 【0430】

1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、動物、特に人間への経口投与に適合する組成物として、常用の手順に従って調合される。経口送達用組成物は、例えば、錠剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、顆粒、粉末、エマルジョン、カプセル、シロップ又はエリキシルの形態でありうる。経口投与組成物は、保存薬、着色剤を、ならびに薬学的に美味な製剤を生じるために 1 又はそれ以上の薬剤、例えば甘味剤（例えば、フルクトース、アスパルテームもしくはサッカリン）及び着香剤（例えば、ペパーミント、ウインターグリーン油もしくはサクランボ）を含有することができる。更に、錠剤又は-pillの形態の場合、組成物をコーティングして、胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせ、その結果、長期にわたる持続作用を生じることができる。浸透作用駆動化合物を包囲する選択透過膜も、経口投与組成物に適する。これらの後者のプラットフォームにおいて、カプセルを取巻く環境からの液体は、その駆動化合物によって吸収され、それが膨張して、開口部を通して薬剤又は薬剤組成物を移動させる。これらの送達プラットフォームは、即時放出調合物のスパイク型プロフィールとは対照的に、本質的に 0 次の送達プロフィールを生じることができる。グリセロールモノステアレート又はグリセロールステアレートなどの時間遅延材料を用いることもできる。経口組成物は、標準的な賦形剤、例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース及び炭酸マグネシウムを含むことができる。1つの実施形態において、そうした賦形剤は、製薬用等級のものである。

#### 【0431】

もう 1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、静脈内投与用に調合することができる。1つの実施形態において、静脈内投与用組成物は、無菌等張水性緩衝液に溶解された本化合物を含む。必要な場合、それらの組成物は、可溶化剤も含むことができる。静脈内投与用組成物は、注射部位の痛みを少なくするために、場合によってはリグノカインなどの局所麻酔薬を含むことができる。一般に、それらの成分は、別々に又は混合して、単位剤形で、例えば活性薬剤の量が示されている密封容器（例えば、アンプル又はサッシェ）に入った凍結乾燥ドライパウダー又は無水濃縮物として、供給される。本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物が、注入によって投与されることとなる場合、それらは、例えば無菌製薬用等級の水又は食塩水が入っている輸液ビンから、投薬することができる。本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物が、注射によって投与される場合、注射用滅菌蒸留水又は食塩水のアンプルを用意して、投与前に成分を混合してもよい。

#### 【0432】

本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、制御放出手段によって、又は

通常の当業者によく知られている送達装置によって投与することができる。例えば、米国特許第3,845,770号、同第3,916,899号、同第3,536,809号、同第3,598,123号、同第4,008,719号、同第5,674,533号、同第5,059,595号、同第5,591,767号、同第5,120,548号、同第5,073,543号、同第5,639,476号、同第5,354,556号及び同第5,733,566号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。これらの各特許は、参照して本明細書に組み込まれている。そうした剤形を用いて、1又はそれ以上の活性成分の遅速又は制御放出を生じることができ、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他の高分子材料、ゲル、透析膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リボソーム、マイクロスフェア又はそれらの組合せを使用して、様々な比率での所望の放出プロフィールを生じることができる。本4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物とともに使用するために、本明細書に記載されているものを含む通常の当業者には公知の適する制御放出調合物を、容易に選択することができる。従って、本発明は、経口投与に適する単一単位剤形、例えば、限定的ではないが、錠剤、カプセル、ゲルキャップ、及び制御放出用のカプセルを包含する。

#### 【0433】

制御放出薬学的組成物は、それらの非制御対応品によって達成されるもの以上に薬物療法を改善するという共通のゴールを有しうる。1つの実施形態において、制御放出組成物は、最小の時間でその状態を治癒又は制御するために最小量の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を含む。制御放出組成物の利点には、薬物の活性拡大、投薬頻度減少、及び患者のコンプライアンスの増加が挙げられる。加えて、制御放出組成物は、作用の開始時間又は他の特性、例えば4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物の血中レベルに対して好適に作用し、故に、(例えば、有害な)副作用の発生を減少させることができる。

#### 【0434】

1つの実施形態において、制御放出組成物は、疼痛又は下痢を即座に治療又は予防する量の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を最初に放出し、そして残量の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を徐々に、又継続的に放出して、長期間にわたってこの治療又は予防作用レベルを維持することができる。この一定の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物レベルを体内で維持するために、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物は、代謝され、身体から排出される量の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物の量を補充する速度で、その剤形から放出させることができる。活性成分の制御放出は、pH変化、温度変化、酵素の濃度もしくは利用率、水の濃度もしくは利用率、又は他の生理条件もしくは化合物を含む(しかし、これらに限定されない)様々な条件によって刺激されうる。

#### 【0435】

疼痛又は下痢の治療又は予防に有効である4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物の量は、疼痛の原因となる疾患又は状態の性質もしくは重症度に依存し得るものであり、標準的な臨床技術によって決定することができる。加えて、最適有効投薬量の特定を助けるために、場合によってはインピトロ又はインピボアッセイを用いることができる。用いることができる正確な量は、所期の投与径路及びその疼痛又は下痢の程度もしくは重症度にも依存することができ、公表されている臨床研究を考慮してかかりつけの医師の判断及び各患者の状況に従って決定されるだろう。しかし、適する有効投薬量は、約4時間ごとに約10マイクログラム～約2500ミリグラムの範囲であるが、典型的には約100mg又はそれ以下である。1つの実施形態では、有効投薬量は、約4時間ごとに約0.01ミリグラム～約100ミリグラムの4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物、もう1つの実施形態では、約4時間ごとに約0.020ミリグラム～約50ミリグラム、及びもう1つの実施形態では、約4時間ごとに約0.025ミリグラム～約20ミリグラムの範囲である。本明細書に記載されている投薬量は、投与される合計量を指す。すなわち、1又はそれ以上の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物が投与さ

れる場合、有効投薬量は、投与される合計量に相当する。

【 0 4 3 6 】

オピオイド受容体を発現することができる細胞をインビトロで 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物と接触させる場合、その有効量は、薬学的に許容される担体又は賦形剤の溶液又は懸濁液の 1 L あたり、典型的には約 0 . 0 1 m g ~ 約 1 0 0 m g 、 1 つの実施形態では約 0 . 1 m g ~ 約 5 0 m g 、 及びもう 1 つの実施形態では約 1 m g ~ 約 2 0 m g の範囲であろう。

【 0 4 3 7 】

オピオイド受容体を発現することができる細胞をインビボで 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物と接触させる場合、その有効量は、典型的には、1 日につき体重の k g あたり約 0 . 0 1 m g ~ 約 1 0 0 m g 、 1 つの実施形態では、1 日につき体重の k g あたり約 0 . 1 m g ~ 約 5 0 m g 、 及びもう 1 つの実施形態では、1 日につき体重の k g あたり約 1 m g ~ 約 2 0 m g の範囲であろう。

10

【 0 4 3 8 】

本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、ヒトにおいて使用する前に、疼痛又は下痢を治療又は予防するそれらの能力についてインビトロ又はインビボでアッセイすることができる。動物モデル系を用いて、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の安全性又は有効度を証明することができる。

【 0 4 3 9 】

動物における疼痛又は下痢を治療又は予防するための本方法は、有効量の別の治療薬を動物に投与することをさらに含むことができる。

20

【 0 4 4 0 】

細胞におけるオピオイド受容体機能を刺激するための本方法は、その細胞を有効量の別の治療薬と接触させることをさらに含むことができる。

【 0 4 4 1 】

他の治療薬の例には、オピオイド作動薬、非オピオイド鎮痛薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗偏頭痛薬、C o x - I I 阻害剤、制吐薬、 $\alpha$  - アドレナリン遮断薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、C a <sup>2+</sup> + チャネル遮断薬、抗癌剤、抗不安薬、嗜癮的障害を治療又は予防するための薬剤、及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 4 4 2 】

他の治療薬の有効量は、当業者によく知られている。しかし、他の治療薬の最適な有効量範囲の決定は、十分にその熟練者の権限の範囲内である。本発明の 1 つの実施形態において、別の治療薬が動物に投与される場合、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物の有効量は、他の治療薬が投与されない場合のその有効量より少ない。この場合、理論に拘束されないが、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物及び他の治療薬が相乗的に作用して、疼痛又は下痢を治療又は予防すると考えられる。

30

【 0 4 4 3 】

有用なオピオイド作動薬の例には、アルフェentanil、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルフィン、ベンジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルフィン、デキストロモルアミド、デソシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメノオキサドール、ジメヘプタノール、ジメチルチアムブテン、酪酸ジオキサフェチル、ジピパノン、エブタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルフィン、エトニタゼンフェentanil、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェentanil、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルフィン、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルフィン、ノルピパノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキシソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメド

40

50



ール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、サフェンタニル、チリジン、トラマドール、それらの薬学的に許容される塩、及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0444】

一定の実施形態において、前記オピオイド作動薬は、コデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、モルフィン、トラマドール、オキシモルホン、それらの薬学的に許容される塩、及びそれらの混合物から選択される。

#### 【0445】

有用な非オピオイド鎮痛薬の例には、非ステロイド性抗炎症薬、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ペノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシ酸 (bucloxic acid)、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム、及びそれらの薬学的に許容される塩、及びそれらの混合物が挙げられる。他の適する非オピオイド鎮痛薬の例には、次の非限定的な、鎮痛薬、解熱薬、非ステロイド性抗炎症薬の化学薬品類が挙げられる： アスピリン、サリチル酸ナトリウム、コリンマグネシウムトリサリチル酸、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン及びオルサラジンを含む、サリチル酸誘導体； アセトアミノフェン及びフェナセチンを含む、p - アミノフェノール誘導体； インドメタシン、スリンダク及びエトドラックを含む、インドール及びインデン酢酸類； トルメチン、ジクロフェナク及びケトロラクを含む、ヘテロアリアル酢酸類； メフェナム酸及びメクロフェナム酸を含む、アントラニル酸 (フェナメート) 類； オキシカム類 (ピロキシカム、テノキシカム) 及びピラゾリジンジオン類 (フェニルブタゾン、オキシフェンサルタゾン) を含む、エノール酸類； ならびにナブメトンを含むアルカノン類。NSAIDの更に詳細な説明については、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. Molinohoff and Raymond W. Roddon eds., 9th ed 1996) 及び Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A. R. Gennaro ed. 19th ed. 1995) を参照されたい。これらは、全文、参照して本明細書に組み込まれている。適する Cox - II 阻害剤及び 5 - リポオキシゲナーゼ阻害剤、ならびにそれらの組合せは、米国特許第 6,136,839 号に記載されている。Cox II 阻害剤には、ロフェコキシブ及びセレコキシブが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0446】

有用な抗偏頭痛薬の例には、アルピロプリド、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニニン、エルゴクリプチン、麦角、エルゴタミン、フルメドロキソン酢酸、フォナジン、リスリド、ロメリジン、メチセルギドオキセトロン、ピゾチリン、及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0447】

他の治療薬が、制吐薬であってもよい。有用な制吐薬には、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ピエタノイチン、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナピロン、オキシペルンジル、

ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 4 4 8 】

有用な - アドレナリン遮断薬の例には、アセプトロール、アルブレノロール、アモスラボール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキシノロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフルラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、塩酸ブチドリン、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレパロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキシノロール、ネビパロール、ニフェナロール、ニブラジロール、オキシブレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネサロール、プロプラノロール、ソタロール、スルフィナロール、タリノロール、タータトロール、チリソロール、チモロール、トリプロロール及びキシベノロールが挙げられるが、それらに限定されない。

10

【 0 4 4 9 】

有用な抗痙攣薬の例には、アセチルフェネツリド、アルブトイン、アロキシドン、アミノグルテチミド、4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ酪酸、アトロラクタミド、ベクラミド、ブラメート、臭化カルシウム、カルバマゼピン、シンロミド、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド、ジエタジオン、ジメタジオン、ドキセニトロイン、エテロパーブ、エタジオン、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレソン、ガバベンチン、5 - ヒドロキシトリプトファン、ラモトリジン、臭化マグネシウム、硫酸マグネシウム、メフェニトイン、メホバルピタール、メタルピタール、メテトイン、メトスクシミド、5 - メチル - 5 - ( 3 - フェナントリル ) - ヒダントイン、3 - メチル - 5 - フェニルヒダントイン、ナルコバルピタール、ニメタゼパム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルピタール、フェネツリッド、フェノバルピタール、フェンスクシミド、フェニルメチルバルピツール酸、フェニトイン、フェセニル酸ナトリウム、臭化カリウム、ブレガバリン、プリミドン、プロガビド、臭化ナトリウム、ソラナム、臭化ストロンチウム、スクロフェニド、スルチアム、テトラントイン、チアガピン、トピラメート、トリメタジオン、バルプロ酸、バルプロミド、ピガバトリン及びゾニサミドが挙げられるが、それらに限定されない。

20

30

【 0 4 5 0 】

有用な抗うつ薬の例には、ピネダリン、カロキサゾン、シタロプラム、( S ) - シアトプラム、ジメタザン、フェンカミン、インダルピン、塩酸インデロキサジン、ネホパム、ノミフェンシン、オキシトリブタン、オキシベルチン、パロキセチン、セルトラリン、チアゼシム、トラゾドン、ベンモキシン、イプロクロジド、イプロニアジド、イソカルボキサジド、ニアラミド、オクタモキシン、フェネルジン、コチニン、ロリシブリン、ロリプラム、マプロチリン、メトラルインドール、ミアンセリン、ミルタゼピン、アジナゾラム、アミトリプチリン、アミトリプチリンオキシド、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシブチリン、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドキセピン、フルアシジン、イミプラミン、イミプラミン N - オキシド、イプリンドール、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルトリプチリン、ノキシブチリン、オピプラモール、ピゾチリン、プロピゼピン、プロトリプチリン、キヌプラミン、チアネブチン、トリミプラミン、アドラフィニル、ベナクチジン、ブプロピオン、ブタセチン、ジオキサドロール、デュロキセチン、エトペリドン、フェバルバメート、フェモキセチン、フェンペンタジオール、フルオキシセチン、フルボキサミン、ヘマトポルフィリン、ヒペリシン、レボファセトペラン、メジホキサミン、ミルナシブラン、ミナプリン、モクロベミド、ネファゾドン、オキサフロザン、ピペラリン、プロリントアン、ピリスクシデアノール、リタンセリン、ロキシンドール、塩化ルビジウム、スルピリド、タンドスピロン

40

50

、トザリノン、トフェナシン、トロキサトン、トラニルシプロミン、L-トリプトファン、ベンラファキシン、ピロキサジン及びジメルジンが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0451】

有用なCa<sup>2+</sup> +チャネル遮断薬の例には、ベプリジル、クレンチアゼム、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、ミベフラジル、ブレニルアミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、アムロジピン、アラニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、エホニジピン、エルゴジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシクラン、エタフェノン、ファントファロン及びペルヘキシリンが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0452】

有用な抗癌剤の例には、アシピシン、アクラルピシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、酢酸アメタントロン、アミノグルテチミド、アンサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ビカルタミド、塩酸ビスアントレン、ビスナフィドジメシレート、ビゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキナーナトリウム、ブプロピリミン、ブスルファン、カクシノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルピシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリピン、クリスナトールメシレート、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、塩酸ダウノルビシン、デシタビン、デキソルマブラチン、デザグアニン、デザグアニンメシレート、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、ダウゾマイシン、エダトレキセート、塩酸エフロルニチン、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロメート、エピプロピジン、塩酸エピルビシン、エルプロゾール、塩酸エソルビシン、エストラムスチン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、リン酸エトポシド、エトプリン、塩酸ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フロキシウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルオロシタビン、ホスキドン、ホストリエシンナトリウム、ゲムシタビン、塩酸ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、塩酸イダルビシン、イホスファミド、イルモホシン、インターロイキンII（組換えインターロイキンII、すなわちrIL2を含む）、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-n1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロンベータ-Ia、インターフェロンガンマ-Ib、イブロプラチン、塩酸イリノテカン、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、塩酸リアロゾール、ロメトレキソールナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン、マソプロコール、メイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキセート、メトトレキセートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、マイトジリン、ミトマルシン、マイトマイシン、マイトスパー、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルマブラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫酸ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、塩酸ピロキサントロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、塩酸プロカルバジン、プロマイシン、塩酸プロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンゴール、塩酸サフィンゴール、セムスチン、シムタラゼン、スパルホセートナトリウム、スパルソマイシン、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スポリプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌール、タリソマイシン、テコガ

10

20

30

40

50

ランナトリウム、テガフル、塩酸テロキサントロン、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテバ、チアゾプリン、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン、リン酸トリシリピン、トリメトレキセート、グルクロン酸トリメトレキセート、トリプトレリン、塩酸ツプロゾール、ウラシルマスタート、ウレデバ、バブレオチド、ベルテポルフィン、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、ピンデシン、硫酸ピンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ピングリシナート、硫酸ピンレウロシン、酒石酸ピノレルビン、硫酸ピンロシジン、硫酸ピンゾリジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、塩酸ソルピシンが挙げられるが、それらに限定されない。

# 【 0 4 5 3 】

他の抗癌薬の例には、20 - エピ - 1 , 25ジヒドロキシビタミンD3 ; 5 - エチニルウラシル ; アピラテロン ; アクラルピシン ; アシルフルベン ; アデシペノール ; アドゼレシン ; アルデスロイキン ; A L L - T K 拮抗薬 ; アルトレタミン ; アンバムスチン ; アミドックス ; アミホスチン ; アミノレプリン酸 ; アムルピシン ; アムサクリン ; アナグレリド ; アナストロゾール ; アンδροグラホリド ; 脈管形成抑制剤 ; アンタゴニストD ; アンタゴニストG ; アンタレリックス ; 抗背方化形態発生蛋白 - 1 ( anti dorsalizing morphogetic protein-1 ) ; 抗アンドロゲン薬、前立腺癌 ; 抗エストロゲン薬 ; 抗新生物薬 ; アンチセンスオリゴヌクレオチド ; アフィジコリングリシネート ; アポプトosis遺伝子モジュレータ ; アポプトosis調節物質 ; アプリン酸 ; アラ - C D P - D L - P T B A ; アルギニンデアミナーゼ ; アシュラクリン ; アタメスタン ; アトリムスチン ; アクシナスタチン1 ; アクシナスタチン2 ; アクシナスタチン3 ; アザセトロン ; アザトキシン ; アザチロシン ; バッカチンI I I 誘導体 ; バラノール ; バチマスタット ; B C R / A B L 拮抗薬 ; ベンゾクロリン ; ベンゾイルスタウロスポリン ; ベータラクタム誘導体 ; ベータアレチン ; ベタクラマイシンB ; ベツリン酸 ; b F G F 阻害剤 ; ビカルタミド ; ビサントレン ; ビサジリジニルスベルミン ; ビスナフィド ; ビストラテンA ; ビゼレシン ; プレフレート ; プロピリミン ; プドチタン ; プチオニンスルホキシイミン ; カルシボトリオール ; カルホスチンC ; カンプトテシン誘導体 ; カナリボクスI L - 2 ; カペシタビン ; カルボキサミド - アミノ - トリアゾール ; カルボキサミドトリアゾール ; C a R e s t M 3 ; C A R N 7 0 0 ; 軟骨由来阻害剤 ; カルゼレシン ; カゼインキナーゼ阻害剤 ( I C O S ) ; カスタノスベルミン ; セクロピンB ; セトロレリックス ; クロルルン ( chlorlins ) ; クロロキノキサリンスルホンアミド ; シカプロスト ; シスボルフィリン ; クラドリピン ; クロミフェン類似体 ; クロトリマゾール ; コリスマイシンA ; コリスマイシンB ; コンプレタスタチンA 4 ; コンプレタスタチン類似体 ; コナゲニン ; クラムベスシジン 8 1 6 ( cr ambescidin 816 ) ; クリスナトール ; クリプトフィシン 8 ; クリプトフィシンA誘導体 ; クラシンA ; シクロペンタントラキノ ; シクロプラタム ; シベマイシン ; シタラピンオクホスファート ; 細胞溶解因子 ; シトスタチン ; ダクリキシマブ ; デシタビン ; デヒドロジデムニンB ; デスロレリン ; デキサメタゾン ; デキシホスファミド ; デキシラゾキサン ; デキシベラパイル ; ジアジクオン ; ジデムニンB ; ジドックス ; ジエチルノルスベルミン ; ジヒドロ - 5 - アザシチジン ; ジヒドロタキソール ; 9 - ジオキサマイシン ; ジフェニルスピロムスチン ; ドセタキセル ; ドコサノール ; ドラセトロン ; ドキシフルリジン ; ドロロキシフェン ; ドロナビノール ; デュオカルマイシンS A ; エブセレン ; エコムスチン ; エデルホシン ; エドレコロマブ ; エフロルニチン ; エレメン ; エミテフル ; エピルピシン ; エプリステリド ; エストラムスチン類似体 ; エストロゲン作動薬 ; エストロゲン拮抗薬 ; エタニダゾール ; リン酸エトポシド ; エキセメスタン ; ファドロゾール ; ファザラビン ; フェンレチニド ; フィルグラスチム ; フィナステリド ; フラボピリドール ; フレゼラスチン ; フルアステロン ; フルダラビン ; 塩酸フルオロダウノルニシン ; ホルフェニメックス ; ホルメスタン ; ホストリエシン ; ホテムスチン ; ガドリニウムテキサフィリン ; 硝酸ガリウム ; ガロシタビン ; ガニレリックス ; ゼラチナーゼ阻害剤 ; ゲムシタビン ; グルタチオン阻害剤 ; ヘプスルファム ; ヘレグリン ; ヘキサメチレンビスアセトアミド ; ヒベリシン ; イバンドロン酸 ; イダルピシン ; イドキシフェン ; イドラマノトン ; イルモ

10

20

30

40

50

ホシン；イロマスタット；イミダゾアクリドン；イミキモッド；免疫刺激ペプチド；イン  
 スリン様成長因子 - 1 受容体阻害剤；インターフェロン作動薬；インターフェロン；イン  
 ターロイキン；イオベングアン；ヨードドキシソルピシン；4 - イボメアノール；イロブラ  
 クト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリン B；イタセトロン；  
 ジャスブラキノリド；カハラリド F；三酢酸ラメラリン - N；ラノレオチド；ライナマイ  
 シン；レノグラスチム；硫酸レンチナン；レプトールスタチン；レトロゾール；白血病抑  
 制因子；白血球アルファインターフェロン；ロイプロリド + エストロゲン + プロゲステロ  
 ン；ロイプロレリン；レバミソール；リアロゾール；線状ポリアミン類似体；親油性二糖  
 類ペプチド；親油性白金化合物；リソクリナミド 7；ロバプラチン；ロムブリシン；ロメ  
 トレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキシソルピシン；ラート  
 テカン (lurtotecan)；ルテチウムテキサフィリン；リゾフィリン；溶菌ペプチド；マイ  
 タンシン；マンノスタチン A；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシ  
 ン阻害剤；マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリ  
 ン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；M I F 阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシ  
 ン；ミリモスチム；ミスマッチ二本鎖 R N A；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマ  
 イシン類似体；ミトナフィド；ミトトキシソリン線維芽細胞増殖因子サボリン；ミトキサント  
 ロン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体；ヒト絨毛性ゴナドトロピ  
 ン；モノホルホルリルリピド A + ミオバクテリア細胞壁 s k；モピダモール；多剤耐性遺伝  
 子阻害剤；多発性腫瘍抑制剤 - 1 ベースの療法；マスタード抗癌剤；ミカペルオキシド B  
 ；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；N - アセチルジナリン；N - 置換ベン  
 ズアミド；ナファレリン；ナグレスチップ；ナロキソン + ペンタゾシン；ナパピン；ナフ  
 テルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；中性エンド  
 ペプチダーゼ；ニルタミド；ニサマイシン；酸化窒素モジュレータ；ニトロキシド抗酸化  
 物質；ニトルリン；O 6 - ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌク  
 レオチド；オナプリストン；オndanセトロン；Ondanセトロン；オラシン；経口サイ  
 トカイン誘導物質；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシ  
 ン；パクリタキセル；パクリタキセル類似体；パクリタキセル誘導體；パラウアミン ( p  
 alauamine )；パルミトイルリゾキシソリン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフ  
 ェン；パラバクチン；パゼリリブチン；ペガスバルガーセ；ベルデシン；ペントサン多硫  
 酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファミド；  
 ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセテート；ホスファターゼ阻害剤  
 ；ピシバニル；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチン A；プラ  
 セチン B；プラスミノーゲンアクチベータ阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金 - トリア  
 ミン複合体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルピ  
 ス - アクリドン；プロスタグランジン J 2；プロテアソーム阻害剤；プロテイン A 系免疫  
 修飾物質；プロテインキナーゼ C 阻害剤；プロテインキナーゼ C 阻害剤、微小藻類 (micr  
 oalgal)；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラー  
 ゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエ  
 チレンコンジュゲート；r a f 拮抗薬；ラルチトレキセド (ralitrexed)；ラモステロ  
 ン；r a s ファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；r a s 阻害剤；r a s -  
 G A P 阻害剤；ジメチル化レテルリブチン；エチドロロン酸レニウム R e 1 8 6；リゾキ  
 シン；リボザイム；R I I レチナミド；ログレチミド；ロヒツカイン (rohitukine)；ロ  
 ムルチド；ロキニメックス；ルビジノン B 1；ルボキシル；サフィンゴール；サントピン  
 ；S a r C N U；サルコフィトール A；サルグラモスチム；S d i 1 模擬体；セムスチ  
 ン；老化派生抑制剤 1 (senescence derived inhibitor 1)；センスオリゴヌクレオチド  
 ；シグナル変換阻害剤；シグナル変換モジュレータ；一本鎖抗原結合蛋白；シゾフィラン  
 ；ソブゾキサン；ナトリウムボロカプテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；  
 ソマトメジン結合蛋白；ソネルミン；スパルホス酸 (sparfosic acid)；スピカマイシン  
 D；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン 1；スクアラミン；幹細胞阻  
 害剤；幹細胞分裂阻害剤；スチピアミド、ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン；過活

10

20

30

40

50

性血管作用性小腸ペプチド拮抗薬；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオダイド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリブラスチン；チオコラリン；トロンボボエチン；トロンボボエチン模擬体；チマルファシン；サイモポイエチン受容体作動薬；サイモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオブルプリン；チラパザミン；チタノセンビクロライド；トブセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメックス；尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体拮抗薬；パブレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレゾール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ピンキサルチン；ピタキシン；ポロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ及びジノスタチンスチマラマーが挙げられるが、それらに限定されない。

10

#### 【0454】

嗜癬性障害の治療又は予防に有用な治療薬には、メサドン、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、ブプレノルフィン、オピエート作動薬、3-フェノキシピリジン又はセロトニン拮抗薬が挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0455】

有用な抗不安薬の例には、ベンゾジアゼピン、例えばアルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム及びパラゼパム；非ベンゾジアゼピン薬、例えばブスピロン；ならびにトランクライザー、例えばバルピツレートが挙げられるが、それらに限定されない。

20

#### 【0456】

有用な下痢止め薬の例には、ロペラミド、ジフェノキシレートとアトロピン、クロニジン、オクトレチド及びコレスチラミンが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0457】

4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物及び他の治療薬は、相加的に又は1つの実施形態では相乗的に作用することができる。1つの実施形態では、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を別の治療剤と同時に投与し、例えば、有効量の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物、有効量の別の治療薬を含む組成物を投与することができる。あるいは、有効量の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を含む組成物と、有効量の別の治療薬を含む別の組成物を、同時に投与することができる。もう一つの実施形態では、有効量の4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を、有効量の別の治療薬の投与前又は投与後に投与する。この実施形態では、疼痛又は下痢を治療又は予防するために、他の治療薬がその治療効果を発揮している間に4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物を投与するか、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物がその予防又は治療効果を発揮している間に他の治療薬を投与する。

30

#### 【0458】

本発明の組成物は、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物又はその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体又は賦形剤を混合することを含む方法によって調製する。混合は、化合物（又は塩）と薬学的に許容される担体又は賦形剤との混合に関する公知の方法を用いて達成することができる。1つの実施形態において、本組成物は、4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物が有効量で本組成物中に存在するように調製される。

40

#### 【0459】

##### 4.4.2 キット

本発明は、動物への4-テトラゾリル-4-フェニルピペリジン化合物の投与を簡単にすることができるキットを包含する。

#### 【0460】

50

本発明の典型的なキットは、単位剤形の４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物を含む。１つの実施形態では、その単位剤形は、有効量の４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を収容した容器、１つの実施形態では滅菌容器である。本キットは、疼痛又は下痢を治療又は予防するための本４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物の使用を指示するラベル又は印刷指示を更に含むことができる。本キットは、単位剤形の別の治療薬、例えば有効量の別の治療薬を収容した容器を更に含むこともできる。１つの実施形態において、本キットは、有効量の４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物及び有効量の別の治療薬を収容した容器を含む。その別の治療薬の例には、上に挙げたものが挙げられるが、それらに限定されない。

10

#### 【０４６１】

本発明のキットは、その単位剤形の投与に有用である器具を更に含むことができる。そうした器具の例には、注射器、点滴バッグ、パッチ、浣腸バッグ、及び吸入器が挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【０４６２】

以下の実施例は、本発明の理解を助長するために記載するものであり、勿論、本明細書及び特許請求の範囲に記載されている本発明を特定の制限するものと理解すべきではない。当業者の範囲内であるような本発明の変形（現在わかっている、又は後に開発される、すべての同等物の置換を含む）及び調合の変更又は実験計画の少しの変更は、本明細書に組み込まれている本発明の範囲の中に含まれると考えることができる。

20

#### ５．実施例

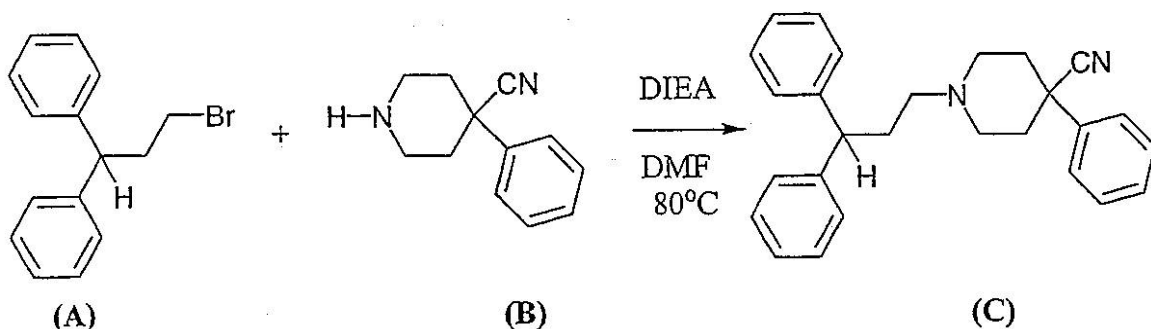
#### 【０４６３】

実施例１～７は、本発明の実例となる４－テトラゾリル－４－フェニルピペリジン化合物の合成に関する。

#### ５．１ 実施例１：化合物ＡＡＡの合成

#### 【化４１】

スキーム 11



30

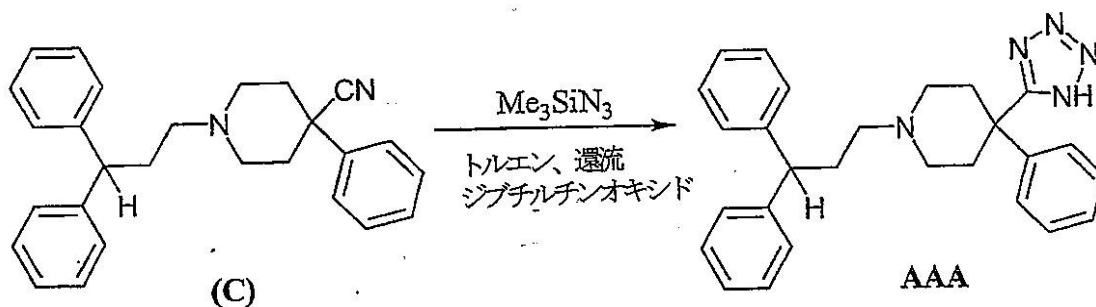
#### 【０４６４】

１０ｍＬＤＭＦ中の（Ａ）（３．０ｍｍｏｌ）及び（Ｂ）（３．０ｍｍｏｌ）の溶液に１．２当量のＤＩＥＡを添加した。その混合物を８０℃で一晩攪拌した。その反応混合物を冷却し、エチルアセレートで希釈して、水（２０ｍＬ×２）で洗浄した。水性層をエチルアセレート（２５ｍＬ）で一回抽出した。併せた有機相を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、ロータリーエバポレータで溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（５％の $\text{NEt}_3$ ／２５％の $\text{EtOAc}$ ／７０％のヘキサン）によって精製して、所望の生成物（Ｃ）を無色の固体として得た。化合物（Ｃ）： 収率：８５％、純度（ $\text{HPLC}$ ）＞９７％； $\text{MS}$ ： $m/z$  ３８１．３； $^1\text{H}$   $\text{NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ）： ２．０５－２．１５（ $m$ ，４ $\text{H}$ ）、２．２５－２．３５（ $m$ ，２ $\text{H}$ ）、２．４－２．５（ $m$ ，４ $\text{H}$ ）、２．９５－３．０５（ $m$ ，２ $\text{H}$ ）、４．０（ $t$ ，１ $\text{H}$ ）、７．１－７．４（ $m$ ，１１ $\text{H}$ ）、７．４－７．５（ $m$ ，２ $\text{H}$ ）、７．５－７．５５（ $m$ ，２ $\text{H}$ ）。

40

## 【化42】

スキーム12



10

## 【0465】

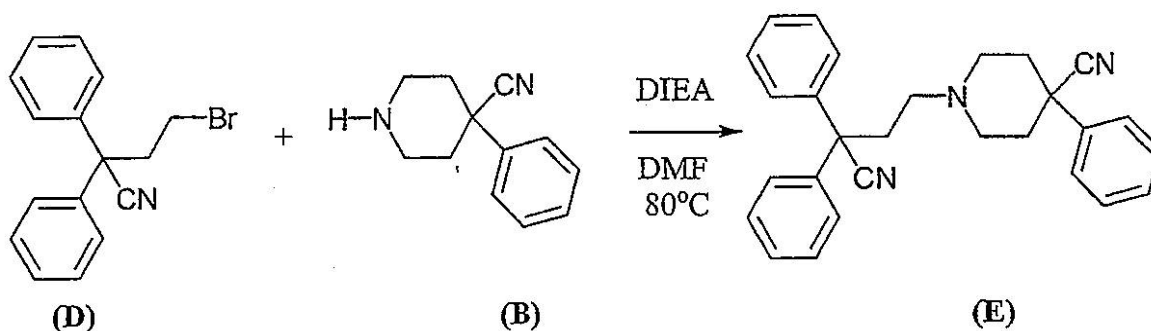
10 mL トルエン中の (C) (0.5 mmol) の溶液に 2 当量の  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  及び 0.1 当量のジブチルスズオキシドを添加した。その混合物をアルゴン雰囲気下で 24 時間、還流させながら攪拌した。LC/MS は、反応完了を示した。溶媒を真空下で蒸発させた。それらの粗製材料を  $\text{CHCl}_3$  に溶解し、5 g のシリカゲルを充填したカラムに充填した。フラッシュクロマトグラフィーを行って、5% の  $\text{Et}_3\text{N}$ 、25% のエチルアセテート、70% のヘキサン、次に 10% の  $\text{Et}_3\text{N}$ 、40% の  $\text{EtOAc}$ 、50% のヘキサンで溶離した。最後に、2% の  $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ 、15% のメタノール、及び 83% の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で溶離した。これによって、化合物 (AAA) を固体として得た。化合物 (AAA) : 収率: 30%、純度 (HPLC) > 97%; MS:  $m/z$  242.2;  $^1\text{H}$  NMR (MeOD): 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)。

20

## 5.2 実施例 2: 化合物 ACY の合成

## 【化43】

スキーム13



30

## 【0466】

10 mL DMF 中の (D) (3.0 mmol) 及び (B) (3.0 mmol) の溶液に 1.2 当量の DIEA を添加した。その混合物を 80 で一晩攪拌した。その反応混合物を冷却し、エチルアセテートで希釈して、水 (20 mL x 2) で洗浄した。水性層をエチルアセテート (25 mL) で一回抽出した。併せた有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ロータリーエバポレータで溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (5% の  $\text{NEt}_3$  / 25% の  $\text{EtOAc}$  / 70% のヘキサン) によって精製して、所望の生成物 (E) を無色の固体として得た。化合物 (E) : 収率: 80%、純度 (HPLC) > 97%; MS:  $m/z$  406.2;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.0 - 2.1 (m, 4H)、2.5 - 2.7 (m, 6H)、2.9 - 3.0 (m, 2H)、7.3 - 7.5 (m, 15H)。

40



## 【化 4 4】

スキーム 14



10

## 【0 4 6 7】

15 mL p-キシレン中の(E) (4.0 mmol) の溶液に1.1当量のMe<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub>を添加した。その混合物をアルゴン雰囲気下で36時間、還流させながら攪拌した。その反応混合物を冷却し、150 mL 1M NaOHに注入した。ジエチルエーテル(150 mL)を添加し、この溶液を室温で1時間攪拌させた。層を分離し、水性層をジエチルエーテル(150 mL x 1)で抽出した。その水性層を酢酸/酢酸アンモニウムでpH 6.3に酸性化した。固体を濾過し、水(100 mL)で洗浄して、冷メタノールと研和して、生成物を白色の固体として得た。エチルアセテート、その後、エチルアセテート:メタノール(70:30)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーによって、化合物(ACY)を白色の固体として得た。化合物(ACY) (5.0 g、11.14 mmol)を、攪拌しながら沸騰メタノール(200 mL)に懸濁させた。熱湯(5 mL)中のスルファミン酸(1.08 g、11.14 mmol)を添加して、透明な溶液を生成した。これを数時間放置してゆっくりと冷却し、その後、濾過して、化合物(ACY)のスルファミン酸塩(4.46 g、73%)を白色の針状結晶として得た。化合物(ACY) (スルファミン酸塩): 純度>97% (HPLC); MS: m/z 449.2; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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)。

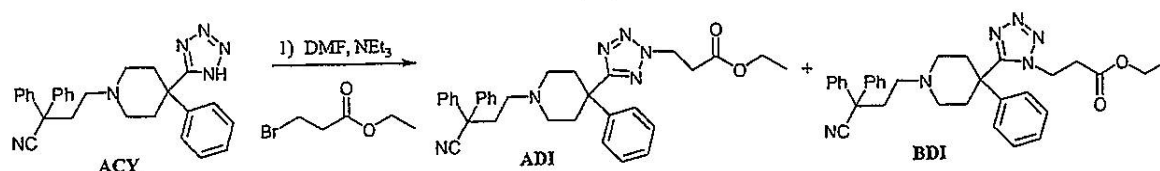
20

30

## 5.3 実施例3: 化合物ADI及びBDIの合成

## 【化 4 5】

スキーム 15



## 【0 4 6 8】

乾燥DMF中の化合物(ACY) (0.45 mmol) の溶液にトリエチルアミン(0.54 mmol)、続いてアルキル化剤Br(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)O(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) (0.54 mmol)を添加した。得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。反応完了後、その冷却した混合物をエーテルとブラインとで分配し、有機層を分離して、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、ロータリーエバポレータで溶媒を除去して、無色から淡黄色のゴムを生じた。エーテル/ヘキサン又はエーテル/エチルアセテート(1:1、10 mL)との研和によって、母液から化合物(ADI)が白色の固体として沈殿した; 収率: 24%; 純度(HPLC) > 97%; MS: m/z 549.3 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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

40

50

. 1 - 8 . 1 ( m , 1 7 H ) .

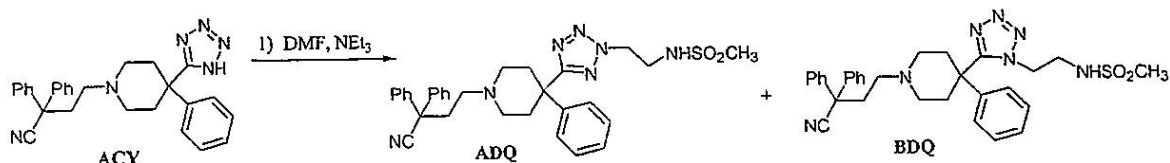
【 0 4 6 9 】

その母液は、化合物 ( A D I ) 及び化合物 ( B D I ) を含んでおり、通常の方法を用いてそれらを分離する。

5 . 4 実施例 4 : 化合物 A D Q 及び B D Q の合成

【 化 4 6 】

スキーム 16



10

【 0 4 7 0 】

乾燥 DMF 中の化合物 ( A C Y ) ( 0 . 4 5 m m o l ) の溶液にトリエチルアミン ( 0 . 5 4 m m o l ) 、続いてアルキル化剤 ( B r ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N H S O <sub>2</sub> C H <sub>3</sub> ) ( 0 . 5 4 m m o l ) を添加した。得られた混合物を 8 0 ° で一晩撹拌した。反応完了後、その冷却した混合物をエーテルとブラインとで分配し、有機層を分離して、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、ロータリーエバポレータで溶媒を除去して、無色から淡黄色のゴムを生じた。エーテル / ヘキサン又はエーテル / エチルアセテート ( 1 : 1 、 1 0 m L ) との研和によって、母液から化合物 ( A D Q ) が白色の固体として沈殿した； 収率： 5 9 % ；純度 ( H P L C ) > 9 7 % ； M S : m / z 5 7 0 . 2 ( M + 1 ) ； <sup>1</sup> H N M R ( C D <sub>3</sub> O D ) : 2 . 1 - 2 . 3 ( m , 6 H ) 、 2 . 6 - 2 . 7 ( m , 2 H ) 、 2 . 7 5 ( s , 3 H ) 、 2 . 8 5 ( d , 4 H ) 、 3 . 2 5 - 3 . 3 5 ( m , 1 H ) 、 3 . 6 ( t , 2 H ) 、 4 . 6 5 ( t , 2 H ) 、 7 . 1 5 - 7 . 2 ( m , 1 H ) 、 7 . 2 5 - 7 . 3 5 ( m , 6 H ) 、 7 . 3 8 - 7 . 4 5 ( m , 8 H ) 。

20

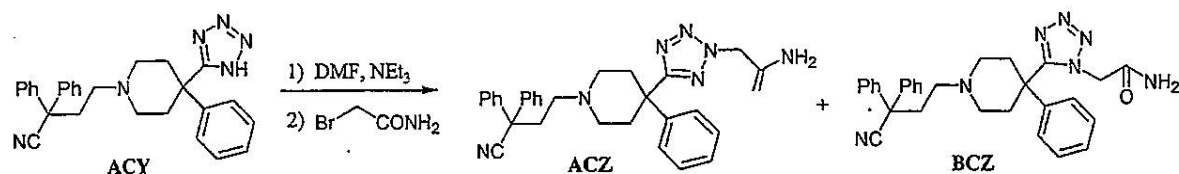
【 0 4 7 1 】

その母液は、化合物 ( A D Q ) 及び化合物 ( B D Q ) を含んでおり、通常の方法を用いてそれらを分離する。

5 . 5 実施例 5 : 化合物 A C Z 及び B C Z の合成

【 化 4 7 】

スキーム 17



【 0 4 7 2 】

乾燥 DMF ( 5 m L ) 中の ( A C Y ) ( 0 . 7 8 m m o l ) の溶液にトリエチルアミン ( 0 . 9 4 m m o l ) 、続いて 2 - ブロモアセトアミド ( 0 . 2 7 m m o l ) を添加した。得られた混合物を 8 0 ° で一晩撹拌した。反応完了後、その冷却した混合物をエーテルとブラインとで分配し、有機層を分離して、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、ロータリーエバポレータで溶媒を除去して、淡黄色のゴムを生じた。フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、エーテル : メタノール : 水酸化アンモニウム ( 1 0 0 0 : 4 : 1 ) ) によって、化合物 ( A C Z ) を白色の固体として生じた ( 収率： 4 8 % ) 。化合物 ( A C Z ) : 純度 > 9 7 % ( H P L C ) ； M S : m / z 5 0 6 . 2 ( M + 1 ) ； <sup>1</sup> H N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 . 8 ( m , 2 H ) 、 2 . 2 ( m , 4 H ) 、 2 . 6 - 2 . 8 ( m , 6 H ) 、 5 . 3 5 ( s , 2 H ) 、 7 . 0 - 7 . 5 ( m , 1 6 H ) 、 7 . 7 ( m , 1 H ) 。

40

【 0 4 7 3 】

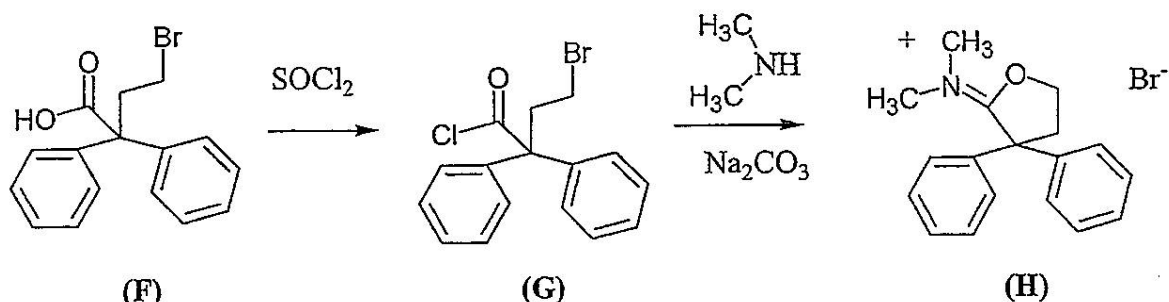
50

更なるクロマトグラフィーによって、化合物 (BCZ) を生じる。

### 5.6 実施例6：化合物AFDの合成

【化48】

スキーム 18



10

【0474】

4 - ブロモ - 2 , 2 - ジフェニル酪酸 (化合物 (F) )、23 g、72 mmol を 150 mL のクロロホルムに懸濁させ、20 mL のチオニルクロライド (270 mmol) を一滴ずつ添加した。そのチオニルクロライドの添加後、0.2 mL のジメチルホルムアミドを添加し、得られた溶液を約 4 時間、還流させながら加熱した。その後、その反応混合物を減圧下で濃縮して、4 - ブロモ - 2 , 2 - ジフェニル酪酸クロライド (化合物 (G) ) を淡黄色の油として生じ、それをさらに精製せずに次の段階で用いた。

20

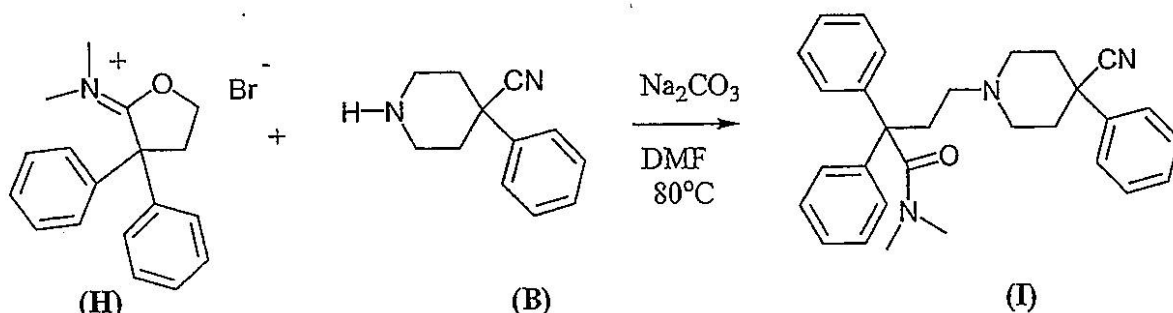
【0475】

100 mL の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  飽和水溶液をテトラヒドロフラン中のジメチルアミンの 2 M 溶液 50 mL に添加した。得られた溶液を 0 に冷却し、100 mL のトルエンに溶解した、上に記載したとおり調製した化合物 (G) の溶液を、一滴ずつ添加した。得られた混合物を約 12 時間攪拌させた。その反応混合物の有機層と水性層を分離して、水性層を 30 mL のトルエンで抽出し、その後、100 mL のクロロホルムで 3 回抽出して、有機層を併せた。併せた有機抽出物を水 (30 mL) で洗浄して、乾燥させ ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )、減圧下で溶媒を除去して、残留物を生じ、それをメチルイソブチルケトンから結晶させて、12 g (収率 53%) のジメチル (テトラヒドロ - 3 , 3 - ジフェニル - 2 - フリリデン) アンモニウムブロマイド (化合物 (H) ) を生じた。

30

【化49】

スキーム 19



40

【0476】

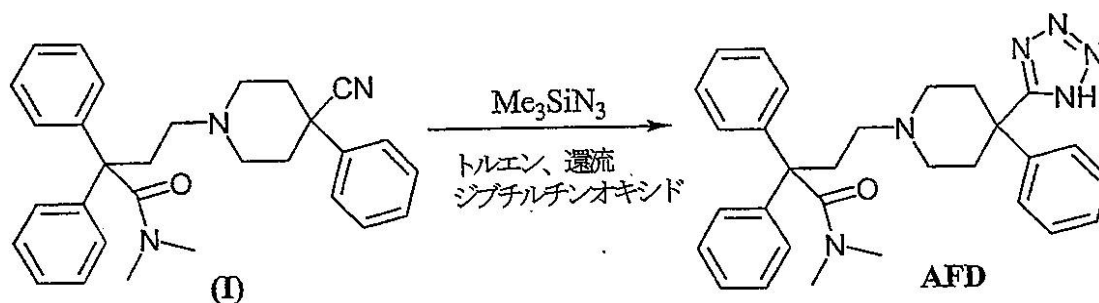
10 mL DMF 中の化合物 (H) (3.0 mmol) 及び (B) (3.0 mmol) の溶液に 3 当量の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  を添加した。その混合物を 80 で 3 時間攪拌した。その反応混合物を冷却し、エチルアセレートで希釈して、水 (20 mL x 2) で洗浄した。水性層をエチルアセレート (25 mL) で 1 回抽出した。併せた有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ロータリーエバポレータで溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (5% の  $\text{NEt}_3$  / 25% の  $\text{EtOAc}$  / 70% のヘキサン) によって精製して、生成化合物 (I) を無色の結晶として得た：(収率：81%)；純度 (HPLC)：>97%；MS：m/z 452.2； $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )：2.0 - 2.1 (m, 4 H

50

)、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)。

【化50】

スキーム20



10

【0477】

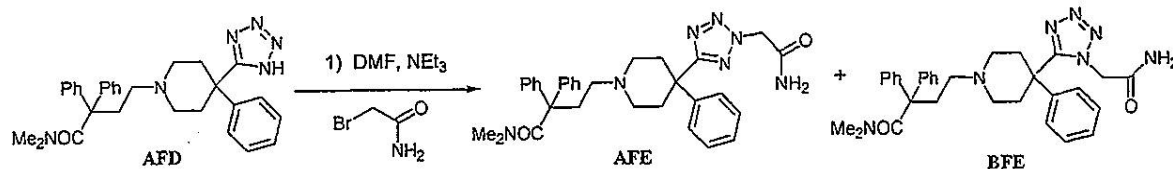
10 mL トルエン中の化合物 (I) (0.5 mmol) の溶液に2当量の Me<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> 及び0.1当量のジブチルスズオキシドを添加した。その混合物をアルゴン雰囲気下で24時間、還流させながら攪拌した。LC/MSは、反応が完了していることを示した。減圧下で溶媒を蒸発させた。その粗製生成物をCHCl<sub>3</sub>に溶解し、5gのシリカゲルを収容したカラムに充填した。フラッシュクロマトグラフィーを行って、5%のEt<sub>3</sub>N、25%のエチルアセテート及び70%のヘキサン、次に10%のEt<sub>3</sub>N、40%のEtOAc、50%のヘキサンで溶離し、最後に、2%のNH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O、15%のメタノール及び83%のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離した。化合物 (AFD) を固体として得た (収率: 35%) ; 純度 > 97% (HPLC) ; MS: m/z 495.2 ; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 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)。

20

5.7 実施例7: 化合物AFE及びBFEの合成

【化51】

スキーム21



30

【0478】

乾燥DMF中の化合物 (AFD) (0.40 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.45)、続いてアルキル化剤 Br(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (0.45 mmol) を添加した。得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。反応完了後、その冷却した混合物を1M NaOH (150 mL) に注入し、エチルアセテート (2 x 100 mL) で抽出した。有機抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ロータリーエバポレータで溶媒を蒸発させて、ゴムを残した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、エーテル:メタノール:水酸化アンモニウム (200:10:1) によって、化合物 (AFE) を無色のゴムとして生じた (収率: 69%) ; 純度 > 97% (HPLC) ; MS: m/z 552.3 (M+1) ; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.2 - 2.3 (br s, 3H)、2.35 - 3.0 (m, 11H)、3.3 - 3.4 (m, 4H)、5.35 (s, 2H

40

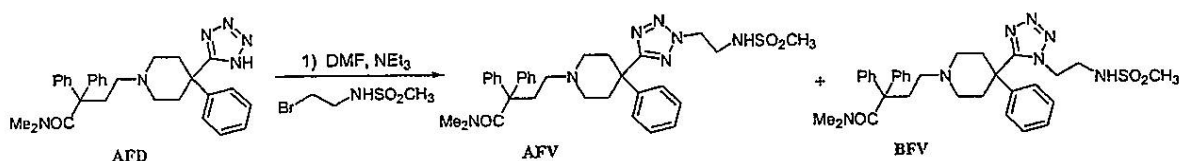
50

【 0 4 7 9 】

## 5. 8 実施例 8 化合物 A F V 及び B F V の合成

【化 5 2】

スキーム 22



【 0 4 8 0 】

10

【 0 4 8 1 】

20

## 5.9 実施例 22: $\mu$ -及び ORL-1-受容体結合親和性アッセイ

【 0 4 8 2 】

以下の実施例によって、4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $\mu$  - 及び O R L - 1 - 受容体と結合すること、従って、疼痛又は下痢の治療又は予防に有用であることが証明されるであろう。

### 5.9.1 材料及び方法

O R L - 1 受容体膜の調製

【 0 4 8 3 】

特に記載しない限り、すべての試薬は、シグマ（Sigma、ミズーリ州セントルイス）から入手する。膜は、ヒトオピオイド受容体様（ORL-1）受容体を発現している組換えHEK-293細胞（マサチューセッツ州ボストンのパーキンエルマー（Perkin Elmer））から、氷冷低張性バッファ（2.5 mM MgCl<sub>2</sub>、50 mM HEPES、pH 7.4）（10 mL / （10 cmの皿））への細胞の溶解、その後の組織用グライNDER / テフロン（登録商標）乳棒での均質化によって、調製する。4 で15分間、30,000 x g で遠心分離することによって膜を回収し、1 ~ 3 mg / mLの最終濃度の低張性バッファにペレットを再び懸濁させる。蛋白質濃度は、BioRad（カルフォルニア州のハーキュリーズ（Hercules））蛋白質アッセイ試薬と標準物質としてのウシ血清アルブミンを用いて決定する。ORL-1受容体膜のアリコートは-80 で保管する。

μ - 及び O R L - 1 - 受容体結合アッセイの手順

【 0 4 8 4 】

ORL-1 及び  $\mu$  受容体についての放射リガンド容量依存性結合アッセイには、最終量

30

40

50

500 mL の結合バッファ (10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA、5 % の DMSO、50 mM HEPES, pH 7.4) 中、0.1 nM [<sup>3</sup>H] - ノシセプチン又は 0.2 nM [<sup>3</sup>H] - ジブレノルフィン (マサチューセッツ州ボストンのエヌ・イー・エヌ (NE N)) それぞれと、5 ~ 20 mg 膜蛋白 / ウエルを使用する。反応は、漸増濃度の非標識 ノシセプチン (カルフォルニア州サニーヴェールのアメリカンペプチドカンパニー (American Peptide Company)) 又はナロキソンが不在の状態又は存在する状態で、ORL-1 及び  $\mu$  それぞれについて行う。すべての反応は、室温で 1 ~ 2 時間、96 ウエルポリプロピレンプレートで行う。結合反応は、96 ウエル組織ハーベスタ (メリーランド州ゲーズバークのブランデル (Brandel)) を使用する 0.5 % のポリエチレンイミンに予浸した 96 ウエル Unifilter GF/C フィルタプレート (コネチカット州メリデンのパッカー (Packard)) での迅速な濾過によって停止させ、その後、500  $\mu$ L の氷冷結合バッファで濾液を 3 回洗浄する。その後、フィルタプレートを 50 で 2 ~ 3 時間乾燥させる。BetaScint シンチレーションカクテル (フィンランド、トゥルクのヴァラック (Wallac)) を添加し (50  $\mu$ L / ウエル)、Packard Top-Count を 1 分間 / ウエル使用して、プレートをカウントする。GraphPad PRISM v. 3.0 (カルフォルニア州サンディエゴ) の中の片側競合曲線当てはめ機能を使用してデータを分析する。

#### 5.9.2 $\mu$ - 受容体結合データ

##### 【0485】

一般に、K<sub>i</sub> 値が低いほど、4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、疼痛及び下痢の治療又は予防に有効である。典型的に、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $\mu$  - オピオイド受容体への結合について約 300 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 100 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。もう1つの実施形態において、本発明の 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 10 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。更にもう1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 1 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。更にもう1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 0.1 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。実例となる 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物、化合物 AFD は、 $\mu$  - オピオイド受容体への結合について 3.2 の K<sub>i</sub> (nM) を有する。

#### 5.9.3 ORL-1 受容体結合データ

##### 【0486】

一般に、K<sub>i</sub> 値が低いほど、4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、疼痛又は下痢の治療又は予防に有効である。典型的に、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、ORL-1 受容体について約 10,000 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 2000 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。もう1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 1000 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。更にもう1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 100 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。更にもう1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 10 又はそれ以下の K<sub>i</sub> (nM) を有する。

#### 5.10 実施例 23: $\mu$ - 及び ORL-1 - オピオイド受容体 S 機能活性

##### 【0487】

以下の実施例によって、4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、 $\mu$  - 又は ORL-1 - 受容体機能を刺激すること、従って、疼痛又は下痢の治療又は予防に有用であることが証明される。

#### 5.10.1 材料及び方法

##### 【0488】

[<sup>35</sup>S]GTP S 機能アッセイは、適切な折に、解凍したての ORL - 1 又は  $\mu$  - 受容体膜を使用して行う。アッセイ反応は、氷上で結合バッファ (100 mM NaCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、20 mM HEPES、pH 7.4) に次の試薬を順次添加することによって調製する (最終濃度を示す): 膜蛋白質 (ORL - 1 受容体については 0.066 mg/mL、 $\mu$  - 受容体については 0.026 mg/mL)、サポニン (10 mg/mL)、GDP (3 mM) 及び [<sup>35</sup>S]GTP S (0.20 nM; エヌ・イー・エヌ)。調製した膜溶液 (190  $\mu$ L/ウエル) は、ジメチルスルホキシド (「DMSO」) 中で調製した作動薬ノシセプチンの 20x 濃縮保存溶液を 10  $\mu$ L 収容した 96 浅ウエルポリプロピレンプレートに移す。プレートを 30 分間、室温で、振盪しながらインキュベートする。反応は、96 ウエル組織ハーベスタ (メリーランド州ゲーサースバーグのブランドル) を使用する 96 ウエル Unifilter GF/C フィルタプレート (コネチカット州メリデンのパッカー) での迅速な濾過によって停止させ、その後、200  $\mu$ L の氷冷結合バッファ (10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、pH 7.4) で濾液を 3 回洗浄する。その後、フィルタプレートを 50 °C で 2 ~ 3 時間乾燥させる。Beta Scint シンチレーションカクテル (フィンランド、トゥルクのヴァラック) を添加し (50  $\mu$ L/ウエル)、Packard Top-Count を 1 分間/ウエル、使用して、プレートをカウントする。GraphPad PRISM v. 3.0 の中の用量 - 反応 S 字曲線当てはめ機能を使用してデータを分析する。

#### 5.10.2 $\mu$ - 受容体機能データ

##### 【0489】

$\mu$  GTP EC<sub>50</sub> は、 $\mu$  受容体におけるその化合物に対する最大応答の 50% を生じる化合物濃度である。約 5000 又はそれ以下の  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) を典型的に有する 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物が、 $\mu$  オピオイド受容体機能を刺激する。1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 1000 又はそれ以下の  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) を有する。更にもう 1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 100 又はそれ以下の  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) を有する。更にもう 1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 10 又はそれ以下の  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) を有する。更にもう 1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 1 又はそれ以下の  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) を有する。更にもう 1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 0.1 又はそれ以下の  $\mu$  GTP EC<sub>50</sub> (nM) を有する。

##### 【0490】

$\mu$  GTP Emax % は、標準  $\mu$  作動薬、[D-Ala<sup>2</sup>, N-メチル-Phe<sup>4</sup>, Gly-ol<sup>5</sup>] - エンケファリン (「DAMGO」) によって誘発される作用を基準にした、化合物によって誘発される最大作用である。一般に、 $\mu$  GTP Emax (%) 値によって、疼痛又は下痢を治療又は予防する化合物の有効度が測定される。典型的に、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、50% より大きい  $\mu$  GTP Emax (%) を有する。1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、75% より大きい  $\mu$  GTP Emax (%) を有する。更にもう 1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、88% より大きい  $\mu$  GTP Emax (%) を有する。更にもう 1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、100% より大きい  $\mu$  GTP Emax (%) を有する。

#### 5.10.3 ORL - 1 - 受容体機能データ

##### 【0491】

ORL - 1 GTP EC<sub>50</sub> は、ORL - 1 受容体におけるその化合物に対する最大応答の 50% を生じる化合物濃度である。約 10,000 又はそれ以下の  $\mu$  ORL - 1 EC<sub>50</sub> (nM) を典型的に有する 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物が、ORL - 1 オピオイド受容体機能を刺激する。1つの実施形態において、本 4 - テトラゾリ

ル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 1000 又はそれ以下の ORL - 1 GTP E C<sub>50</sub> (nM) を有する。更にもう 1 つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 100 又はそれ以下の ORL - 1 GTP E C<sub>50</sub> (nM) を有する。更にもう 1 つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 50 又はそれ以下の ORL - 1 GTP E C<sub>50</sub> (nM) を有する。更にもう 1 つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、約 10 又はそれ以下の ORL - 1 GTP E C<sub>50</sub> (nM) を有する。

【0492】

ORL - 1 GTP E max % は、標準 ORL - 1 作動薬、ノシセプチンによって誘発される作用を基準にした、化合物によって誘発される最大作用である。一般に、ORL - 1 GTP E max (%) 値によって、疼痛又は下痢を治療又は予防する化合物の有効度が測られる。典型的に、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、50 % より大きい ORL - 1 GTP E max (%) を有する。1 つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、75 % より大きい ORL - 1 GTP E max (%) を有する。更にもう 1 つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、88 % より大きい ORL - 1 GTP E max (%) を有する。更にもう 1 つの実施形態において、本 4 - テトラゾリル - 4 - フェニルピペリジン化合物は、100 % より大きい ORL - 1 GTP E max (%) を有する。

【0493】

本発明は、実施例に開示されている特定の実施形態によって範囲が制限されることはなく、それらの実施例は、本発明の幾つかの態様の実例と解釈され、又機能的に同等である一切の実施形態は、本発明の範囲内である。実際、本明細書において示し、説明したもののほかにも本発明の様々な変形が当業者には明らかとなろう。それらは添付の特許請求の範囲に含まれるものと解釈される。

【0494】

言及した多数の参照は、その全開示が、参照して本明細書に組み込まれている。

10

20



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 25/04 (2006.01) A 6 1 P 25/04

(31)優先権主張番号 60/488,488  
(32)優先日 平成15年7月17日(2003.7.17)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 10/714,066  
(32)優先日 平成15年11月13日(2003.11.13)  
(33)優先権主張国 米国(US)

## 前置審査

(72)発明者 チェン, ゼンミン  
アメリカ合衆国, ニュー ジャージー州 0 8 5 0 2, ペル ミッド, 1 1 ハドナット レー  
ン

審査官 中西 聡

(56)参考文献 欧州特許出願公開第0 1 0 9 7 9 2 4 ( E P , A 1 )  
国際公開第2 0 0 1 / 0 3 9 7 7 5 ( W O , A 1 )  
欧州特許出願公開第0 1 2 7 7 7 3 7 ( E P , A 1 )  
特開平0 1 - 3 0 1 6 7 6 ( J P , A )  
特開昭6 3 - 2 5 8 4 5 6 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
C07D 401/00-421/14, 211/00-211/98  
A61K 31/33-31/80  
A61P 1/00-43/00  
REGISTRY (STN)  
CAplus (STN)  
MARPAT (STN)