

(11) Número de Publicação: **PT 1803718 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 401/04 (2007.10) **C07D 401/14** (2007.10)
C07D 211/64 (2007.10) **A61K 31/454** (2007.10)
A61P 25/00 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2003.11.17**

(30) Prioridade(s): **2002.11.18 US 427381 P**
2003.04.03 US 460278 P
2003.07.17 US 488488 P
2003.11.13 US 714066

(43) Data de publicação do pedido: **2007.07.04**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.07.23**
189/2008

(73) Titular(es):

EURO-CELTIQUE S.A.
2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653
LUXEMBOURG

LU

(72) Inventor(es):
ZHENGMING CHEN

US

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 4-TETPAZOLIL-4-FENILPIPERIDINA PARA O TRATAMENTO DA DOR**

(57) Resumo:

RESUMO**DERIVADOS DE 4-TETRAZOLIL-4-FENILPIPERIDINA PARA O
TRATAMENTO DA DOR**

A presente invenção tem por objecto compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, composições que compreendem uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, processos para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia num animal, que compreendem a administração a um animal que dele necessite, de uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e os processos para a estimulação da função do receptor de opióide numa célula, que compreende o contacto de uma célula capaz de expressar um receptor de opióide com uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina.

DESCRIÇÃO

DERIVADOS DE 4-TETRAZOLIL-4-FENILPIPERIDINA PARA O TRATAMENTO DA DOR

1. Âmbito da Invenção

A presente invenção tem por objecto compostos de 4-tetrazol-4-fenilpiperidina para serem utilizados como um medicamento. Além disso, a presente memória descritiva descreve composições que compreendem uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina. Os compostos e os processos para a prevenção ou o tratamento da dor ou da diarreia num animal, compreendem a administração a um animal que necessite desse tratamento ou da sua prevenção, de uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina.

2. Antecedentes da Invenção

A dor é o sintoma mais comum pelo qual os pacientes procuram aconselhamento e tratamento médico. A dor pode ser aguda ou crónica. Embora a dor aguda esteja normalmente auto-limitada, a dor crónica pode persistir durante 3 meses ou mais tempo e levar a alterações significativas na personalidade do paciente, no seu estilo de vida, na capacidade funcional ou, de uma forma geral, na qualidade de vida (K. M. Foley, Pain, no Cecil Textbook of Medicine 100-107, J. C. Bennett e F. Plum eds., 20ª ed. 1996).

A dor tem sido tradicionalmente tratada pela administração de um analgésico não opióide, tal como, ácido acetilsali-

cílico, trisalicilato de colina e magnésio, acetaminofeno, ibuprofen, fenoprofen, diflusinal e naproxen; ou um analgésico opióide, tal como, morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona e oximorfona. Id.

A patente de invenção norte-americana N°. 6.576.650 B1, a patente de invenção norte-americana N°. 6.166.039 e a patente de invenção norte-americana N°. 5.849.761, para Yaksh e a patente de invenção norte-americana N°. 6.573.282, para Yaksh et al., descrevem derivados de piperidina substituídos nas posições 1 e 4, alegadamente úteis como opiatos anti-hiperalgésicos activos periféricamente.

A patente de invenção norte-americana N°. 6.362.203 B1, para Mogi et al., descreve derivados de 4-hidroxi-4-fenil-piperidina que são alegados por exibirem uma acção analgésica periférica.

A publicação da patente de invenção canadiana N°. 949560 de Carron et al., descreve derivados de piperidina, comportando substituintes nas posições 1 e 4, que alegadamente são úteis como analgésicos.

A publicação da patente de invenção internacional WO 02/38185 A2, de Dunn et al., descreve compostos de piperidina substituídos nas posições 1 e 4, que alegadamente são úteis como opiatos anti-hiperalgésicos.

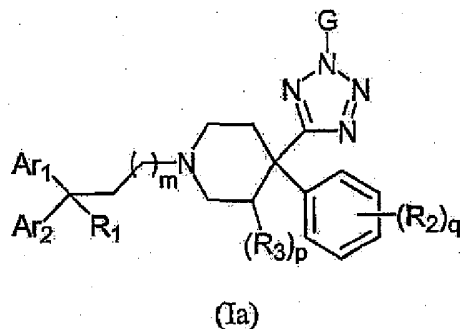
O resumo da publicação da patente de invenção internacional WO 01/70689 A1, também descreve derivados de piperidina, que comportam substituintes nas posições 1 e 4, que alegadamente são úteis como agonistas do receptor δ de opióides.

Os analgésicos opióides tradicionais exercem a sua actividade farmacológica logo que passam através da barreira do sangue para o cérebro. Mas esta passagem da barreira do sangue para o cérebro pode levar a efeitos colaterais indesejáveis mediados pelo sistema nervoso central, tais como, depressão respiratória (dispneia), aumento da tolerância a fármacos, aumento da dependência de drogas, obstipação e euforia indesejada.

Há ainda uma clara necessidade de novos fármacos que sejam úteis para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia e que reduzam ou evitem um ou mais dos efeitos colaterais associados à terapia tradicional para o tratamento da dor ou da diarreia.

3. Sumário da Invenção

A presente invenção tem por objecto compostos de fórmula geral (Ia):



e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, para serem utilizados como medicamentos, em que:

o símbolo Ar_1 representa um grupo -ciclo(alquilo C_3-C_8), fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubs-

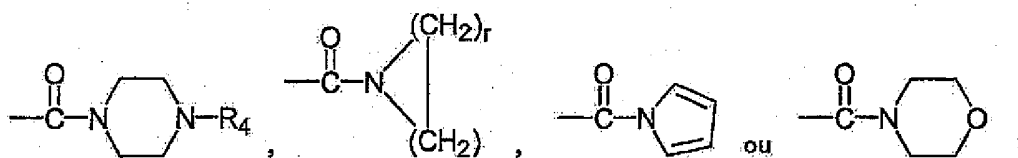
tituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo Ar_2 representa um grupo fenilo, naftilo, natriilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo G representa um átomo de H ou um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$, $-L-(CH_2)_nR_5$, $-(alcileno C_1-C_5)CO_2R_4$ ou $-(alcileno C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representa um grupo $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representa átomos de H, grupos de fórmula $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, de fórmula geral $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-(alquilo C_1-C_4)$, $-C(O)NH(alquilo C_1-C_4)$, $-C(O)N(alquilo C_1-C_4)_2$,



os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos $-alquilo C_1-C_3$, $-O(alquilo C_1-C_3)$, $-NH(alquilo C_1-C_3)$ ou $-N(alquilo C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representa átomos de H, grupos $-alquilo C_1-C_{10}$, $-CH_2O(alquilo C_1-C_4)$, $-CH_2N(alquilo C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH(alquilo C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representa $-NH_2$, $-NHSO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(alquilo C_1-C_4)$, $C(O)N(alquilo$

$C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, $-\text{ciclo}(\text{alquilo } C_3-C_8)$, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

m representa um número inteiro de 0 a 4;

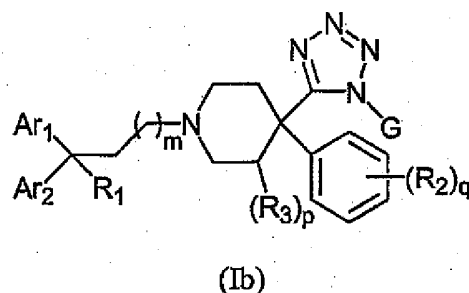
n representa um número inteiro de 1 a 4;

p representa 0 ou 1;

q representa um número inteiro de 0 a 3; e

r representa um número inteiro de 1 a 6.

A presente invenção também tem por objecto compostos de fórmula geral (Ib):



e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

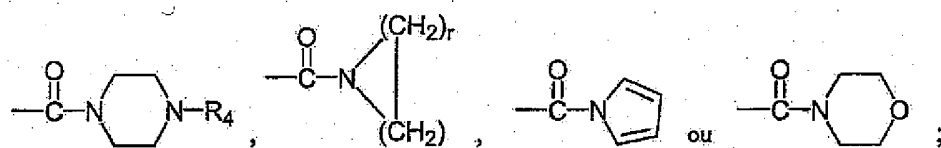
o símbolo Ar_1 representa um grupo $-\text{ciclo}(\text{alquilo } C_3-C_8)$, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo Ar_2 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo G representa átomos de H, grupos de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$, $-L-(CH_2)_nR_5$, $-(alcileno\ C_1-C_5)-COOR_4$ ou $-(alcileno\ C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representa $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representa átomos de H, grupos $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(O)N(alquilo\ C_1-C_4)_2$,



os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos $-alquilo\ C_1-C_3$, $-O(alquilo\ C_1-C_3)$, $-NH(alquilo\ C_1-C_3)$ ou $-N(alquilo\ C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representa átomos de H, grupos $-alquilo\ C_1-C_{10}$, $-CH_2O(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CH_2N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH-(alquilo\ C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representa $-NH_2$, $-NHSO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $C(O)N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-SO_2N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, $-ciclo(alquilo\ C_3-C_8)$,

fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo m representa um número inteiro de 0 a 4;

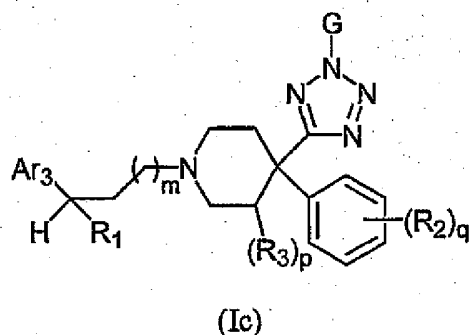
o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 4;

o símbolo p representa 0 ou 1;

o símbolo q representa um número inteiro de 0 a 3; e

o símbolo r representa um número inteiro de 1 a 6.

A presente invenção também tem por objecto compostos de fórmula geral (Ic):



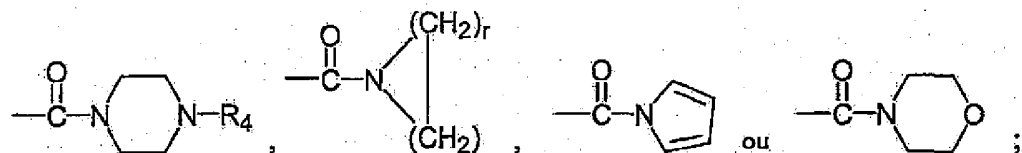
e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

o símbolo Ar_3 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo G representa átomos de H, grupos de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$, $-L-(CH_2)_n R_5$, $-(\text{alcileno } C_1-C_5)-COOR_4$ ou $-(\text{alcileno } C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representa $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representa átomos de H, grupos $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)NH-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$,



os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos $-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$ ou $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representa átomos de H, grupos $-\text{alquilo } C_1-C_{10}$, $-CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH-(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representa $-NH_2$, $-NH SO_2 R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2 NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-SO_2 NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2 N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, $-\text{ciclo}(\text{alquilo } C_3-C_8)$, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo m representa um número inteiro de 0 a 4;

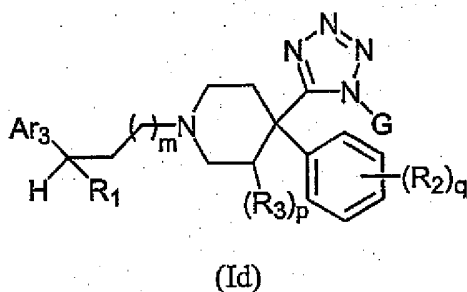
o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 4;

o símbolo p representa 0 ou 1;

o símbolo q representa um número inteiro de 0 a 3; e

o símbolo r representa um número inteiro de 1 a 6.

A presente invenção também tem por objecto compostos de fórmula geral (Id):



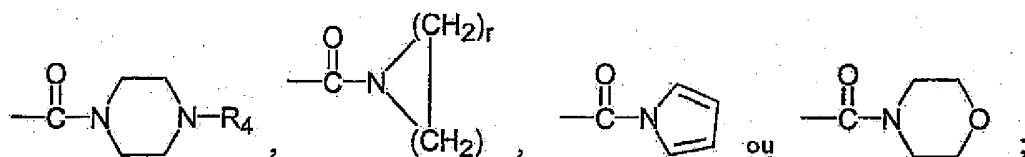
e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

o símbolo Ar_3 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo G representa átomos de H, grupos de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$, $-L-(CH_2)_nR_5$, $-(alcileno\ C_1-C_5)-COOR_4$ ou $-(alcileno\ C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representa $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representa átomos de H, grupos $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$,



os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos $-\text{alquilo } C_1-C_3$, $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$ ou $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representa átomos de H, grupos $-\text{alquilo } C_1-C_{10}$, $-CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representa $-NH_2$, $-NHSO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, $-\text{ciclo}(\text{alquilo } C_3-C_8)$, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo m representa um número inteiro de 0 a 4;

o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 4;

o símbolo p representa 0 ou 1;

o símbolo q representa um número inteiro de 0 a 3; e

o símbolo r representa um número inteiro de 1 a 6.

Um composto de fórmula geral (Ia), (Ib), (Ic), (Id) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico (sendo cada um deles um "composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina"), é útil para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia num animal.

A presente invenção também tem por objecto composições que compreendem uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. As presentes composições são úteis para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia num animal.

A presente invenção também tem por objecto kits que compreendem uma embalagem contendo uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e instruções para a sua utilização para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para a prevenção da dor ou da diarreia num animal, que compreendem a administração ao animal que dela necessite, de uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para o tratamento da dor ou da diarreia num animal, compreendendo a administração a um animal que dele necessite de uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para a estimulação da função do receptor de opióide numa célula, compreendendo o contacto de uma célula capaz de expressar um receptor de opióide com uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina.

A presente invenção ainda tem por objecto processos para a preparação de uma composição farmacêutica que compreende a etapa de mistura de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção pode ser melhor entendida com referência à descrição detalhada que se segue e aos exemplos ilustrativos que pretendem exemplificar enquadramentos não limitativos da presente invenção.

4. Descrição Detalhada da Presente Invenção

4.1. Definições

Tal como se utiliza aqui, os termos utilizados antes têm os seguintes significado:

"-alquilo C₁-C₃" significa uma cadeia de hidrocarboneto não cíclico, ramificado ou linear, comportando de 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos representativos de grupos -alquilo C₁-C₃ de cadeia linear e de cadeia ramificada incluem os grupos -metilo, -etilo, -n-propilo e -isopropilo.

"-alquilo C₁-C₄" significa uma cadeia de hidrocarboneto não cíclico, linear ou ramificada, comportando de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos representativos de grupos

-alquilo C_1-C_4 de cadeia linear incluem grupos -metilo, -etilo, -*n*-propilo e -*n*-butilo. Exemplos representativos de grupos -alquilo C_1-C_4 de cadeia ramificada incluem grupos -isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo e -*terc*-butilo.

"-alquilo C_1-C_6 " significa uma cadeia de hidrocarboneto não cíclico, linear ou ramificada, comportando de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos representativos de grupos -alquilo C_1-C_6 de cadeia linear incluem -metilo, -etilo, -*n*-propilo, -*n*-butilo, -*n*-pentilo e -*n*-hexilo. Exemplos representativos de grupos -alquilo C_1-C_6 de cadeia ramificada incluem grupos -isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo, -*terc*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, -1-metilbutilo, -2-metilbutilo, -3-metilbutilo, -1,1-dimetilpropilo, -1,2-dimetilpropilo, -1-metilpentilo, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -1-etilbutilo, -2-etilbutilo, -3-etilbutilo, -1,1-dimetilbutilo, -1,2-dimetilbutilo, -1,3-dimetilbutilo, -2,2-dimetilbutilo, -2,3-dimetilbutilo e -3,3-dimetilbutilo.

"-alquilo C_1-C_{10} " significa uma cadeia de hidrocarboneto não cíclico, linear ou ramificada, comportando de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de grupos -alquilo C_1-C_{10} de cadeia linear incluem grupos -metilo, -etilo, -*n*-propilo, -*n*-butilo, -*n*-pentilo, -*n*-hexilo, -*n*-heptilo, -*n*-octilo, -*n*-nonilo e -*n*-decilo. Exemplos representativos de grupos -alquilo C_1-C_{10} de cadeia ramificada incluem grupos -isopropilo, -*sec*-butilo, -isobutilo, -*terc*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, -1-metilbutilo, -2-metilbutilo, -3-metilbutilo, -1,1-dimetilpropilo, -1,2-dimetilpropilo, -1-metilpentilo, -2-metilpentilo, -3-metilpentilo, -4-metilpentilo, -1-etilbutilo, -2-etilbutilo, -3-etilbutilo, -1,1-dimetil-

butilo, -1,2-dimetilbutilo, -1,3-dimetilbutilo, -2,2-dimetilbutilo, -2,3-dimetilbutilo, -3,3-dimetilbutilo, -1-metil-hexilo, -2-metil-hexilo, -3-metil-hexilo, -4-metil-hexilo, -5-metil-hexilo, -1,2-dimetilpentilo, -1,3-dimetilpentilo, -1,2-dimetil-hexilo, -1,3-dimetil-hexilo, -3,3-dimetil-hexilo, -1,2-dimetil-heptilo, -1,3-dimetil-heptilo e -3,3-dimetil-heptilo.

"-alcileno C_1-C_5 " significa uma cadeia de hidrocarboneto bivalente, não cíclico, linear ou ramificada, comportando de 1 a 5 átomos de carbono. Exemplos representativos de grupos -alcilenos C_1-C_5 de cadeia linear incluem grupos $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ e $-(CH_2)_5-$. Exemplos representativos de grupos -alquilenos C_1-C_5 de cadeia ramificada incluem grupos $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$, $-(CH_3)_2(CH_2)_2C-$ e $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$.

"-ciclo-(alquilo C_3-C_8)" significa uma cadeia de hidrocarboneto cíclico, saturado, comportando de 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos representativos de grupos -ciclo-(alquilo C_3-C_8) incluem grupos -ciclopropilo, -ciclo-butilo, -ciclopentilo, -ciclo-hexilo, -ciclo-heptilo e -ciclo-octilo.

"heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo)" significa um anel de heterociclo aromático, de 5 a 7 átomos no núcleo, em que, pelo menos, um átomo do anel está substituído por um heteroátomo, seleccionado independentemente entre átomos de azoto, oxigénio e enxofre. O anel de heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo) contém, pelo menos, um átomo de carbono. Exemplos representativos de heteroarilos (com 5 a 7 átomos no núcleo),

incluem os grupos -piridilo, -furilo, -tiofenilo, -pirrolilo, -oxazolilo, -imidazolilo, -tiazolilo, -isoxazolilo, -pirazolilo, -isotiazolilo, -piridazinilo, -pirimidinilo, -pirazinilo, -tiadiazolilo e -triazinilo.

"halogéneo" significa átomos de -F, -Cl, -Br ou -I.

O termo "animal" inclui, mas não se limita a, uma vaca, macaco, chimpanzé, babuíno, cavalo, ovelha, porco, galinha, peru, coala, gato, cão, murganho, rato, coelho, porquinho da Guiné e seres humanos.

A frase "sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico", tal como se utiliza aqui, é um sal formado a partir de um ácido e de um grupo básico de azoto de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina. Sais ilustrativos incluem, mas não se limitam a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, brometo, iodeto, nitrato, bis-sulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metano-sulfonato, etano-sulfonato, benzeno-sulfonato, *p*-tolueno-sulfonato e pamoato (isto é, sais de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato). A expressão "sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico" também se refere a um sal de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina com um grupo funcional ácido, tal como, um grupo funcional ácido carboxílico e uma base orgânica ou inorgânica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Bases ilustrativas incluem, mas não se limitam a, hidróxidos de metais alcalinos, tais como, sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos, tais como, cálcio e magnésio; hidróxidos de outros me-

tais, tais como, alumínio e zinco; amônia; e aminas orgânicas, tais como, hidroximono-, di- ou trialkuilaminas, insubstituídas ou substituídas; diciclo-hexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- ou tris-(2-hidroxialquil inferior)-aminas), tais como, mono- bis- ou tris-(2-hidroxiethyl)amina, 2-hidroxiterc-butilamina ou tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-(alkuil inferior)-N-(hidroxialquil inferior)-aminas, tais como, N,N-dimetil-N-(2-hidroxiethyl)amina ou tri-(2-hidroxiethyl)amina; N-metil-D-glucamina; e aminoácidos, tais como, arginina, lisina e similares.

O termo "tratamento da" e "tratamento" da dor ou da diarreia inclui a diminuição da severidade ou a cessação da dor ou da diarreia. Num enquadramento, "tratamento da" inclui a inibição, por exemplo, a diminuição de toda a frequência de episódios de dor ou de diarreia.

Os termos "prevenção de" e "prevenir" a dor ou a diarreia inclui evitar o início da dor ou da diarreia.

A frase "receptor de opióide" significa um receptor de δ -opióide, um receptor de κ -opióide, um receptor de μ -opióide ou um receptor de ORL-1.

A frase "quantidade efectiva", quando utilizada em ligação com um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, significa uma quantidade do composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, que é útil para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia num animal ou na estimulação da função de receptor de opióide numa célula.

A frase "quantidade efectiva", quando utilizada em relação com outro agente terapêutico, significa uma quanti-

dade para providenciar o efeito terapêutico desse agente terapêutico.

Quando um primeiro grupo é "substituído com um ou mais" segundos grupos, cada um ou mais dos primeiros átomos de hidrogénio é substituído por um segundo grupo.

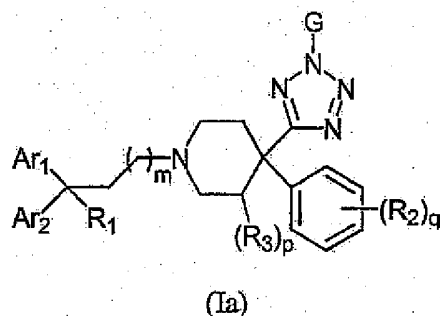
Num enquadramento, um primeiro grupo é substituído até três segundos grupos.

Noutro enquadramento, um primeiro grupo é substituído com um ou dois segundos grupos.

Noutro enquadramento, um primeiro grupo é substituído apenas com um segundo grupo.

4.2 Os Compostos de 4-Tetrazolil-4-fenilpiperidina

Como se disse antes, a presente invenção tem por objecto compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina com a fórmula geral (Ia):



e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que os símbolos Ar_1 , Ar_2 , R_1 - R_3 , G , m , p e q têm os significados definidos antes.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperazina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-C(O)-$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-SO_2-$ ou $-SO-$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ e o símbolo R_4 representa um átomo de H.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo alquilo C_1-C_{10} .

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo de fórmula geral $-CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$

e o símbolo R_4 representa um grupo de fórmula geral $-CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{alcileno } C_1-C_5)COOR_4$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-CH_2-COOR_4$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_2-COOR_4$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_3-COOR_4$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_4-COOR_4$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_5-COOR_4$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-NHSO_2R_4$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-NHSO_2H$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-C(O)-$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-SO_2-$ ou $-SO-$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{alcileno } C_1-C_5)R_5$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2-\text{R}_5$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}_5$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_3-\text{R}_5$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_4-\text{R}_5$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_5-\text{R}_5$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{alcileno } \text{C}_1-\text{C}_5)\text{R}_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2-\text{R}_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_3-\text{R}_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_4-\text{R}_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_5-\text{R}_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_4)_2$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 1.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de

fórmula geral $-CH_3$ e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo - alquilo C_1-C_3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$ e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo q representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo m representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo m representa 1.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo m representa 0 e o símbolo p representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo m representa 1 e o símbolo p representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo m representa 0 e o símbolo q representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo m representa 1 e o símbolo q representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo m representa 0, o símbolo p representa 0 e o símbolo q representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo m representa 1, p representa 0 e q representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_2 representa átomos de -Br, -Cl, -I ou -F.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo -O(alquilo C_1-C_3).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral -NH(alquilo C_1-C_3) ou -N(alquilo C_1-C_3)₂.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_3 representa átomos de -Br, -Cl, -I ou -F.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo -O(alquilo C_1-C_3).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral -NH(alquilo C_1-C_3) ou -N(alquilo C_1-C_3)₂.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um átomo de H.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4) ou -C(O)N(alquilo C_1-C_4)₂.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral -C(O)N(CH₃)₂.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral -C(O)N(CH₂CH₃)₂.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NHCH_3$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH(CH_2CH_3)$.

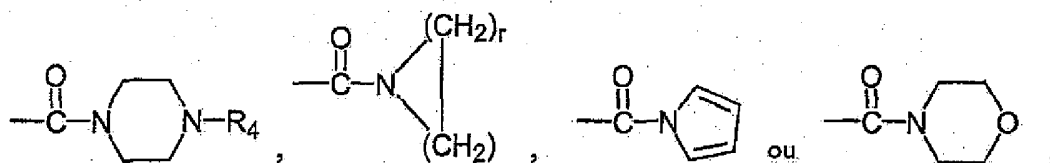
Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-COOR_4$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CHO$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CN$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral



Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo -ciclo(alquilo C_3-C_8).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo ou fenantrilo.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_1 é substituído por um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 .

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_2 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo ou fenantrilo.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_2 representa um grupo heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo).

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_2 é substituído por um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 .

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo fenilo.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo ciclo-hexilo.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo ciclo-hexilo e o símbolo Ar_2 representa um grupo fenilo.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo p representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo q representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo m representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa H e o símbolo m representa 1.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o

símbolo G representa um átomo de H e os símbolos Ar_1 e Ar_2 representam grupos fenilo.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo q representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo m representa 0.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo m representa 1.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e os símbolos Ar_1 e Ar_2 representam um grupo fenilo.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo m representa 0.

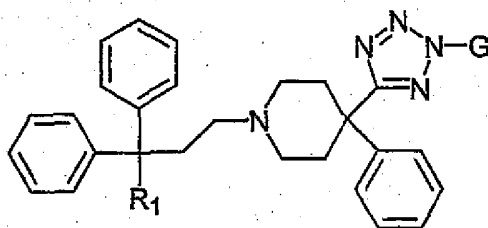
Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo m representa 1.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e os símbolos Ar₁ e Ar₂ representam um grupo fenilo.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0, o símbolo m representa 0 e os símbolos Ar₁ e Ar₂ representam um grupo fenilo.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0, o símbolo m representa 1 e os símbolos Ar₁ e Ar₂ representam um grupo fenilo.

Compostos ilustrativos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) têm a seguinte estrutura:



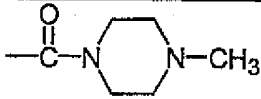
e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que os símbolos G e R₁ são representados pelo seguinte:

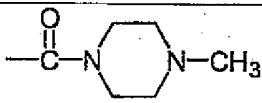
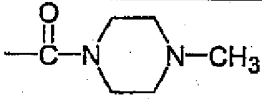
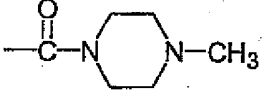
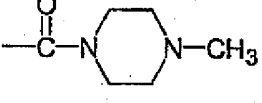
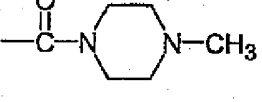
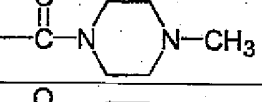
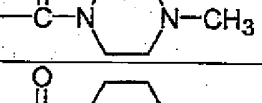
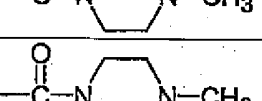
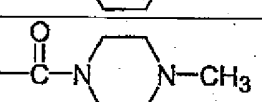
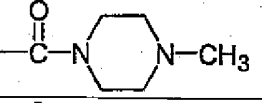
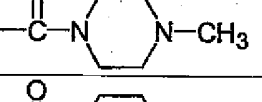
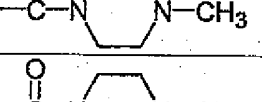
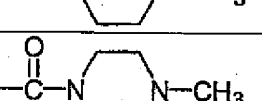
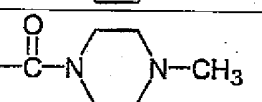
Composto N°.	G:	R ₁ :
AAA	-H	-H
AAB	-CH ₂ C(O)NH ₂	-H
AAC	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
AAD	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
AAE	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-H
AAF	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
AAG	-C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
AAH	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-H
AAI	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
AAJ	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-H
AAK	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
AAL	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-H
AAM	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
AAN	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	-H
AAO	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
AAP	-CH ₂ SO ₂ NH ₂	-H
AAQ	-CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	-H
AAR	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H	-H
AAS	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
AAT	-H	-C(O)NH ₂
AAU	-CH ₂ C(O)NH ₂	-C(O)NH ₂
AAV	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-C(O)NH ₂
AAW	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
AAX	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-C(O)NH ₂
AAY	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-C(O)NH ₂
AAZ	-C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
ABA	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
ABB	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
ABC	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂
ABD	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂

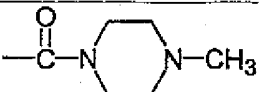
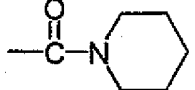
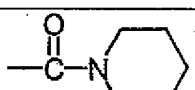
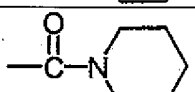
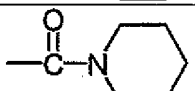
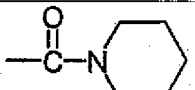
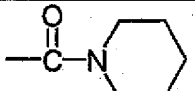
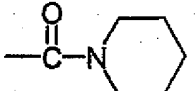
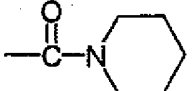
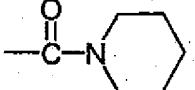
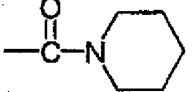
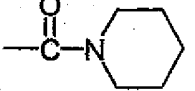
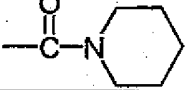
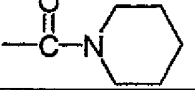
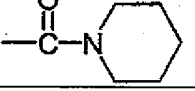
Composto N°.	G:	R ₁ :
ABE	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABG	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABI	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABK	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
ABM	$-\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABN	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABO	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABP	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABR	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABS	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABT	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABU	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABV	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABW	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABX	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABY	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ABZ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACA	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACB	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACC	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACD	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACE	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
ACF	$-\text{H}$	$-\text{CHO}$
ACG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
ACH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
ACI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$

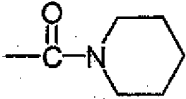
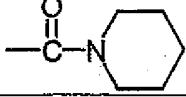
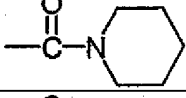
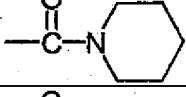
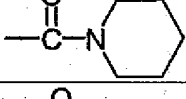
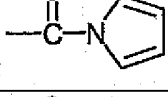
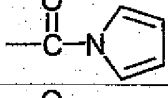
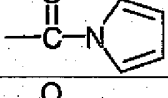
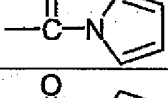
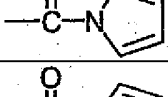
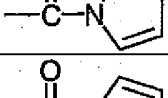
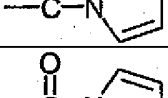
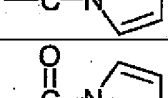
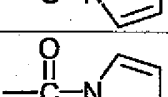
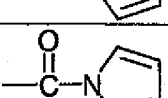
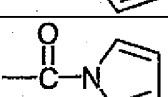
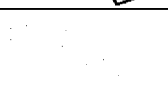
Composto N°.	G:	R ₁ :
ACJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CHO
ACK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CHO
ACL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CHO
ACN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CHO
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
ADN	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CN

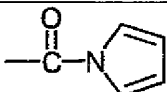
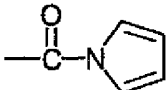
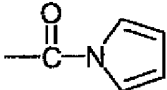
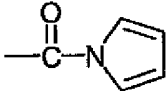
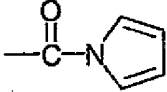
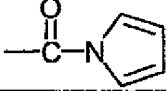
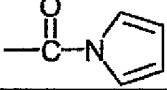
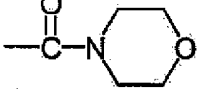
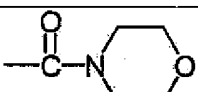
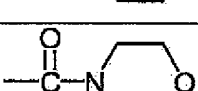
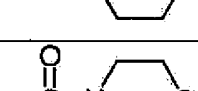
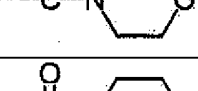
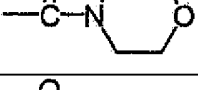
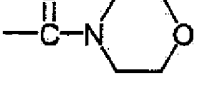
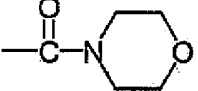
Composto N°.	G:	R ₁ :
ADO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
ADP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CN}$
ADQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
ADR	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$
ADS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
ADT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
ADU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
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	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
ADY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
ADZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
AEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
AEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$
AEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AEK	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEO	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEQ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AER	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$

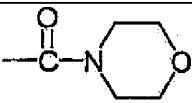
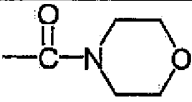
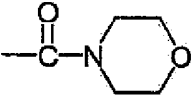
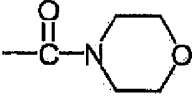
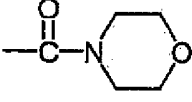
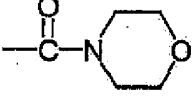
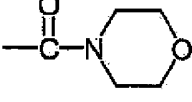
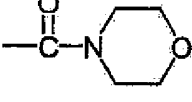
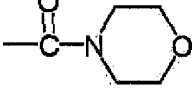
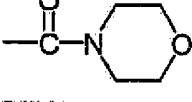
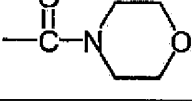
Composto N°.	G:	R ₁ :
AET	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEV	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEX	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEY	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AEZ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AFA	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AFB	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AFC	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
AFD	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFE	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFF	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFG	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFH	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFI	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFJ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFK	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFL	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFM	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFN	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFO	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFP	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFQ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFR	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFS	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFT	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFU	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFV	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
AFW	$-\text{H}$	

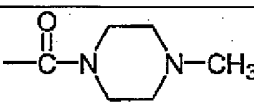
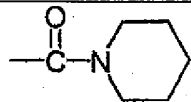
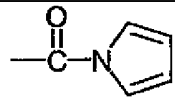
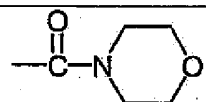
Composto N°.	G:	R ₁ :
AFX	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AFY	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AFZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AGH	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
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	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
AGN	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AGO	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AGP	$-\text{H}$	
AGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AGR	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AGS	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
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	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	

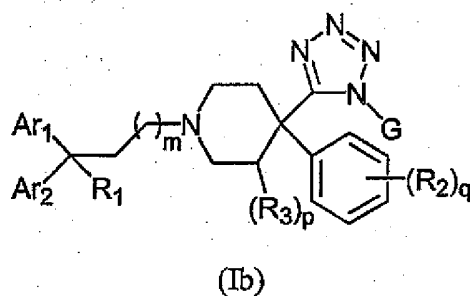
Composto N°.	G:	R ₁ :
AHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AHH	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AHI	$-\text{H}$	
AHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AHM	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AHN	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHO	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AHP	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHQ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHR	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHS	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHT	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
AHU	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHV	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIB	$-\text{H}$	
AIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
AIG	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AIH	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
AIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIN	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
AIP	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
AIQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
AIR	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
AIS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
AIT	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AIU	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H
AIV	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
AIW	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
AIX	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CHO
AIY	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
AIZ	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
AJA	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$
AJB	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

Composto N°.	G:	R ₁ :
AJC	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AJD	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AJE	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
AJF	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	

A presente invenção ainda tem por objecto compostos de fórmula geral (Ib):



e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que os símbolos Ar_1 , Ar_2 , R_1 - R_3 , G, m, p e q têm os significados definidos antes.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperazina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-\text{L}-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-C(O)-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-SO_2-$ ou $-SO-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um átomo de H.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo alquilo C_1-C_{10} .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo de fórmula geral $-CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo de fórmula geral $-CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{alcileno } C_1-C_5)R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_2-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_3-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_4-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_5-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{alcileno } C_1-C_5)\text{COOR}_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-\text{CH}_2-\text{COOR}_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_2-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_3-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_4-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_5-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-NHSO_2R_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-NH SO_2H$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-C(O)-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-SO_2-$ ou $-SO-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$ e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$ e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo m representa 0 e o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo m representa 1 e o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo m representa 0 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo m representa 1 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo m representa 0, o símbolo p representa 0 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo m representa 1, p representa 0 e q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_2 representa átomos de -Br, -Cl, -I ou -F.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo -O(alquilo C_1-C_3).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral -NH(alquilo C_1-C_3) ou -N(alquilo C_1-C_3)₂.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_3 representa átomos de -Br, -Cl, -I ou -F.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo -O(alquilo C_1-C_3).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$ ou $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um átomo de H.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)N(CH_3)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NHCH_3$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH(CH_2CH_3)$.

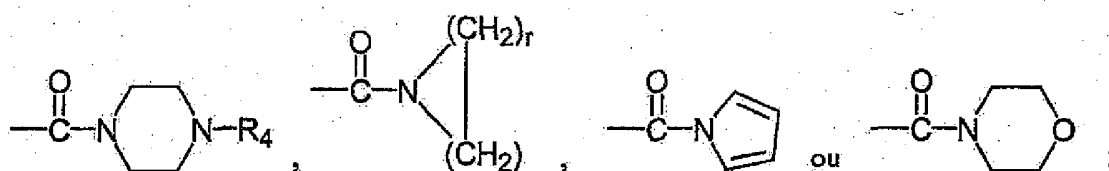
Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CHO$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CN$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral



Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo $-\text{ciclo}(\text{alquilo } C_3-C_9)$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo ou fenantrilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo Ar_1 é substituído por um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo Ar_2 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo ou fenantrilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo Ar_2 representa um grupo heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo Ar_2 é substituído por um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que os símbolos Ar_1 e Ar_2 representam grupos fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo ciclo-hexilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo Ar_1 representa um grupo ciclo-hexilo e o símbolo Ar_2 representa um grupo fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa H e o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e os símbolos Ar_1 e Ar_2 representam grupos fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e os símbolos Ar₁ e Ar₂ representam um grupo fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo m representa 1.

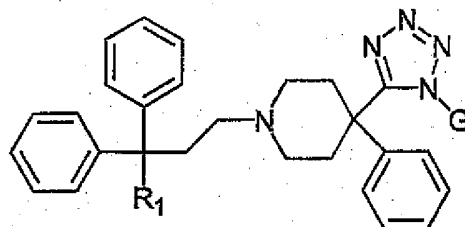
Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e os símbolos Ar₁ e Ar₂ representam um grupo fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0,

o símbolo q representa 0, o símbolo m representa 0 e os símbolos Ar_1 e Ar_2 representam um grupo fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0, o símbolo m representa 1 e os símbolos Ar_1 e Ar_2 representam um grupo fenilo.

Compostos ilustrativos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ib) têm a seguinte estrutura:



e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que os símbolos G e R_1 são representados pelo seguinte:

Composto N°.	G:	R_1 :
BAA	-H	-H
BAB	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-H
BAC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
BAD	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H
BAE	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-H
BAF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
BAG	$-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H
BAH	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
BAI	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
BAJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
BAK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H

Composto N°.	G:	R ₁ :
BAL	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
BAM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
BAN	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-H
BAO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-H
BAP	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-H
BAQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-H
BAR	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-H
BAS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H
BAT	-H	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAU	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAV	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAW	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAX	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAY	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BAZ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBA	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBB	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBC	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBD	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBE	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBG	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBH	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBI	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBJ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBK	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
BBM	-H	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBN	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBO	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBP	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$

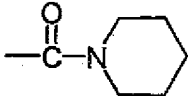
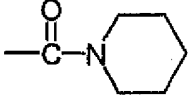
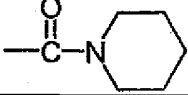
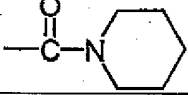
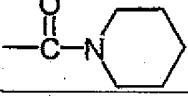
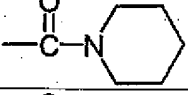
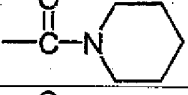
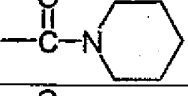
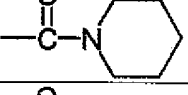
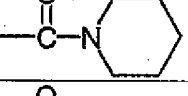
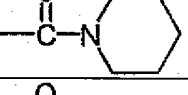
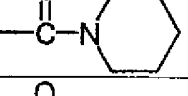
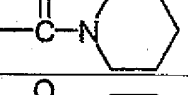
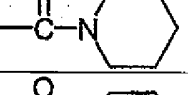
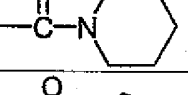
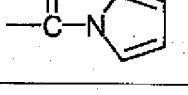
Composto N°.	G:	R ₁ :
BBQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBR	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBS	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
BBT	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
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	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
BCS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
BCT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
BCU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$

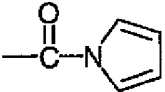
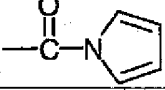
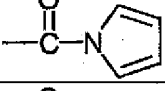
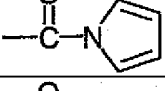
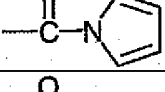
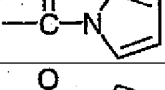
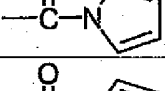
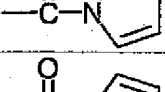
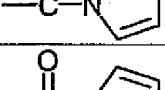
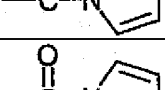
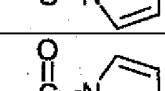
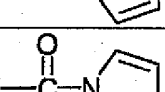
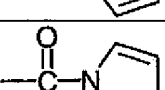
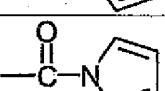
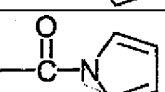
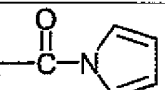
Composto N°.	G:	R ₁ :
BCV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
BCW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CHO}$
BCX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
BCY	$-\text{H}$	$-\text{CN}$
BCZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
BDA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
BDB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
BDD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
BDE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDF	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDG	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDH	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDI	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDJ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDK	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDL	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDM	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDN	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
BDO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
BDP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CN}$
BDQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
BDR	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$
BDS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
BDT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
BDU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BDV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
BDW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
BDX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BDY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BDZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$

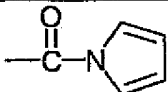
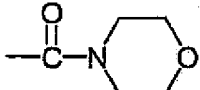
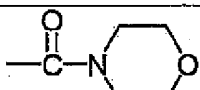
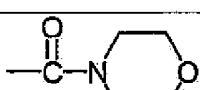
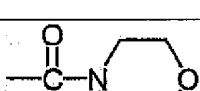
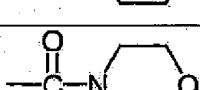
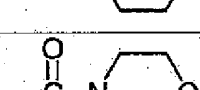
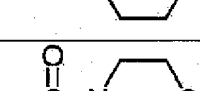
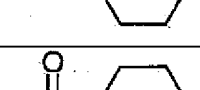
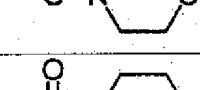
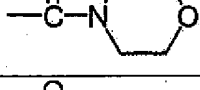
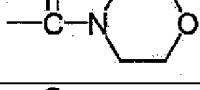
Composto N°.	G:	R ₁ :
BEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
BEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BFC	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
BFD	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFE	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

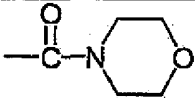
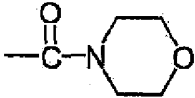
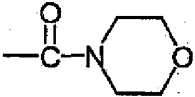
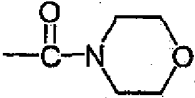
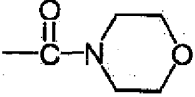
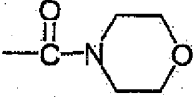
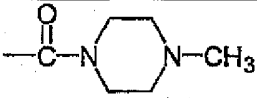
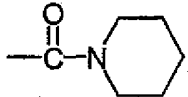
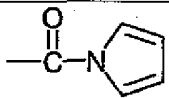
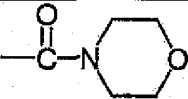
Composto N°.	G:	R ₁ :
BFF	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFG	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BFH	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
BEW	$-\text{H}$	
BEF	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BEY	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BEZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
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	$-\text{H}$	
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	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	

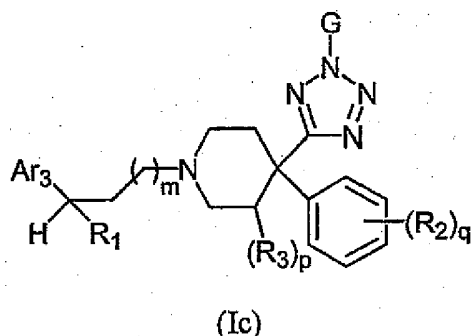
Composto N°.	G:	R ₁ :
BGT	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGX	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BGY	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHA	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHB	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHC	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BHF	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHG	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
BHH	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BHI	$-\text{H}$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
BHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BHM	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BHN	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHO	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BHP	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHQ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHR	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHS	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHT	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHU	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHV	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
BHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
BIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BIB	$-\text{H}$	
BIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
BIG	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
BIH	$-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
BII	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BIK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
BIM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
BIN	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
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	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{H}$
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	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	

A presente invenção ainda tem por objecto compostos de fórmula geral (Ic):



e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que os símbolos Ar_3 , R_1 - R_3 , G , m , p e q têm os significados definidos antes.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperazina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-C(O)-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-SO_2-$ ou $-SO-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo (alcileno C_1-C_5) R_5 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-CH_2-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_2-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_3-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_4-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_5-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um átomo de H.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo alquilo C_1-C_{10} .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo de fórmula geral $-CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo de fórmula geral $-CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{alcileno } C_1-C_5)COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-CH_2-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_2-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_3-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_4-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_5-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-NHSO_2R_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-NHSO_2H$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-C(O)-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o

símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-SO_2-$ ou $-SO-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(alcileno C_1-C_5)_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo p representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o

símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$ e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$ e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo m representa 0 e o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo m representa 1 e o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo m representa 0 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo m representa 1 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo m representa 0, o símbolo p representa 0 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo m representa 1, p representa 0 e q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R₂ representa átomos de -Br, -Cl, -I ou -F.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo $-\text{alquilo } C_1-C_3$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral $-\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_3)$ ou $-\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_3 representa átomos de $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$ ou $-\text{F}$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo $-\text{alquilo } C_1-C_3$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-\text{NH}(\text{alquilo } C_1-C_3)$ ou $-\text{N}(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um átomo de H.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)N(CH_3)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NHCH_3$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH(CH_2CH_3)$.

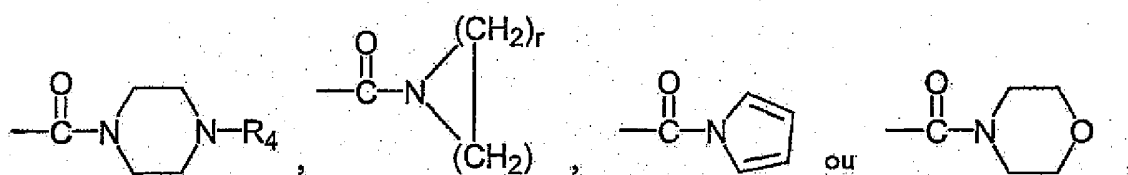
Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CHO$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CN$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral



Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo Ar_3 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo ou fenantrilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo Ar_3 representa um grupo heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo Ar_3 é substituído por um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa H e o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo Ar₃ representa um grupo fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenil-piperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o

símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo Ar₃ representa um grupo fenilo.

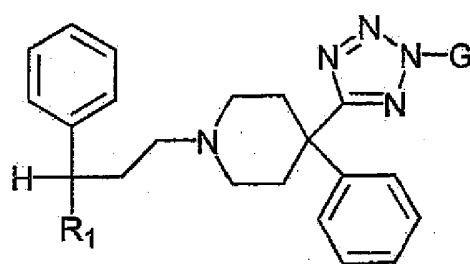
Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo Ar₃ representa um grupo fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0, o símbolo m representa 0 e o símbolo Ar₃ representa um grupo fenilo.

Os compostos ilustrativos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) têm a seguinte estrutura:



em que os símbolos G e R₁ são representados pelo seguinte:

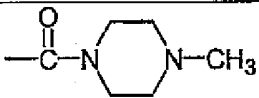
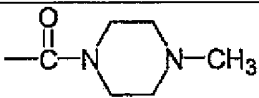
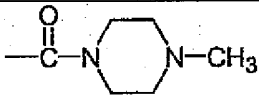
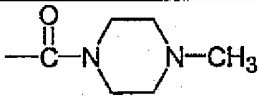
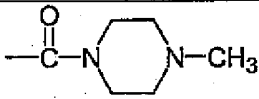
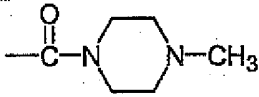
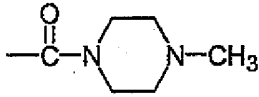
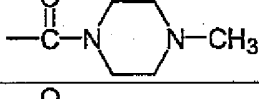
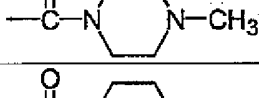
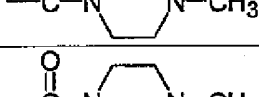
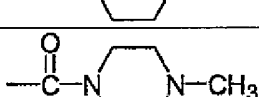
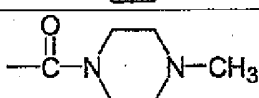
Composto N°.	G:	R ₁ :
CAA	-H	-H
CAB	-CH ₂ C(O)NH ₂	-H
CAC	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
CAD	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
CAE	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-H
CAF	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
CAG	-C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
CAH	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-H
CAI	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
CAJ	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-H
CAK	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
CAL	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-H
CAM	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
CAN	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	-H
CAO	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
CAP	-CH ₂ SO ₂ NH ₂	-H
CAQ	-CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	-H
CAR	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H	-H
CAS	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
CAT	-H	-C(O)NH ₂
CAU	-CH ₂ C(O)NH ₂	-C(O)NH ₂
CAV	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-C(O)NH ₂
CAW	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-C(O)NH ₂

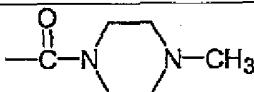
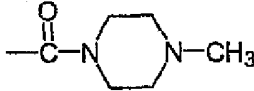
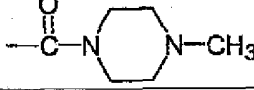
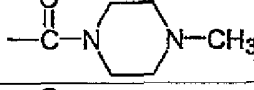
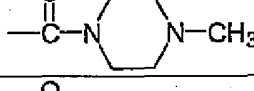
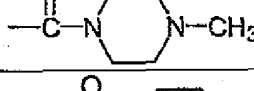
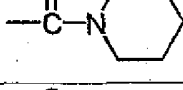
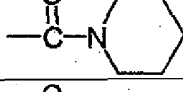
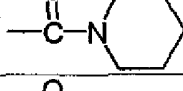
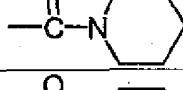
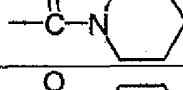
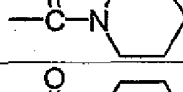
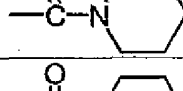
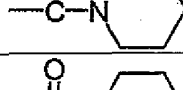
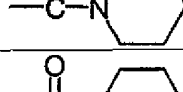
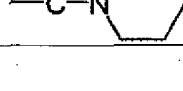
Composto N°.	G:	R ₁ :
CAX	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CAY	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CAZ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
CBL	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
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	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
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	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
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	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$

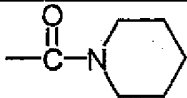
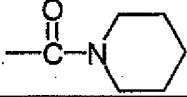
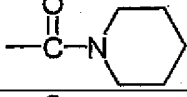
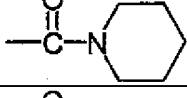
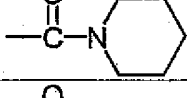
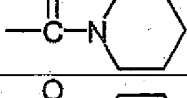
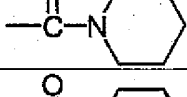
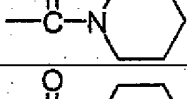
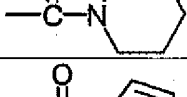
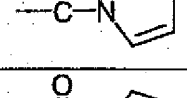
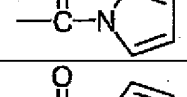
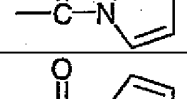
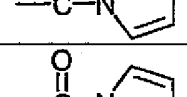
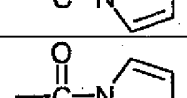
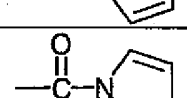
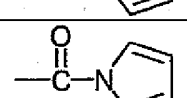
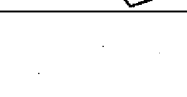
Composto N°.	G:	R ₁ :
CCC	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCD	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCE	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
CCF	$-\text{H}$	$-\text{CHO}$
CCG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
CCH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
CCI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
CCK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
CCL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
CCV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
CCW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CHO}$
CCX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
CCY	$-\text{H}$	$-\text{CN}$
CCZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
CDA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
CDB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
CDC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
CDD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
CDE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
CDF	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
CDG	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$

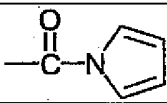
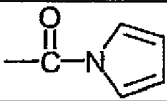
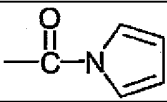
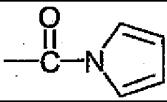
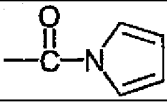
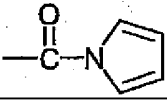
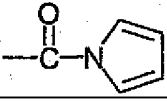
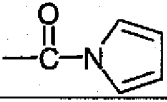
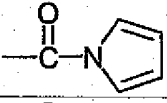
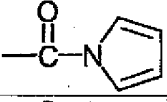
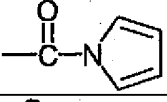
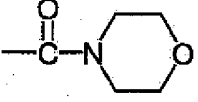
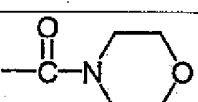
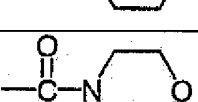
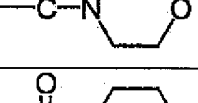
Composto N°.	G:	R ₁ :
CDH	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDI	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
CDJ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDK	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
CDL	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDM	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CN
CDN	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CN
CDO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CN
CDP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CN
CDQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CN
CDR	-H	-CH ₃
CDS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH ₃
CDT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₃
CDU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CDV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	-CH ₃
CDW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₃
CDX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CDY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CDZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	-CH ₃
CEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-CH ₃
CEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	-CH ₃
CEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-CH ₃
CEK	-H	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$

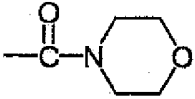
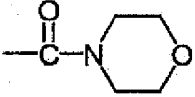
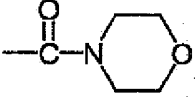
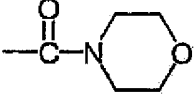
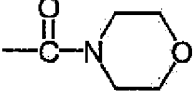
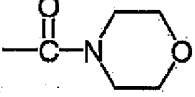
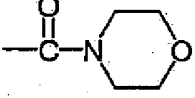
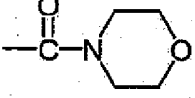
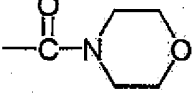
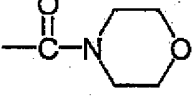
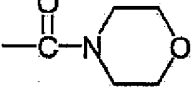
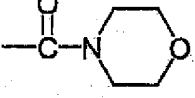
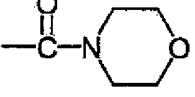
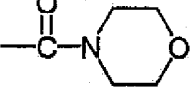
Composto N°.	G:	R ₁ :
CEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEO	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEQ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CER	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CET	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEV	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEX	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEY	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
CEZ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
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	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

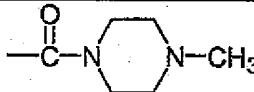
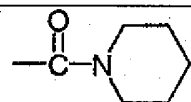
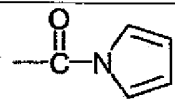
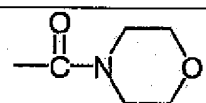
Composto N°.	G:	R ₁ :
CFR	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFS	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFT	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFU	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFV	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
CFW	$-\text{H}$	
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	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
CGJ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CGK	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CGL	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
CGM	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CGN	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
CGO	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CGP	$-\text{H}$	
CGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CGR	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CGS	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CGT	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
CGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CGX	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CGY	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

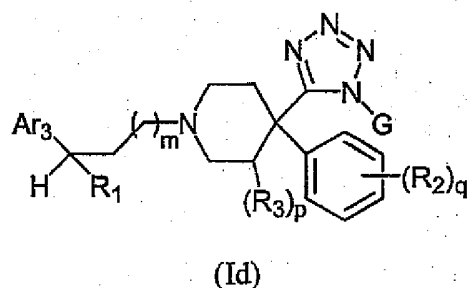
Composto N°.	G:	R ₁ :
CGZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHA	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHB	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHC	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CHD	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CHE	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CHO	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CHP	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
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	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
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	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
CIG	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CIH	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CII	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CIK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CIM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CIN	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CIO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
CIP	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
CIQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
CIR	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
CIS	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
CIT	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
CIU	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-H

Composto N°.	G:	R ₁ :
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	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	

A presente invenção ainda tem por objecto compostos de fórmula geral (Id):



e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que os símbolos Ar_3 , R_1 - R_3 , G , m , p e q têm os significados definidos antes.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-C(O)-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-SO_2-$ ou $-SO-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um átomo de H.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo alquilo C_1-C_{10} .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo de fórmula geral $-CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o

símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n C(O)OR_4$ e o símbolo R_4 representa um grupo de fórmula geral $-CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{alcileno } C_1-C_5)COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-CH_2-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_2-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_3-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_4-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_5-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_n R_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-NH SO_2 R_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo R_5 representa um grupo de fórmula geral $-NHSO_2H$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-C(O)-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-L-(CH_2)_nR_5$ e o símbolo L representa um grupo de fórmula geral $-SO_2-$ ou $-SO-$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(\text{alcileno } C_1-C_5)_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-CH_2-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_2-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_3-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_4-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_5-R_5$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$ e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (R).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo p representa 1 e o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-CH_3$ e o átomo de carbono ao qual o símbolo R_3 está ligado, está numa configuração (S).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo m representa 0 e o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo m representa 1 e o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo m representa 0 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo m representa 1 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo m representa 0, o símbolo p representa 0 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo m representa 1, p representa 0 e q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_2 representa átomos de -Br, -Cl, -I ou -F.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo -O(alquilo C_1-C_3).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral -NH(alquilo C_1-C_3) ou -N(alquilo C_1-C_3)₂.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_3 representa átomos de -Br, -Cl, -I ou -F.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo -O(alquilo C_1-C_3).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo -alquilo C_1-C_3 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_3 representa um grupo de fórmula geral $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$ ou $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um átomo de H.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)N(CH_3)_2$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NHCH_3$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NHCH_2CH_3$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$.

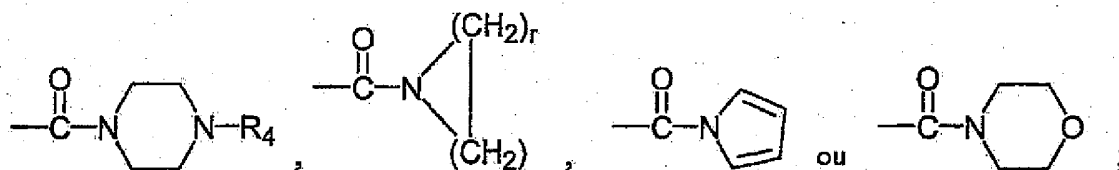
Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-COOR_4$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CHO$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CN$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral



Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo Ar_3 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo ou fenantrilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo Ar_3 representa um grupo heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo).

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o

símbolo Ar_3 é substituído por um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 .

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo p representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa H e o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H e o símbolo Ar_3 representa um grupo fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo q representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o

símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0 e o símbolo Ar₃ representa um grupo fenilo.

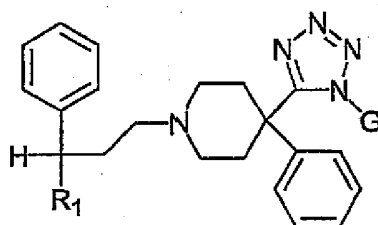
Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo m representa 0.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo m representa 1.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0 e o símbolo Ar₃ representa um grupo fenilo.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) são aqueles em que o símbolo G representa um átomo de H, o símbolo p representa 0, o símbolo q representa 0, o símbolo m representa 0 e o símbolo Ar₃ representa um grupo fenilo.

Compostos ilustrativos de 4-tretazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Id) têm a seguinte estrutura:



e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que os símbolos G e R₁ são representados pelo seguinte:

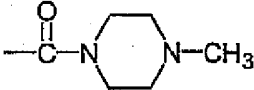
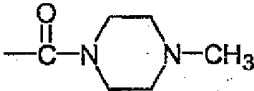
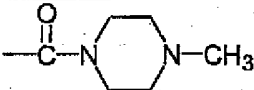
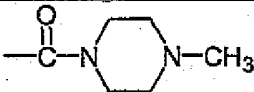
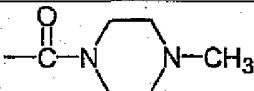
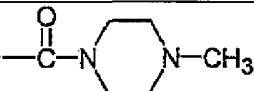
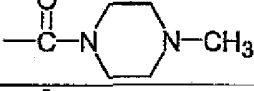
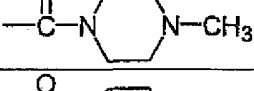
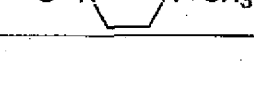
Composto N°.	G:	R ₁ :
DAA	-H	-H
DAB	-CH ₂ C(O)NH ₂	-H
DAC	-CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
DAD	-C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
DAE	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	-H
DAF	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	-H
DAG	-C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
DAH	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	-H
DAI	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
DAJ	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-H
DAK	-(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
DAL	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃	-H
DAM	-(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
DAN	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	-H
DAO	-(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-H
DAP	-CH ₂ SO ₂ NH ₂	-H
DAQ	-CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂	-H
DAR	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H	-H
DAS	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃	-H
DAT	-H	-C(O)NH ₂

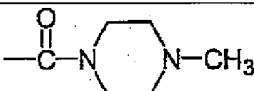
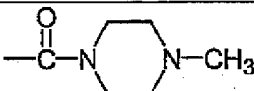
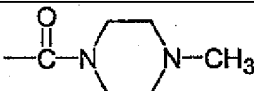
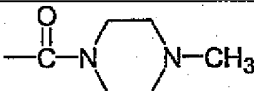
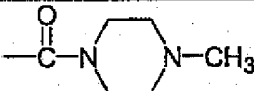
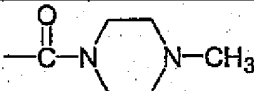
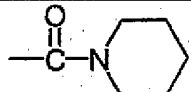
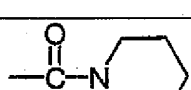
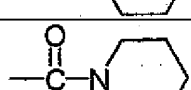
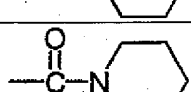
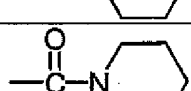
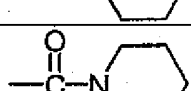
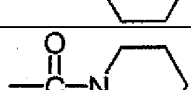
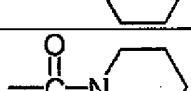
Composto N°.	G:	R ₁ :
DAU	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
DAV	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
DAW	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
DAX	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
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	$-\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
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	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
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	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DBT	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DBU	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DBV	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DBW	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DBX	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DBY	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$

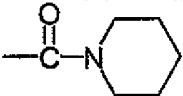
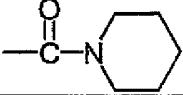
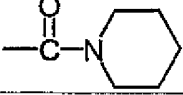
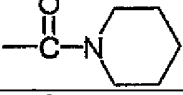
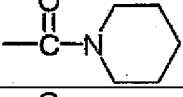
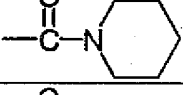
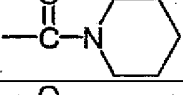
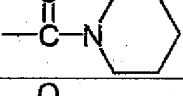
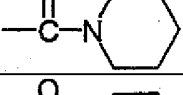
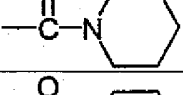
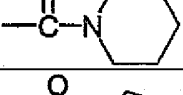
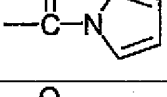
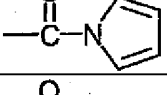
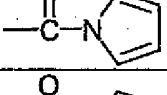
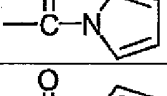
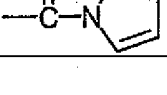
Composto N°.	G:	R ₁ :
DBZ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DCA	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DCB	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DCC	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DCD	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DCE	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{CH}_3$
DCF	$-\text{H}$	$-\text{CHO}$
DCG	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
DCH	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
DCI	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
DCK	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
DCL	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCM	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCN	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCP	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCQ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DGR	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCS	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCT	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCU	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CHO}$
DCV	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CHO}$
DCW	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CHO}$
DCX	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CHO}$
DCY	$-\text{H}$	$-\text{CN}$
DCZ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
DDA	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
DDB	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDC	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
DDD	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$

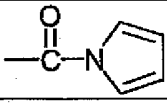
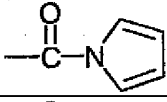
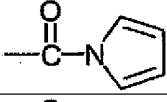
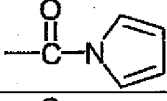
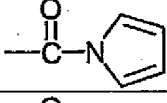
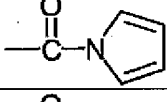
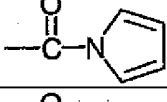
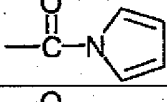
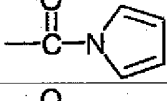
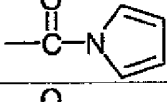
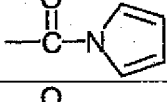
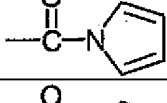
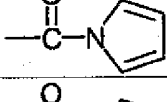
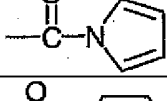
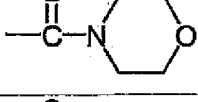
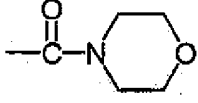
Composto N°.	G:	R ₁ :
DDE	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDF	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDG	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDH	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDI	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDJ	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDK	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDL	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDM	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDN	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CN}$
DDO	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CN}$
DDP	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CN}$
DDQ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
DDR	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$
DDS	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
DDT	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
DDU	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DDV	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
DDW	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
DDX	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DDY	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DDZ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEA	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEB	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEC	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DED	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEE	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEF	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEG	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{CH}_3$
DEH	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$
DEI	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_3$

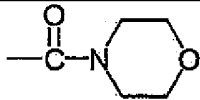
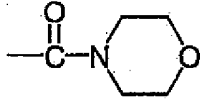
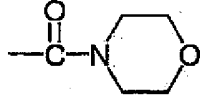
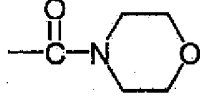
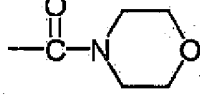
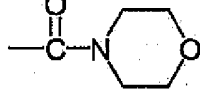
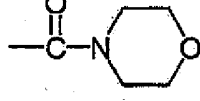
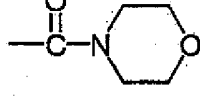
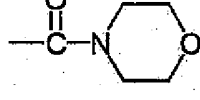
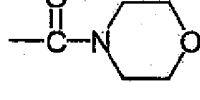
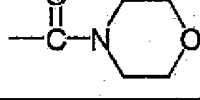
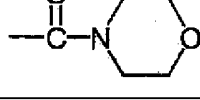
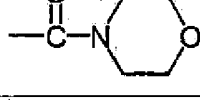
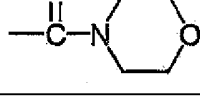
Composto N°.	G:	R ₁ :
DEJ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
DEK	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEL	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEM	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEN	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEO	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEP	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEQ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DER	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DES	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DET	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEU	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEV	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEW	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEX	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEY	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DEZ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DFA	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DFB	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DFC	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$
DFD	$-\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFE	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFF	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFG	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFH	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFI	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFJ	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFK	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFL	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFM	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFN	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

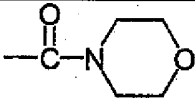
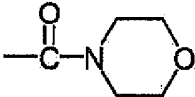
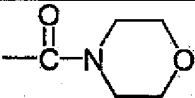
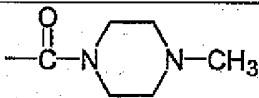
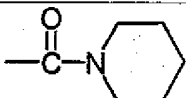
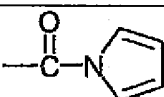
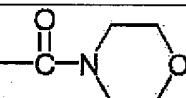
Composto N°.	G:	R ₁ :
DFO	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFP	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFQ	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
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	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DET	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFU	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFV	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
DFW	$-\text{H}$	
DFX	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DFY	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DFZ	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGA	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DGB	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DGC	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGD	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGE	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DGF	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DGG	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
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	$-\text{H}$	
DGQ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DGR	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DGS	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGT	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DGU	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DGV	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DGW	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
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	$-\text{H}$	
DHJ	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DHK	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHL	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DHM	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
DHN	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHO	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DHP	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DHQ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHR	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DHS	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHT	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DHU	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHV	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DHW	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DHX	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	
DHY	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DHZ	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$	
DIA	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DIB	$-\text{H}$	
DIC	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
DID	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DIE	$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DIF	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	
DIG	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	
DIH	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	
DII	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DIJ	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DIK	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DIL	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DIM	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DIN	$-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DIO	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	
DIP	$-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	
DIQ	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	

Composto N°.	G:	R ₁ :
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	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-CHO
DIY	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-CN
DIZ	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$	-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 Processos para Produzir Compostos de 4-Tetrazolil-4-Fenilpiperidina

Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina da presente invenção podem ser preparados utilizando sínteses orgânicas convencionais e por meio dos processos ilustrativos que se seguem:

O esquema 1 descreve processos para a produção de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NZ_2$, em que cada símbolo Z representa um grupo $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou ambos os grupos Z e o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, são considerados em conjunto para formar $N-(4-R_4)-N'-1$ -piperazinilo, aziridilo, aze-tidilo, pirrolidilo, piperidilo, homopiperidilo, Pirro-lilo ou morfolinilo. Os ácidos de bromo **1** convertem-se nos cloretos de ácido de bromo **2** utilizando cloretos de tionilo (J.S. Pizey, *Synthetic Reactions* 2: 65 (1974)). Os cloretos de ácido de bromo **2** reagem com Z_2NH , eventualmente na presença de uma base, tal como, Na_2CO_3 , para se obter os produtos intermédios reactivos **3**, que são tratados com 4-ciano-4-fenilpiperidinas **4** (esquema 10), para se obter os compostos de cianofenilo **5**. Os compostos de cianofenilo **5** são tratados com Me_3SnN_3 ou Me_3SiN_3 e óxido de estanho (S.J. Wittenberg et al., *J. Org. Chem.* 58: 4134-4141 (1993)), para se obter compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **6**, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NZ_2$ e o símbolo G representa um átomo de H. Os compostos **6** reagem com G_1-X , em que o símbolo G_1 representa todos os símbolo G definidos antes, excepto átomos de hidrogénio e o símbolo X representa um grupo eliminável, tal como, átomos de halogéneo, grupos sulfonato, metano-sulfonato ou tolueno-sulfonato de trifluorometano, para se obter uma mistura dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **7** e **8**. Os compostos **7** e **8** são separáveis utilizando meios convencionais, tais como, cromatografia em gel de sílica, cromatografia líquida de elevada resolução ou recristalização. Os compostos de fórmula geral G_1-X podem obter-se comercialmente ou podem

$\text{HO}_2\text{C}-\text{W}-(\text{CH}_2)_{m+1}-\text{Br}$
 1

$\xrightarrow{\text{SOCl}_2}$

$\text{Cl}-\text{C(O)}-\text{W}-(\text{CH}_2)_{m+1}-\text{Br}$
 2

$\xrightarrow[\text{Na}_2\text{CO}_3]{\text{Z}_2\text{NH}}$

3

$\xrightarrow[\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}]{4}$

$\text{Z}_2\text{N}-\text{C(O)}-\text{W}-(\text{CH}_2)_{m+1}-\text{N}$
 5

$\xrightarrow[\text{xilenos}]{\text{Me}_3\text{SnN}_3}$

$\text{Z}_2\text{N}-\text{C(O)}-\text{W}-(\text{CH}_2)_{m+1}-\text{N}$
 6

$\xrightarrow{\text{G}_1-\text{X}}$

$\text{Z}_2\text{N}-\text{C(O)}-\text{W}-(\text{CH}_2)_{m+1}-\text{N}$
 7

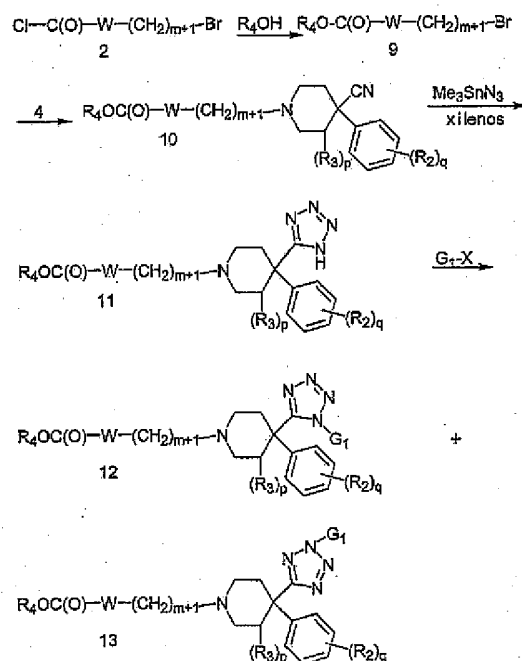
+

$\text{Z}_2\text{N}-\text{C(O)}-\text{W}-(\text{CH}_2)_{m+1}-\text{N}$
 8

em que os símbolos m, p, q, R₂ e R₃ têm os significados definidos antes e o símbolo -W- representa um grupo de fórmula geral -C(Ar₁)(Ar₂)- ou -C(H)(Ar₃)-.

O esquema 2 descreve processos para a produção de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-\text{CO}_2\text{R}_4$. Os cloretos de ácido de bromo **2** (esquema 1) reagem com R_4OH , eventualmente na presença de uma base, tal como, piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina ou base de Hünig, para se obter ésteres de bromo **9**. Os ésteres de bromo **9** reagem com 4-ciano-4-fenilpiperidinas **4** (esquema 10), para se obter os compostos de cianofenilo **10**, que são tratados com Me_3SnN_3 ou Me_3SiN_3 e óxido de estanho (S.J. Wittenberg et al., *J. Org. Chem.* **58**: 4139-4141 (1993)), para se obter os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **11**, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $\text{R}_4\text{OC}(\text{O})-$ e o símbolo G representa um átomo de H. Os compostos **11** reagem com G_1-X , em que os símbolos G_1 e X têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **12** e **13**. Os compostos **12** e **13** são separáveis utilizando os meios convencionais descritos antes.

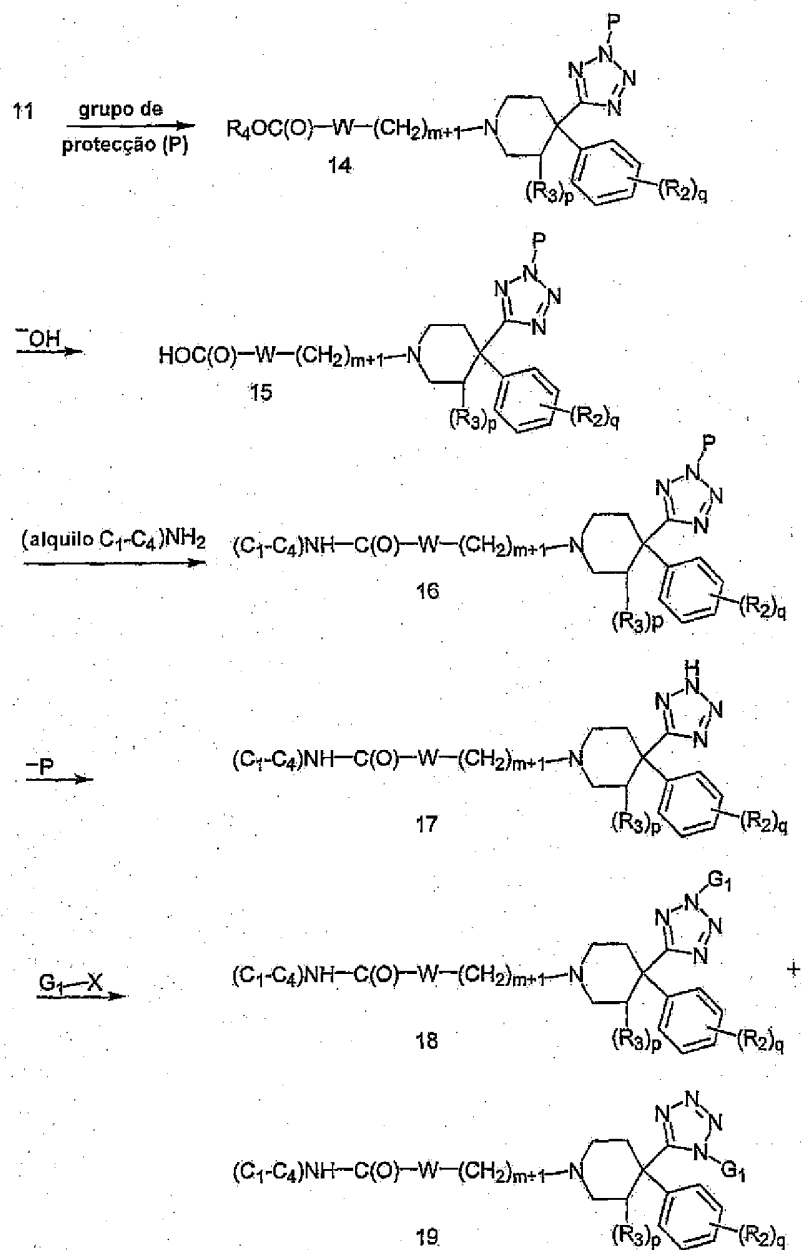
Esquema 2



em que os símbolos m , p , q , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e o símbolo $-W-$ representa um grupo de fórmula geral $-C(Ar_1)(Ar_2)-$ ou $-C(H)(Ar_3)-$.

O esquema 3 descreve processos para a produção de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$. Os compostos **11** (esquema 2) são protegidos com um grupo de protecção estável de bases, tais como, grupos mesitileno-sulfonamida; ciclo-hexilcarbamato; 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilcarbamato; N-(1-etoxi)etilo; ou um grupo de protecção similar (Ver, T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis* 615-631 (1999)), para se obter os compostos **14** protegidos. Os compostos **14** são hidrolisados utilizando o hidróxido como base, eventualmente na presença de metanol, para se obter, após tratamento, os ácidos **15**, que são amidados utilizando $(\text{alquil } C_1-C_4)NH_2$, para se obterem os compostos **16** protegidos. Os compostos **16** são desprotegidos utilizando um ácido forte (Greene na 615-631), para se obter os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **17**, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ e o símbolo G representa um átomo de H. Os compostos **17** reagem com G_1-X , em que os símbolos G_1 e X têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **18** e **19**. Os compostos **18** e **19** são separáveis utilizando os meios convencionais descritos antes.

Esquema 3

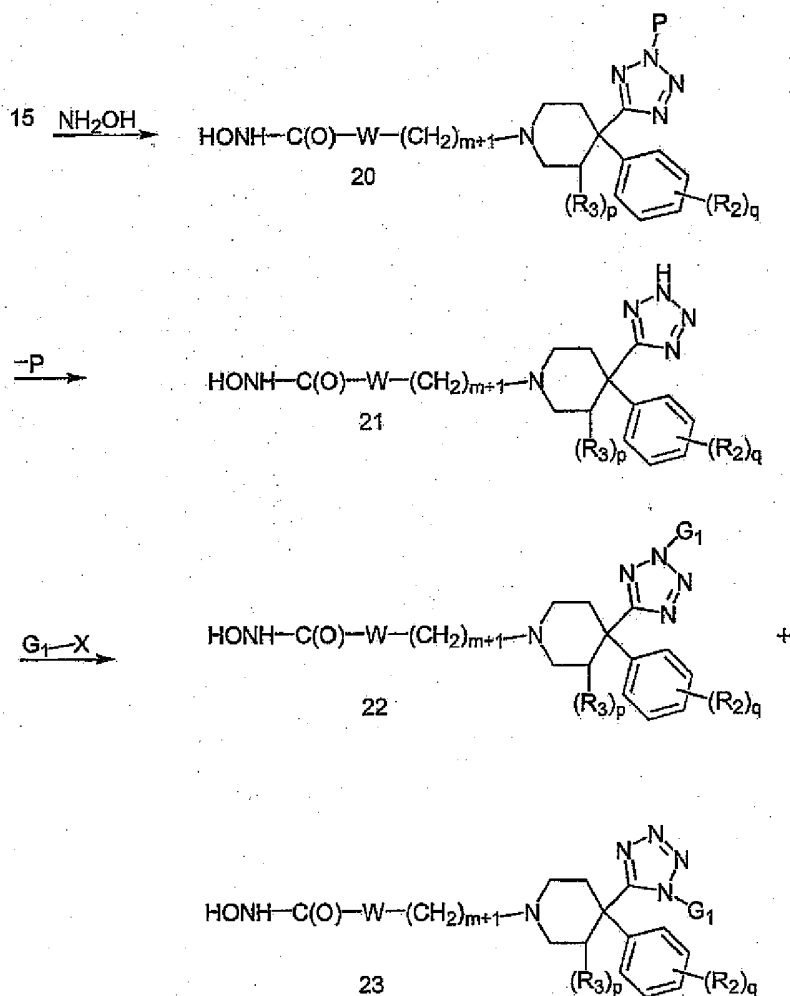


em que os símbolos m , p , q , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e o símbolo $-W-$ representa um grupo de fórmula geral $-C(Ar_1)(Ar_2)-$ ou $-C(H)(Ar_3)-$.

O esquema 4 descreve processos para a produção de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NHOH$. Os ácidos 15

(esquema 3) são tratados com NH_2OH , para se obter os compostos **20** protegidos, que são desprotegidos utilizando um ácido forte (Greene em 615-631), para se obter os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **21**, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ e o símbolo G representa um átomo de H. Os compostos **21** reagem com $\text{G}_1\text{-X}$, em que os símbolos G_1 e X têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **22** e **23**. Os compostos **22** e **23** são separáveis utilizando os meios convencionais descritos antes.

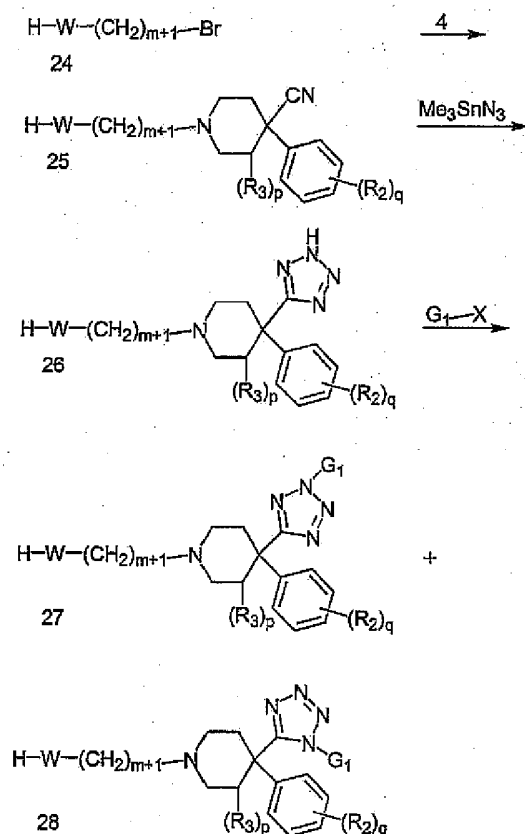
Esquema 4



em que os símbolos m , p , q , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e o símbolo $-W-$ representa um grupo de fórmula geral $-C(Ar_1)(Ar_2)-$ ou $-C(H)(Ar_3)-$.

O esquema 5 descreve processos para a produção de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, em que o símbolo R_1 representa um átomo de H. Os brometos **24** são tratados com 4-ciano-4-fenilpiperidinas **4**, para se obter os produtos intermédios de cianofenilo **25**, que reagem com Me_3SnN_3 ou Me_3SiN_3 e óxido de estanho (S. J. Wittenberg et al., *J. Org. Chem.* 58: 4139-4141 (1993)), para se obter os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **26**, em que os símbolos R_1 e G representam átomos de H. Os compostos **26** reagem com G_1-X , em que os símbolos G_1 e X têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **27** e **28**. Os compostos **27** e **28** são separáveis utilizando os meios convencionais descritos antes.

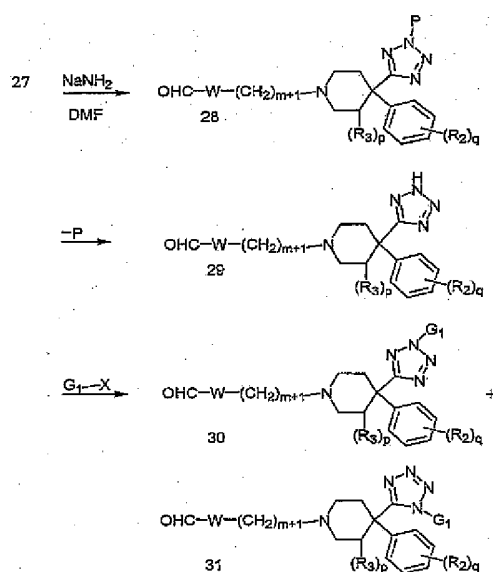
Esquema 5



em que os símbolos m , p , q , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e o símbolo $-W-$ representa um grupo de fórmula geral $-C(Ar_1)(Ar_2)-$ ou $-C(H)(Ar_3)-$.

O esquema 6 descreve processos para a produção de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CHO$. Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **27** (esquema 5) são tratados com uma base forte, tal como, $NaNH_2$ e pára-se a reacção com dimetilformamida (ver, U. T. Mueller-Westerhoff et al., *Synlett* 975 (1994)), para se obter, após tratamento, os aldeídos protegidos **28**. Os aldeídos protegidos **28** são desprotegidos (Greene em 615-631), para se obter os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **29**, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CHO$ e o símbolo G representa um átomo de H. Os compostos **29** reagem com G_1-X , em que os símbolos G_1 e X têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **30** e **31**, que são separáveis utilizando os meios convencionais descritos antes.

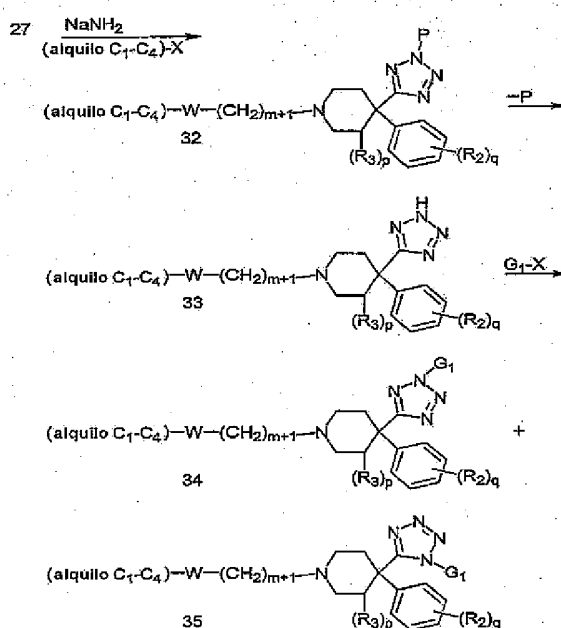
Esquema 6



em que os símbolos m , p , q , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e o símbolo $-W-$ representa um grupo de fórmula geral $-C(Ar_1)(Ar_2)-$ ou $-C(H)(Ar_3)-$.

O esquema 7 descreve processos para a produção de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, em que o símbolo R_1 representa um grupo $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$. Os compostos **27** (esquema 5) são tratados com uma base forte, tal como, $NaNH_2$ e pára-se a reacção com $(\text{alquil } C_1-C_4)-X$, em que o símbolo X tem o significado definido antes, para se obter os compostos **32** protegidos. Os compostos **32** são desprotegidos (Greene em 615-631), para se obter os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **33**, em que o símbolo R_1 representa um grupo $-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ e o símbolo G representa um átomo de H . Os compostos **33** reagem com G_1-X , em que os símbolos G_1 e X têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **34** e **35**, que são separáveis utilizando os meios convencionais descritos antes.

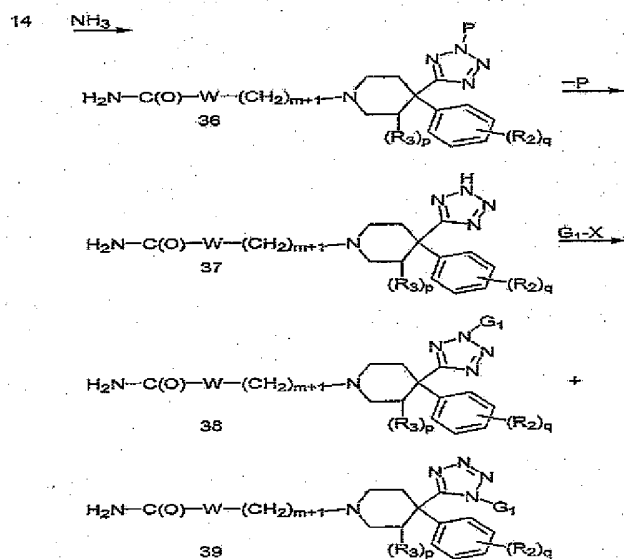
Esquema 7



em que os símbolos m , p , q , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e o símbolo $-W-$ representa um grupo de fórmula geral $-C(Ar_1)(Ar_2)-$ ou $-C(H)(Ar_3)-$.

O esquema 8 descreve processos para a produção de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH_2$. Os ésteres **14** protegidos (esquema 3) são tratados com NH_3 (ver, M.B. Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 510-511 (2001)), para se obter amidas **36** protegidas, que são desprotegidas (Greene at 615-631), para se obter os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **37**, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-C(O)NH_2$ e o símbolo G representa um átomo de H. Os compostos **37** reagem com G_1-X , em que os símbolos G_1 e X têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **38** e **39**, que são separáveis utilizando os meios convencionais descritos antes.

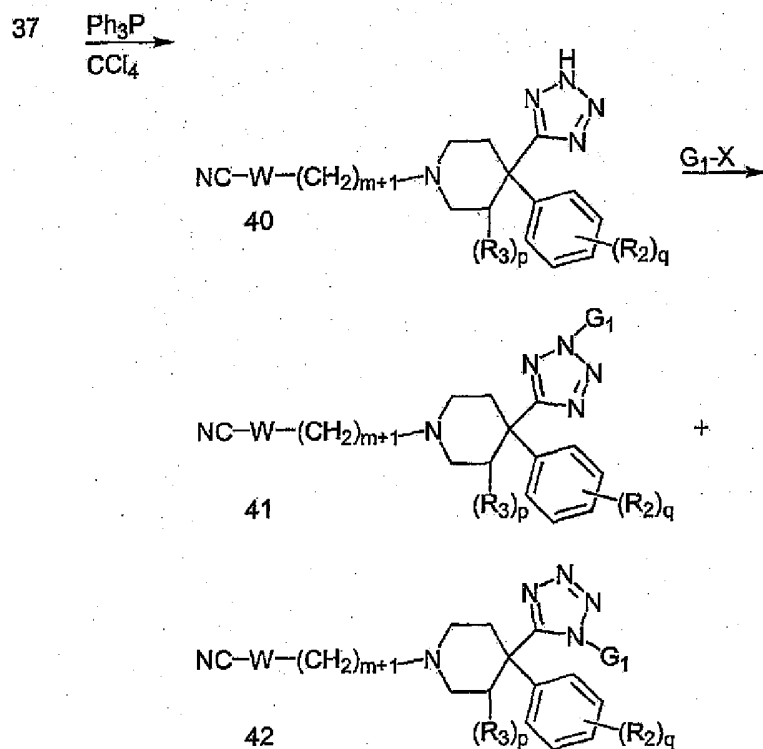
Esquema 8



em que os símbolos m , p , q , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e o símbolo $-W-$ representa um grupo de fórmula geral $-C(Ar_1)(Ar_2)-$ ou $-C(H)(Ar_3)-$.

O esquema 9 descreve processos para a produção de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CN$. Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **37** (esquema 8) são tratados com Ph_3P e CCl_4 (W.J. Rogers, *Synthesis* 41 (1997)), para se obter os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **40**, em que o símbolo R_1 representa um grupo de fórmula geral $-CN$ e o símbolo G representa um átomo de H. Os compostos **40** reagem com G_1-X , em que os símbolos G_1 e X têm os significados definidos antes, para se obter uma mistura dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina **41** e **42**, que são separáveis utilizando os meios convencionais descritos antes.

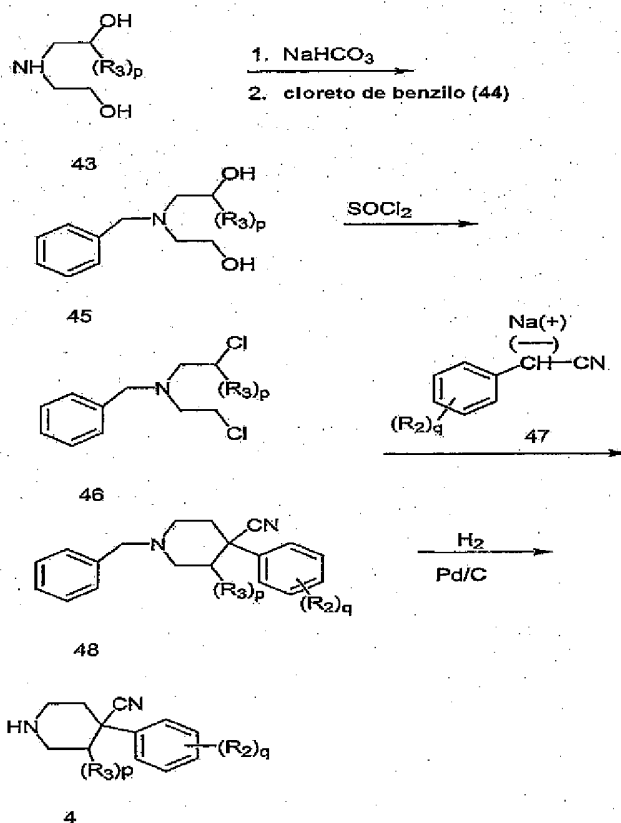
Esquema 9



em que os símbolos m, p, q, R₂ e R₃ têm os significados definidos antes e o símbolo -W- representa um grupo de fórmula geral -C(Ar₁)(Ar₂)- ou -C(H)(Ar₃)-.

O esquema 10 descreve processos para a preparação das 4-ciano-4-fenilpiperidinas **4**. Os aminodióis **43** substituídos em (R₃)_p são N-alkilados utilizando o cloreto de benzilo **44**, no seio de NaHCO₃/H₂O, para se obter os dióis de N-benzilo **45**, que são colorados utilizando SOCl₂, para se obterem os dicloreto **46**. Os dicloreto **46** são condensados com cianetos de benzilo **47** desprotonados (NaNH₂ no seio de tolueno), para se obterem os compostos de benzilo **48**, que são desbenzilados utilizando H₂ e Pd/C (EtOH a 95 %), para se obter as 4-ciano-4-fenilpiperidinas **4**.

Esquema 10



Alguns compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ter centros assimétricos e por isso existir nas diferentes formas enantioméricas e diastereoméricas. Um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina pode estar sob a forma de um isómero óptico ou de um diastereómero. De acordo com isto, a presente invenção engloba compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e as suas utilizações conforme descrito aqui sob a forma de isómeros ópticos individuais, diastereómeros e as suas misturas, incluindo uma mistura racémica.

Além disso, certos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem existir como tautómeros. Por exemplo, quando o símbolo G representa um átomo de H alguns compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ia) e de fórmula geral (Ib) (por exemplo, as estruturas **AAT** e **BAT**) e certos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina de fórmula geral (Ic) e de fórmula geral (Id) (por exemplo, as estruturas **CAT** e **DAT**) são tautómeros uma da outra. Cada estrutura aqui descrita é suposto englobar todas as suas formas tautoméricas, cada uma das quais é entendida por ser induzida na presente invenção, quer esteja especificamente escrita ou não e se sim ou não os tautómeros descritos aqui representam um tautómero em excesso relativamente a qualquer outro tautómero. De acordo com isto, a presente invenção engloba também os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e as suas utilizações, conforme descrito aqui na forma dos seus tautómeros individuais.

Além disso, um ou mais átomos de hidrogénio, carbono ou outros átomos de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser substituídos por um isótopo do hidrogénio, carbono ou outros átomos. Esses compostos, que estão englobados pela presente invenção, são úteis para a

investigação e ferramentas de diagnóstico em estudos farmacocinéticos de metabolismo e em ensaios de crescimento.

4.4 Utilizações Terapêuticas dos Compostos de 4-Tetrazolil-4-fenilpiperidina

De acordo com a presente invenção, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina são administrados a um animal, num enquadramento, um mamífero, noutro enquadramento, um ser humano, para o tratamento ou a prevenção da dor. Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser utilizados para tratar ou para prevenir a dor aguda ou crónica. Por exemplo, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser utilizados para, mas não se limitam, ao tratamento ou a prevenção da dor do cancro, dor central, dor de trabalho, dor do enfarte do miocárdio, dor pancreática, dor cólica, dor pós-operatória, dor de cabeça, dor de músculo e dor associada com cuidados intensivos.

Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem também ser utilizados para a inibição, prevenção ou tratamento da dor associada com inflamação ou com uma doença inflamatória num animal. A dor a ser inibida, tratada ou prevenida pode estar associada com a inflamação associada com uma doença inflamatória, que pode aparecer quando há uma inflamação do tecido do corpo e que pode ser uma resposta inflamatória local e/ou uma inflamação sistémica. Por exemplo, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser utilizados para inibir, tratar ou prevenir a dor associada com doenças inflamatórias incluindo, mas não se limitando a: rejeição do transplante de órgãos; traumas de re-oxigenação resultantes da transplantação de órgãos (ver, Grupp et al. *J. Mol. Cell Cardiol.* 31: 297-303 (1999)) incluindo, mas não se limitando a, transplantação do coração,

pulmão, fígado ou rim; doenças inflamatórias crônicas das articulações, incluindo artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e doenças dos ossos associadas com um aumento da reabsorção do osso; doenças inflamatórias do intestino, tais como, ileite, colite ulcerosa, síndrome de Barrett e doença de Crohn; doenças inflamatórias do pulmão, tais como, asma, síndrome do stress respiratório do adulto e doenças obstrutivas crônicas das vias respiratórias; doenças inflamatórias dos olhos, incluindo distrofia da córnea, tracoma, oncocerciose, uveíte, oftalmite simpática e endoftalmite; doenças inflamatórias crônicas da gengiva, incluindo gengivite e periodontite; tuberculose; leprose; doenças inflamatórias do rim, incluindo complicações urêmicas, glomerulonefrite e nefrose; doenças inflamatórias da pele, incluindo esclerodermatite, psoríase e eczema; doenças inflamatórias do sistema nervoso central, incluindo doenças da desmielinização crônica do sistema nervoso, esclerose múltipla, doença neurodegenerativa relacionada com a SIDA e doença de Alzheimer, meningite infecciosa, encefalomyelite, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e encefalite viral ou auto-imune; doenças auto-imunes, incluindo diabetes mellitus do tipo I e do tipo II; complicações diabéticas, incluindo, mas não se limitando a, cataratas diabéticas, glaucoma, retinopatia, nefropatia (tal como, microalbuminúria e nefropatia diabética progressiva), polineuropatia, mononeuropatias, neuropatia autonômica, gangrena dos pés, doença arterial coronária aterosclerótica, doenças arteriais periféricas, coma hiperosmolar hiperglicêmico não cetônico, úlceras dos pés, problemas das articulações e uma complicação da pele ou da membrana mucosa (tal como, uma infecção, uma mancha na canela, uma infecção a *Candida* ou uma necrobiose lipídica diabetorum); vasculite do complexo imune, lúpus eritematoso sistêmico (LES); doenças inflamatórias do coração, tais como, cardiomiopatia, hiper-

colesterolemia da doença do coração isquêmico e aterosclerose; assim como várias outras doenças que podem ter componentes inflamatórios significativos, incluindo pré-eclampsia, insuficiência crônica do fígado, traumas do cérebro e da espinal-medula e cancro. Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem também ser utilizados para inibir, tratar ou prevenir a dor associada com doenças inflamatórias que podem, por exemplo, ser uma inflamação sistêmica do corpo, exemplificada pelo choque gram positivo ou gram negativo, choque hemorrágico ou anafiláctico ou choque induzido pela quimioterapia do cancro em resposta a citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, choque associado com citocinas pró-inflamatórias. Esse choque pode ser induzido, por exemplo, por um agente quimioterapêutico que é administrado como um tratamento para o cancro.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina são administrados a um animal, num enquadramento, a um mamífero. Num outro enquadramento, um ser humano para o tratamento ou a prevenção de diarreia. Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser utilizados para tratar ou prevenir diarreia aguda ou crônica. Por exemplo, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser utilizados, mas não se limitam, para tratar ou prevenir a diarreia aguda causada por um vírus, tal como, mas não se limitando, ao vírus Norwalk, vírus semelhante ao Norwalk, rotavírus e citomegalovírus: protozoários, tais como, mas não se limitando a, *Girardia lamblia*, *Crpytosporidium* e *Entamoeba histolytica*; e bactérias, incluindo, mas não se limitando a, *Stapylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *E. coli* enterotoxigénica, *Vibrio cholera*, *E. coli* entero-hemorrágica 0157:H5, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *E. coli* entero-invasiva, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia*

enterocolitica, *Chlamydia*, *Nisseria gonorrhoeae* e *Listeria monocytogenes*. Por exemplo, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser utilizados para o tratamento ou a prevenção de diarreia crónica classificada como incluindo, mas não se limitando a, diarreia osmótica, diarreia secretória ou resultante de uma condição inflamatória, um síndrome de mal absorção, um distúrbio da motilidade e uma infecção crónica.

Os requerentes crêem que ao contrário dos agonistas opióides tradicionais e dos agentes anti-inflamatórios não esteroidais, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina não atravessam significativamente a barreira cérebro-sangue. De acordo com isto, os requerentes crêem que a administração de uma quantidade efectiva de um compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina a um animal resulta em menos efeitos colaterais, incluindo depressão respiratória, euforia não desejada, sedação, obstipação, acréscimo da tolerância ao fármaco e acréscimo da dependência da droga, que podem resultar da administração de agonistas opióides tradicionais ou agentes anti-inflamatórios não esteroidais. Num enquadramento, a administração de uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina a um animal não resulta em nenhum dos efeitos colaterais mencionados antes. Por isso, em certos enquadramentos, os processos da presente invenção englobam o tratamento ou prevenção da dor, ao mesmo tempo que reduzem ou eliminam um ou mais dos efeitos colaterais mencionados antes.

Sem pretender estar ligado a uma teoria, crê-se que os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina são agonistas e, de acordo com isto, são capazes de estimular um receptor de opióide.

A presente invenção também tem por objecto processos para a estimulação da função do receptor de opióide numa célula, que compreende o contacto da célula capaz de expressar um receptor de opióide com uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina. O processo é também útil para a estimulação da função do receptor de opióide numa célula *in vivo*. Num animal, num enquadramento, um ser humano, fazendo contactar uma célula capaz de expressar um receptor de opióide, com um animal, com uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina. Num enquadramento, o processo é útil para o tratamento ou a prevenção da dor ou de diarreia num animal. O tecido do cérebro, o tecido da espinal-medula, as células imunitárias, as células do trato gastrointestinal e as células primárias do nervo afrente são exemplos de tecidos e/ou células, que são capazes de expressar um receptor de opióide. Este processo pode ser utilizado *in vitro*, por exemplo, como ensaio para seleccionar células que expressam um receptor de opióide.

4.4.1 Administração Terapêutica/Profilática e Composições da Presente Invenção

Devido à sua actividade, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina são úteis, com vantagem, na medicina veterinária e nos seres humanos. Tal como se descreveu antes, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina são úteis para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia num animal que deles necessite.

Quando administrado a um animal, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser administrados como um componente de uma composição farmacêutica, que compreende um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista

farmacêutico. As presentes composições, que compreendem um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina são, num enquadramento, administradas oralmente. As composições da presente invenção podem também ser administradas por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção do bolus, por absorção através das linhas epiteliais ou mucocutâneas (por exemplo, mucosa oral, rectal e intestinal, etc.) e podem ser administrados em conjunto com qualquer outro agente terapêutico. A administração pode ser sistêmica ou local. Conhecem-se vários sistemas de libertação, por exemplo, encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc. e podem ser utilizadas para administrar os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina.

Os processos de administração incluem, mas não se limitam a, administração intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inalação ou tópica, particularmente, nas orelhas, nariz, olhos ou pele. O modo de administração é deixado à descrição do médico. Na maior parte dos casos, a administração resultará na libertação de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina para a corrente sanguínea.

Em enquadramentos específicos, pode ser desejável administrar os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina localmente. Isto pode ser conseguido, por exemplo, embora não considerando como limitação, por cirurgia durante a infusão local, aplicação tópica, por exemplo, em conjunto com um revestimento de ferida após cirurgia, por injeção, por meio de um cateter, por meio de um supositório ou por meio de um implante, sendo o referido implante um material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, tais como, as membranas sialásticas ou fibras.

Pode-se utilizar a administração pulmonar, por exemplo, utilizando um inalador ou nebulizador e formulação com um agente de aerossolização ou por via de perfusão num tensioactivo pulmonar de fluorcarbono ou sintético. Em certos enquadramentos, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser formulados como um supositório, com ligantes e excipientes tradicionais, tais como, triglicéridos.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser libertados numa vesícula. Em particular, um lipossoma (ver, Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990) e Treat et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 e 353-365 (1989)).

Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser libertados num sistema de libertação controlada (ver, por exemplo, Goodson, em *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Outros sistemas de libertação controlada descritos na revisão por Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990), podem ser utilizados. Num enquadramento, pode-se utilizar uma bomba (Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88: 507 (1980); e Saudek et al., *N. Engl. J. Med.*, 321: 574 (1989)). Noutro enquadramento, podem utilizar-se materiais poliméricos (ver, *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23: 61 (1983); Levy et al., *Science* 228: 190 (1985); During et al., *Ann. Neurol.* 25: 351 (1989); e Howard et al., *J. Neurosurg.* 71: 105 (1989)). Ainda noutro enquadramento, pode-se colocar um sistema de libertação controlada na proximidade de um alvo de um composto de 4-

tetrazolil-4-fenilpiperidina, requerendo-se assim apenas uma fracção da dose sistémica.

A presente invenção tem por objecto composições que podem, eventualmente, compreender uma quantidade apropriada de um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de modo a providenciar a forma de administração apropriada para o animal.

Esses excipientes farmacêuticos podem ser líquidos, tal como, água e óleos, incluindo os de origem do petróleo, animal, vegetal ou sintética, tais como, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo e similares. Os excipientes farmacêuticos podem ser soluções salinas, goma de acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, ureia e similares. Além disso, podem utilizar-se agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes e corantes. Quando administrados a um animal, os excipientes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem ser esterilizados. A água é um excipiente particularmente útil quando o composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina é administrado intravenosamente. As soluções salinas e a dextrose aquosa e as soluções de glicerol, podem também ser utilizadas como excipientes líquidos, particularmente, para soluções injectáveis. Os excipientes farmacêuticos apropriados também incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, gesso, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em pó desnatado, glicerol, propileno-glicol, água, etanol e similares. As presentes composições, se desejados, podem também conter quantidades menores de agentes de molhagem ou emulsionantes ou agentes de tamponamento do pH.

Os veículos ou excipientes apropriados, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, para administração venosa dos

compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina incluem, mas não se limitam a, soluções salinas normais (cerca de 0,9 %), polietileno-glicol ("PEG") diluído com uma solução salina ou água de cerca de 25 até cerca de 30 % e hidroxipropil- β -ciclodextrina diluída com água de cerca de 2 até cerca de 30 %.

Os veículos ou excipientes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, apropriados para administração intraperitoneal dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina incluem, mas não se limitam, a solução salina normal (cerca de 0,9 %), PEG diluído com uma solução salina ou água de cerca de 25 até cerca de 30 %, propileno-glicol (PG) diluído com uma solução salina ou água de 25 até cerca de 30 % e hidroxipropil- β -ciclodextrina diluída com água de cerca de 2 até cerca de 30 %.

Os veículos ou excipientes apropriados e aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, para administração subcutânea e intramuscular de compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina incluem, mas não se limitam a, água, solução salina normal (cerca de 0,9 %), PEG diluído com uma solução salina ou água de cerca de 25 até cerca de 30 % e PG diluído com uma solução salina ou água de 25 até cerca de 30 %.

Os veículos ou excipientes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico apropriados para administração oral dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina incluem, não se limitam a, água, solução salina normal (cerca de 0,9 %), polietileno-glicol (PEG) diluído com uma solução salina ou água de cerca de 25 até cerca de 30 %, hidroxipropil- β -ciclodextrina diluída com água de cerca de 2 até cerca de 30 %, PG diluído com uma solução salina ou água de 25 até cerca

de 30 % e metilcelulose diluída com água de cerca de 1 a cerca de 5 %.

Os veículos ou excipientes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico apropriados para administração intracerebroventricular e intratecal dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina incluem, não se limitam a, solução salina normal (cerca de 0,9 %).

As presentes composições podem ter a forma de soluções, suspensões, emulsões, comprimidos, drageias, grânulos, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de libertação sustentada, supositórios, aerossóis, sprays, suspensões ou qualquer outra forma apropriada para ser utilizada. Num enquadramento, a composição está sob a forma de uma cápsula (ver, por exemplo, a patente de invenção norte-americana U.S. N°. 5.698.155). Outros exemplos de excipientes farmacêuticos apropriados estão descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), aqui incorporada como referência.

Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina são formulados de acordo com processos de rotina, como uma composição adaptada para administração oral a um animal, particularmente, a um ser humano. As composições para libertação oral podem estar sob a forma de comprimidos, drageias, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires, por exemplo. As composições administradas oralmente podem conter agentes conservantes, agentes corantes e um ou mais agentes, por exemplo, agentes de adoçamento, tais como, frutose, aspartamo ou sacarina e agentes aromatizantes, tais como, hortelã-pimenta, óleo de gálteria ou cereja, para providenciar uma preparação farmacêutica com bom sabor. Além disso, quando sobre a forma

de comprimidos ou pílulas, as composições podem ser revestidas para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal, providenciando assim uma acção sustentada durante um período de tempo prolongado. As membranas permeáveis selectivamente que rodeiam um composto que é activo sob o ponto de vista osmótico, são também apropriadas para composições administradas oralmente. Nestas últimas plataformas, o fluido do ambiente que circunda a cápsula é embebido pelo composto principal, que aumenta de volume para deslocar o agente ou a composição de agentes através de uma abertura. Estas plataformas de libertação podem providenciar um perfil de libertação praticamente da ordem 0 em oposição aos perfis das formulações de libertação imediata. Pode-se utilizar um material de retardamento no tempo, tal como, monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol. As composições orais podem incluir excipientes normalizados, tais como, manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose e carbonato de magnésio. Num enquadramento, esses excipientes têm um grau farmacêutico.

Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser formulados para administração intravenosa. Num enquadramento, as composições para administração intravenosa compreendem o composto dissolvido num tampão aquoso, isotónico, estéril. Quando necessário, as composições podem também incluir um agente de solubilização. As composições para administração intravenosa podem, eventualmente, incluir um anestésico local, tal como, lignocaína para diminuir a dor no sítio da injeção. Geralmente, os ingredientes são dados separadamente ou misturados numa forma de dosagem unitária, por exemplo, como um pó anidro liofilizado ou um concentrado isento de água, numa embalagem selada hermeticamente, tal como, uma ampola ou uma saqueta indicando a quantidade do agente activo. Quando os compostos

de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina vão ser administrados por infusão, eles podem ser libertados, por exemplo, de um frasco de infusão contendo água ou solução salina esterilizada de grau farmacêutico. Quando os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina são administrados por injeção, fornece-se uma ampola de água esterilizada para injeção ou uma solução salina, de tal modo que se podem misturar os ingredientes antes da administração.

Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser administrados por meios de libertação controlada ou por dispositivos de libertação que são bem conhecidos pelos especialistas na matéria. Os exemplos incluem, mas não se limitam, aos descritos nas patentes de invenção norte-americanas U.S. N°s. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; e 5.733.566, cada uma das quais é aqui incorporada como referência. Essas formas de dosagem podem ser utilizadas para providenciar uma libertação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes activos utilizando, por exemplo, hidropropilmetil-celulose, outras matrizes de polímero, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos em camadas múltiplas, micropartículas, lipossomas, microesferas ou uma sua combinação, para providenciar o perfil de libertação desejado em várias proporções. As formulações de libertação controlada apropriadas, conhecidas pelos especialistas na matéria, incluindo as descritas aqui, podem ser seleccionadas facilmente para serem utilizadas com os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina. A presente invenção engloba assim as formas de dosagem unitárias simples, apropriadas para administração oral, tal como, mas não se limitando a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, que são adaptadas para a libertação controlada.

As composições farmacêuticas de libertação controlada podem ter um objectivo comum de melhorar a terapia do fármaco em relação àquela que é conseguida pelas suas contrapartes não controladas. Num enquadramento, uma composição de libertação controlada compreende uma quantidade mínima de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina para curar ou controlar a condição, numa quantidade mínima de tempo. As vantagens das composições de libertação controlada incluem uma actividade extensiva do fármaco, uma frequência de dosagem reduzida e um aumento da tolerância do paciente. Além disso, as composições de libertação controlada podem afectar favoravelmente o tempo de início da acção ou outras características, tais como, os níveis no sangue do composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e podem assim reduzir a ocorrência de efeitos colaterais (por exemplo, adversos).

Num enquadramento, as composições de libertação controlada podem libertar inicialmente uma quantidade de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina que trata prontamente ou previne a dor ou a diarreia e liberta gradual e continuamente outras quantidades do composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, para manter este nível de efeito terapêutico ou profilático durante um período extenso de tempo. Para manter este nível constante do composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina no sangue, o composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina pode ser libertado da forma de dosagem a uma taxa que substituirá a quantidade do composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina que está a ser metabolizado e excretado do corpo. A libertação controlada de um ingrediente activo pode ser estimulada por várias condições incluindo, mas não se limitando a, alterações no pH, alterações na temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou disponibilidade de água ou outras condições ou compostos fisiológicos.

A quantidade dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina que é eficaz no tratamento ou na prevenção da dor ou da diarreia pode depender da natureza ou da severidade do distúrbio ou da condição que causam a dor e pode ser determinado por técnicas clínicas normalizadas. Além disso, os ensaios in vitro ou in vivo podem eventualmente ser utilizados para ajudar a identificar as quantidades de dosagem efectiva óptimas. A dose precisa a ser utilizada pode também depender da via pretendida de administração e do grau ou severidade da dor ou da diarreia e deve ser decidida de acordo com o julgamento do médico e das circunstâncias de cada paciente, tendo em vista os estudos clínicos publicados. As quantidades de doses efectivas apropriadas, contudo, variam de cerca de 10 microgramas até cerca de 2.500 miligramas, de 4 em 4 horas, embora normalmente cerca de 100 mg ou menos. Num enquadramento, a quantidade de dose efectiva variará de cerca de 0,01 miligramas até cerca de 100 miligramas de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, de 4 em 4 horas, num outro enquadramento, de cerca de 0,020 miligramas até cerca de 50 miligramas, de 4 em 4 horas e, num outro enquadramento, de cerca 0,025 miligramas até cerca 20 miligramas, de 4 em 4 horas. As quantidades de dosagem aqui descritas referem-se às quantidades totais administradas; isto é, se se administra mais do que um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina as quantidades de dosagem efectivas correspondem à quantidade total administrada.

Quando uma célula capaz de expressar um receptor de opióide é contactada por um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina in vitro, a quantidade efectiva normalmente, variará entre cerca de 0,01 mg até cerca de 100 mg/L, num enquadramento, de cerca de 0,1 mg até cerca de 50 mg/L e, num outro enquadramento, de cerca de 1 mg até cerca de 20 mg/L,

de uma solução ou de uma suspensão, de um veículo ou de um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Quando uma célula capaz de expressar um receptor de opióide é contactada por um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina in vivo, a quantidade efectiva, normalmente, variará entre cerca de 0,01 mg até cerca de 100 mg/kg de peso do corpo por dia, num enquadramento, de cerca de 0,1 mg até cerca de 50 mg/kg de peso do corpo por dia e, num outro enquadramento, de cerca de 1 mg até cerca de 20 mg/kg de peso do corpo por dia.

Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina podem ser avaliados in vitro ou in vivo quanto à sua capacidade para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia antes da sua utilização em seres humanos. Os sistemas de modelos de animais, podem ser utilizados para demonstrar a segurança ou a eficácia dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina.

Os presentes processos para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia num animal, podem ainda incluir a administração a esse animal de uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico.

Os presentes processos para estimular a função do receptor de opióide numa célula, pode ainda compreender o contacto da célula com uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico.

Exemplos de outros agentes terapêuticos incluem, mas não se limitam, a um agonista de opióide, um analgésico não opióide, um agente anti-inflamatório não esteroideal, um agente anti-enxaqueca, um inibidor de Cox-II, um anti-emético, um β -bloqueador adrenérgico, um anti-convulsivo, um anti-

depressivo, um bloqueador do canal de Ca^{2+} , um agente anti-cancro, um agente anti-ansiedade, um agente para o tratamento ou a prevenção de um distúrbio de dependência e as suas misturas.

As quantidades efectivas de outros agentes terapêuticos são bem conhecidas pelos especialistas na matéria. Contudo, está bem dentro das competências do técnico a previsão para determinar o intervalo da quantidade efectiva óptima dos outros agentes terapêuticos. Num enquadramento da presente invenção, quando se administra outro agente terapêutico a um animal, a quantidade efectiva do composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina é inferior à quantidade efectiva que se utilizaria se não se administrasse outro agente terapêutico. Neste caso, sem pretender estar ligado a qualquer teoria, crê-se que o composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e o outro agente terapêutico actuam em sinergia para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia.

Exemplos de agonistas de opióides úteis incluem, mas não se limitam alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, eto-heptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno-fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritra-

mida, pro-heptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol e os seus sais e as suas misturas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Em certos enquadramentos, o agonista de opióide selecciona-se entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, di-hidrocodeína, di-hidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona e os seus sais e as suas misturas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Exemplos de analgésicos não opióides úteis incluem agentes anti-inflamatórios não esteroidais, tais como, aspirina, ibuprofen, diclofenac, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, cetoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozina, pramoprofen, muprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, ácido tiaprofénico, fluprofen, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam e os seus sais e as suas misturas aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos de outros analgésicos não opióides apropriados incluem as seguintes classes químicas não limitativas de analgésicos anti-piréticos, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais: derivados de ácido salicílico, incluindo aspirina, salicilato de sódio, trisalicilato de colina e magnésio, salsalato, diflunisal, ácido salicil-salicílico, sulfasalazina e olsalazina; derivados de para-aminofenol incluindo acetaminofeno e fenacetina; indole e ácidos acéticos de indeno, incluindo indometacina, sulindac e etodolac; ácidos acéticos de heteroarilo, incluindo tolmetina, diclofenac e ceterolac; ácidos antranílicos (fenamatos), incluindo ácido mefenâmico e ácido meclofenâmico; áci-

dos enólicos, incluindo oxicams (piroxicam, tenoxicam) e pirazolidinodionas (fenilbutazona, oxifentartazona); e alcanonas, incluindo nabumetona. Para uma descrição mais detalhada dos derivados dos antagonistas não esteroidais, ver Paul A. Insel, *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff e Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed 1996) e Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs* em Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221 (A. R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995) que são aqui incorporadas como referência integralmente. Os inibidores de Cox-II apropriados e os inibidores de 5-lipoxigenase apropriados, assim como, as suas combinações, estão descritos na patente de invenção norte-americana U.S. N°. 6.136.839. Os inibidores de Cox-II incluem, mas não se limitam a, rofecoxib e celecoxib.

Exemplos de agentes anti-enxaqueca úteis incluem, mas não se limitam a alpiropride, di-hidroergotamina, dolasetron, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazina, lisurida, lomerizina, oxetorona de metisergide, pizotilina e as suas misturas.

O outro agente terapêutico pode também ser um agente anti-emético. Os agentes anti-eméticos úteis incluem, mas não se limitam a, metoclopramide, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, monoetanolamina de acetil-leucina, alizapride, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimen-hidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidil, pipamazina, escopolamina, sulpirida,

tetra-hidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron e as suas misturas.

Exemplos de β -bloqueadores adrenérgicos úteis incluem, mas não se limitam a, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitolol, bupranolol, cloridrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxoprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tiliolol, timolol, toliprolol e xibenolol.

Exemplos de anti-convulsivos úteis incluem, mas não se limitam a, acetilfenoturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hydroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, brometo de cálcio, carbamazepina, cinromida, clometiazole, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarb, etadiona, eto-suximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxi-triptofano, lamotrigina, brometo de magnésio, sulfato de magnésio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, met-suximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenil-hidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturide, fenobarbital, fen-suximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato de sódio, brometo de potássio, pregabalina, primidona, progabida, brometo de sódio, solano, brometo de estrôncio, suclofenida, sultiana, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valpróico, valpromida, vigabatrina e zonisamida.

Exemplos de anti-depressivos úteis incluem, mas não se limitam a binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, cloridrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindole, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotie-pina, doxepina, fluacizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindole, lofepramina, melitracen, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinilo, benactizina, bupropiona, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindole, cloreto de rubídio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxazina e zimeldina.

Exemplos de bloqueadores do canal de Ca^{2+} úteis incluem, mas não se limitam a, bepridilo, clentiazem, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, prenilamina, semotiadilo, terodilina, verapamilo, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano, etafenona, fantofarona, e per-hexilina.

Exemplos de agentes anti-cancro úteis incluem, mas não se limitam a acivicina, aclarubicina, cloridrato de acodazole, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambo-micina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozole, antramicina, asparaginase, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, bicalutamida de benzodepa, cloridrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar de sódio, broprimina, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatina, carmustina, cloridrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucilo, cirolemicina, cisplatina, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, cloridrato de daunorubicina, decitabina, dexormaplatina, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, cloridrato de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazo-micina, edatrexato, cloridrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatina, enpromato, epipropidina, cloridrato de epirubicina, erbulozole, cloridrato de esorubicina, estramustina, fosfato de sódio e estramustina, etanidazole, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, cloridrato de fadrozole, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flurocitabina, fosquidona, fostriecina de sódio, gemcitabina, cloridrato de gemcitabina, hidroxiureia, cloridrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (incluindo a interleucina II recombinante ou IL2r), interferão alfa-2a, interferão alfa-2b, interferão alfa-n1, interferão alfa-n3, interferão beta-1a, interferão gama-1b, iproplatina, cloridrato de irinotecano, acetato de lanreótido, letrozole, acetato de leuprolide, cloridrato de liarozole, lometrexol de sódio, lomustina, cloridrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, cloridrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol,

melfalano, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato de sódio, metoprina, meturedapa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, cloridrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazole, nogalamicina, ormaplatina, oxisurano, paclitaxel, pegaspargase, peliomicina, pentamustina, sulfato de peplomicina, perfosfamida, pipobromano, piposulfano, cloridrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfi-mero de sódio, porfiromicina, prednimustina, cloridrato de procarbazona, puromicina, cloridrato de puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, cloridrato de safingol, semustina, simtrazeno, esparfosato de sódio, esparso-micina, cloridrato de espirogermanio, espiromustina, espiro-platina, estreptonigrina, estreptozocina, sulofenur, taliso-micina, tecogalan de sódio, tegafur, cloridrato de teloxan-trona, temoporquina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucoronato de trimetrexato, triptorelina, cloridrato de tubulozole, mostarda de uracilo, uredepa, vaporeótido, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozole, zeniplatina, zinos-tatina, cloridrato de zorubicina.

Exemplos de outros fármacos anti-câncer incluem, mas não se limitam a 20-epi-1,25 di-hidroxi-vitamina D₃; 5-etinil-uracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminole-vulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelide; anastrozole; andrografolide; inibidores de angiogênese; antagonistas D;

antagonistas G; antarelix; proteína 1 morfogenérica anti-dorsalização; carcinoma prostático anti-androgénio; anti-estrogénio; anti-neoplaston; oligonucleótidos anti-paralelos; glicinato de afidicolin; moduladores do gene da apoptose; reguladores da apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; desaminase de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inibidor de FGFB; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfostina C; derivados de campto-tecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazole; carboxiamidotriazole; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado da cartilagem; carzelesina; inibidores da caseína-cinase (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina-sulfonamida; cicaprost; cis porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazole; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; des-hidrodidemmina B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxane; dexverapamil; diaziquona; didenmina B; didox; dietilnorespermina; di-hidro-5-azacitidina; di-hidrotaxol; 9-dioxamicina; difenil-espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemena; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrogénio; antagonistas de estrogénio; etanida-

zole; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozole; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolínio; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase; gemcitabina; inibidores de glutathione; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos de imuno-estimulante; inibidor do receptor do factor de crescimento 1 semelhante à insulina; agonistas de interferão; interferões; interleucinas; lobenguano; iododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazole; iso-homo-halicondrina B; itasetron; jasplacinelide; ca-halogeneto F; N-triacetato de lamellarina; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolestatina; letrozole; factor de inibição de leucemia; interferão alfa de leucócito; leuprólido + estrogénio + progesterona; leuprorelina; levamisole; liarozole; análogo de poliamina linear; péptido de dissacárido lipofílico; compostos de platina lipofílicos; lissoclinamide 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutécio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inibidores de matri-lisina; inibidores da matriz de metaloproteinase; menogaril; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de estrutura helicoidal dupla não emparelhada; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; saporina do factor de crescimento de fibroblastos de mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; gonadotropina coriônica humana do anticorpo monoclonal; lípido A de monofosforilo + parede da célula sk de miobactério; mopidamol;

inibidor do gene de resistência a fármacos múltiplos; terapia à base do supressor 1 de tumores múltiplos; agentes anticâncer de mostarda; micaperoxido B; extracto da parede da célula micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas substituídas na posição N; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores do óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-benzilguanina; octreótido; ocicenona; oligo-nucleótidos; onapristona; ondasetron; oracina; indutor oral de citocina; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxauno-micina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoil-hizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polissulfato de pentosano e sódio; pentostatina; pentozole; perflubron; perfosfamida; álcool de perililo; fenazinomicina; fenilacetato; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor do activador de plasminogénio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfímero de sódio; porfiro-micina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteasoma; modulador imunitário à base de proteína A; inibidor da proteína cinase C; inibidores da proteína cinase C; microalgal; inibidores de tirosina fosfatase de proteína; inibidores de nucleósido fosforilase de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada e polioxiétileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inibidores de transferase da proteína de farnesilo de ras; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de rénio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; ro-hitucina; romurtide; roquini-mex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarcNU;

sarcofíto1 A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor 1 derivado de senescência; oligonucleótidos paralelos; inibidores da transdução do sinal; moduladores da transdução do sinal; proteína de ligação do antigénio de cadeia simples; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação a somatomedina; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; aspiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor das células diferenciadas; inibidores da divisão de células diferenciadas; estipiámidá; inibidores de estromelísina; sulfinosina; antagonista do péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosamino-glicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifen; tauromustina; tazaroteno; tecogalano de sódio; tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomide; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista do receptor de timopoietina; timotrinano; hormona de estimulação da tiróide; etil-etiopurpurina de estanho; tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor todopoderoso das células diferenciadas; inibidores de translação; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosteride; inibidores de tirosina cinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; factor inibidor do crescimento do seno urogenital; antagonistas do receptor de urocina; vapreotide; variolina B; terapia do gene de eritrócidos no sistema do vector; velaresol; veramina; verdins; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozole; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; e zinostatina estimalamer.

Os agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de um distúrbio que causa dependência incluem, mas

não se limitam a, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina e agonista de opiato, 3-fenoxipiridina ou um antagonista de serotonina.

Exemplos de agentes anti-ansiedade úteis incluem, mas não se limitam a, benzodiazepinas, tais como, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam e prazepam; agentes que não contêm benzodiazepina, tal como, buspirona; e tranquilizantes, tais como, barbitúricos.

Exemplos de agentes anti-diarreia úteis incluem, mas não se limitam a loperamida, difenoxilato com atropina, clonidina, octreótido e colestiramina.

O composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e o outro agente terapêutico, podem actuar de uma forma aditivada ou, num ambiente, sinergicamente. Num ambiente, o composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina é administrado normalmente com outro agente terapêutico; por exemplo, uma composição que compreende uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina, uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico, também pode ser administrado. Alternativamente, uma composição contendo uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e uma composição diferente, que compreende uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico, podem ser administradas concorrentemente. Noutro enquadramento, administra-se uma quantidade efectiva de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina antes da subsequente administração de uma quantidade efectiva de outro agente terapêutico. Neste enquadramento, o composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina é administrado enquanto outro agente terapêutico exerce o seu efeito terapêutico ou o outro agente terapêutico é administrado enquanto que o composto de

4-tetrazolil-4-fenilpiperidina exerce o seu efeito preventivo ou terapêutico para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia.

A composição da presente invenção prepara-se por um processo que compreende a mistura de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. A mistura faz-se utilizando processos conhecidos para misturar um composto (ou sal) e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Num enquadramento, a composição prepara-se de tal modo que o composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina está presente na composição numa quantidade efectiva.

4.42 Kits

A presente invenção engloba kits que podem simplificar a administração de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina a um animal. Um kit típico da presente invenção compreende uma forma de dosagem unitária de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina. Num enquadramento, a forma de dosagem unitária é uma embalagem, num enquadramento, uma embalagem esterilizada, contendo uma quantidade efectiva de um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. O kit pode ainda incluir um rótulo ou instruções impressas, que instruem sobre a utilização do composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia. O kit pode ainda compreender uma forma de dosagem unitária de outro agente terapêutico, por exemplo, um frasco contendo uma quantidade efectiva do outro agente terapêutico. Num enquadramento, o kit compreende uma embalagem contendo uma

quantidade efectiva do composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina e uma quantidade efectiva de outros agentes terapêuticos. Exemplos de outros agentes terapêuticos incluem, mas não se limitam, aos listados antes.

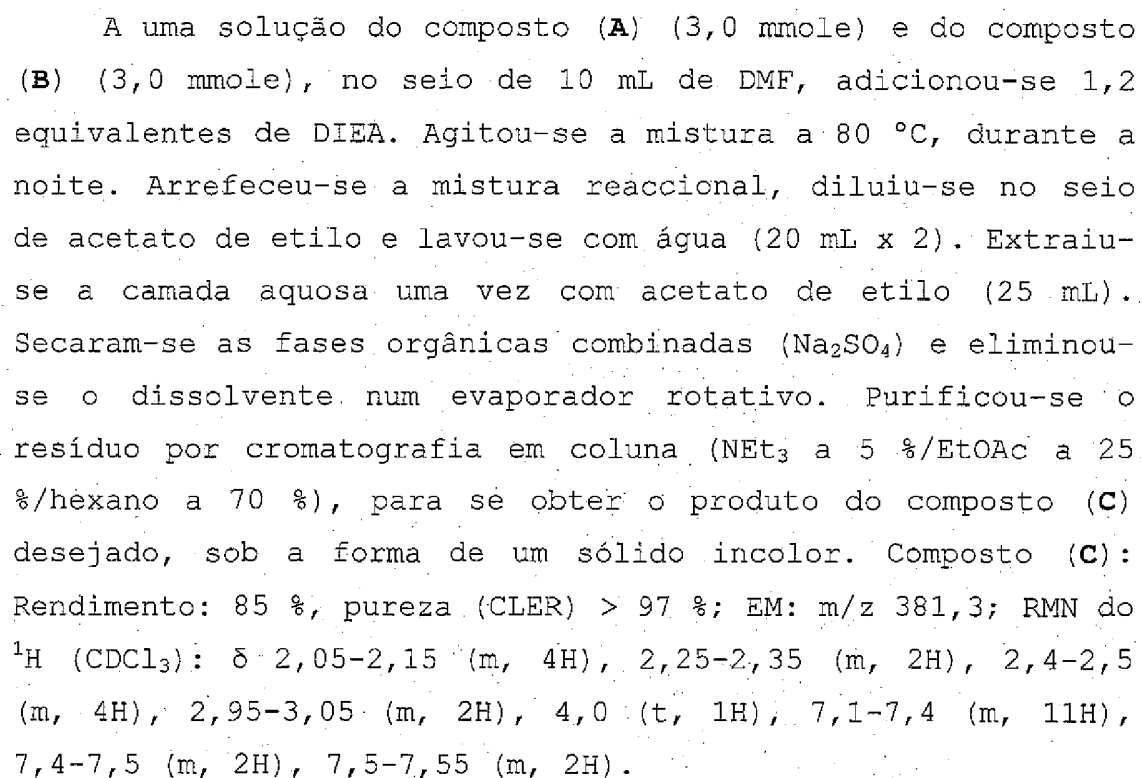
Os kits da presente invenção podem ainda compreender um dispositivo que é útil para a administração das formas de dosagem unitárias. Exemplos desses dispositivos incluem, mas não se limitam a, seringas, sacos, adesivos, sacos de pomadas e inaladores.

Os exemplos que se seguem foram construídos para ajudar a compreender a presente invenção e não devem obviamente ser construídos no sentido de limitarem especificamente a invenção aqui descrita e as reivindicações. Essas variações da presente invenção, incluindo a substituição de todos os equivalentes conhecidos agora ou desenvolvidos mais tarde, que estariam dentro do previsto pelos especialistas na matéria e alterações na formulação ou alterações menores no desenho experimental devem ser consideradas como caindo dentro do âmbito da presente invenção e aqui incorporadas.

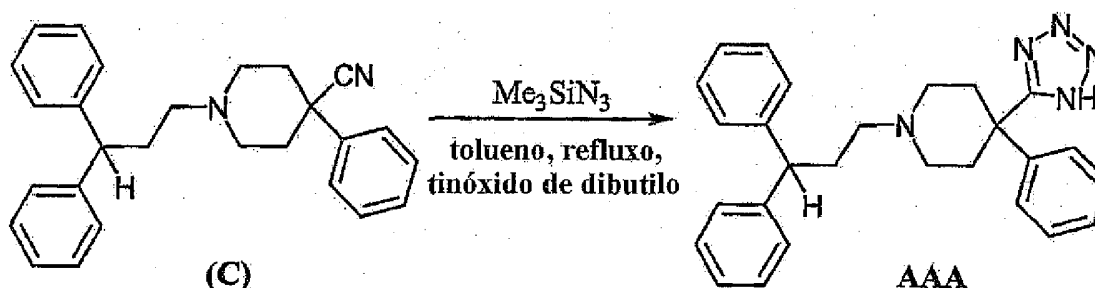
5. Exemplos

Os exemplos 1-7 relatam a síntese dos compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina da presente invenção.

5.1 Exemplo 1: Síntese do Composto AAA



Esquema 12

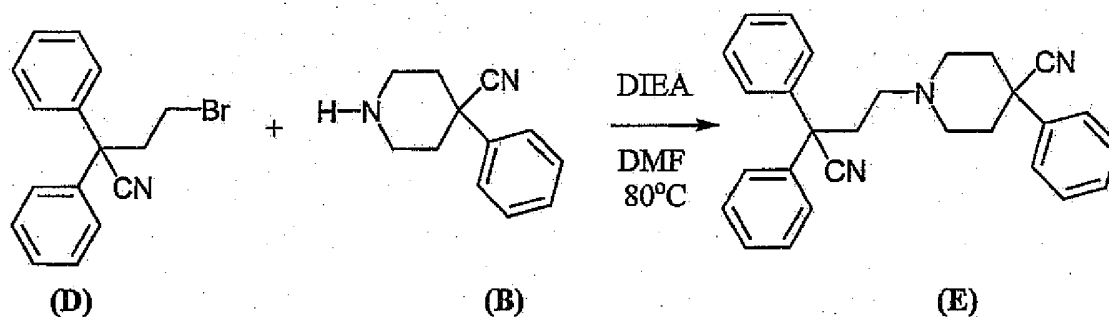


A uma solução do composto (**C**) (0,5 mmole), no seio de 10 mL de tolueno, adicionou-se 2 equivalentes de Me_3SiN_3 e 0,1

equivalentes de tinóxido de dibutilo. Agitou-se a mistura à temperatura de refluxo, em atmosfera de argon, durante 24 horas. A CL/EM indicou uma reacção completa. Evaporou-se o dissolvente *in vacuo*. Os materiais impuros foram dissolvidos no seio de CHCl_3 e carregados numa coluna, que foi carregada com 5 g de gel de sílica. A cromatografia sobre pressão foi realizada eluindo-se com Et_3N a 5 %, acetato de etilo a 25 % e hexano a 70 %, depois Et_3N a 10 %, EtOAc a 40 %, hexano a 50 %. Finalmente, eluiu-se com $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ a 2 %, metanol a 15 % e CH_2Cl_2 a 83 %. Isto originou o composto (**AAA**), sob a forma de um sólido. Composto (**AAA**): Rendimento: 30 %, pureza (CLER) > 97 %; EM: m/z 424,2; RMN do ^1H (MeOD): δ 2,3-2,5 (m, 4H), 2,8-3,1 (m, 6H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,9 (t, 1H), 7,1-7,3 (m, 15H).

5.2 Exemplo 2: Síntese do Composto ACY

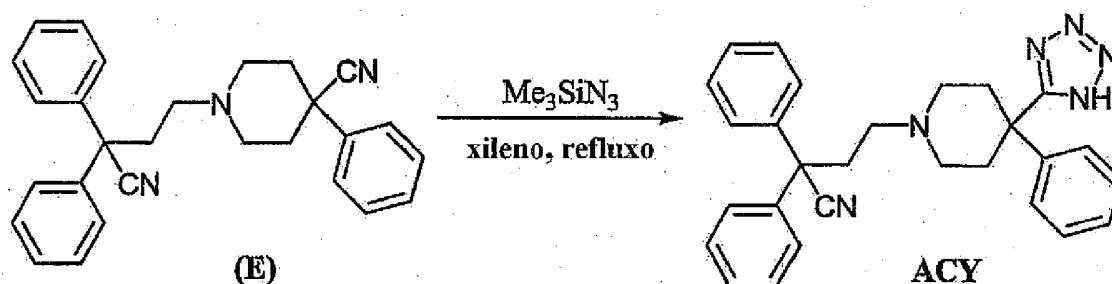
Esquema 13



A uma solução do composto (D) (3,0 mmole) e do composto (B) (3,0 mmole), no seio de 10 mL de DMF, adicionou-se 1,2 equivalentes de DIEA. Agitou-se a mistura a 80 °C, durante a noite. Arrefeceu-se a mistura reaccional, diluiu-se no seio de acetato de etilo e lavou-se com água (20 mL x 2). Extraiu-se a camada aquosa uma vez com acetato de etilo (25 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas (Na_2SO_4) e eliminou-se o dissolvente num evaporador rotativo. Purificou-se o

resíduo por cromatografia em coluna (NEt_3 a 5 %/ EtOAc a 25 %/ hexano a 70 %), para se obter o produto do composto (**E**) desejado, sob a forma de um sólido incolor. Composto (**E**): Rendimento: 80 %, pureza (CLER) > 97 %; EM: m/z 406,2; RMN do ^1H (CDCl_3): δ 2,0-2,1 (m, 4H), 2,5-2,7 (m, 6H), 2,9-3,0 (m, 2H), 7,3-7,5 (m, 15H).

Esquema 14

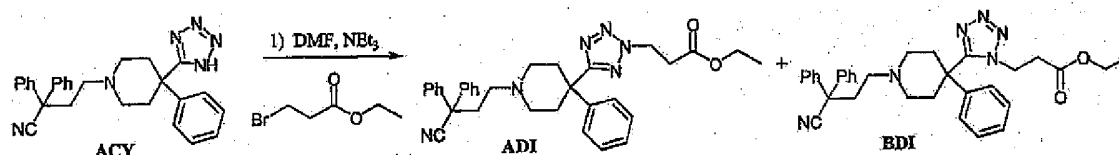


A uma solução do composto (**E**) (4,0 mmole), no seio de 15 mL de p-xileno, adicionou-se 1,1 equivalentes de Me_3SiN_3 . Agitou-se a mistura à temperatura de refluxo, em atmosfera de argon, durante 36 horas. Arrefeceu-se a mistura e verteu-se em 150 mL de NaOH 1 M. Adicionou-se éter de dietilo (150 mL) e deixou-se esta solução em agitação à temperatura ambiente, durante 1 hora. Separaram-se as camadas e extraiu-se a camada aquosa no seio de éter de dietilo (150 mL x 1). Acidificou-se a camada aquosa para pH 6,3 com ácido acético/acetato de amônio. Filtrou-se o sólido, lavou-se com água (100 mL) e triturou-se no seio de metanol frio, para se obter o produto, sob a forma de um sólido branco. A cromatografia sob pressão, a eluição com acetato de etilo e depois com acetato de etilo:metanol (70:30), originou o composto (**ACY**), sob a forma de um sólido branco. O composto (**ACY**) (5,0 g, 11,14 mmole) foi suspenso em metanol em ebulição (200 mL) com agitação. Adicionou-se ácido sulfâmico (1,08 g, 11,14 mmole) em água quente (5 mL), para formar uma solução clara. Deixou-se a solução arrefecer lentamente durante várias horas, depois

filtrou-se, para se obter o sal de sulfamato do composto (**ACY**) (4,46 g, 73 %), sob a forma de agulhas brancas. Composto (**ACY**) (sal de sulfamato), pureza > 97 % (CLER); EM: m/z 449,2; RMN do ^1H (DMSO- d_6): δ 2,25-2,4 (m, 2H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,7-2,85 (m, 4H), 3,1-3,25 (m, 2H), 3,3-3,4 (s largo, 2H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,4-7,5 (m, 8H).

5.3 Exemplo 3: Síntese dos Compostos ADI e BDI

Esquema 15

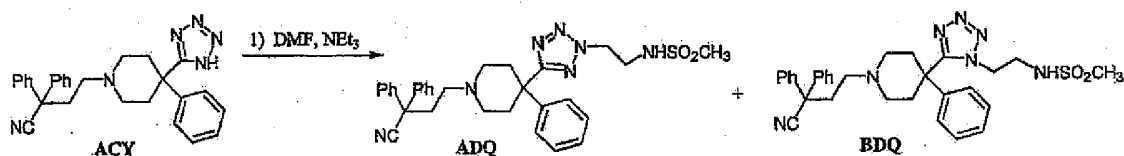


A uma solução do composto (**ACY**) (0,45 mmole), no seio de DMF anidro, adicionou-se trietilamina (0,54 mmole), seguido de um agente de alquilação ($\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$) (0,54 mmole). Agitou-se a mistura resultante a 80 °C, durante a noite. Depois da reacção estar completa, dividiu-se a mistura arrefecida entre éter e salmoura e separou-se a fase orgânica, secou-se (MgSO_4) e eliminou-se o dissolvente num evaporador rotativo, para se obter uma goma incolor até amarelo pálido. A trituração no seio de éter/hexanos ou éter/acetato de etilo (1:1, 10 mL) precipitou o composto (**ADI**), sob a forma de um sólido branco a partir do licor mãe: rendimento: 24 %; pureza (CLER) >97 %; EM: m/z 549,3 ($M + 1$); RMN do ^1H (DMSO- d_6): δ 2,2-2,6 (m, 6H), 2,7-2,9 (m, 4H), 3,05 (t, 3H), 3,2-3,4 (m, 4H), 3,95 (q, 2H), 4,9 (t, 2H), 7,1-8,1 (m, 17H).

O licor mãe contém o composto (**ADI**) e o composto (**BDI**), que foram separados utilizando processos de separação convencionais.

5.4 Exemplo 4: Síntese dos Compostos **ADQ** e **BDQ**

Esquema 16

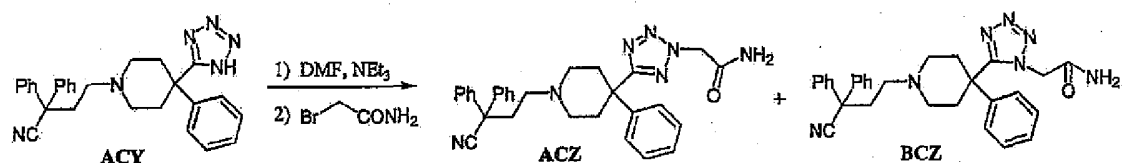


A uma solução do composto (**ACY**) (0,45 mmole), no seio de DMF anidro, adicionou-se trietilamina (0,54 mmole), seguida de um agente de alquilação ($\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$) (0,54 mmole). Agitou-se a mistura resultante a 80 °C, durante a noite. Depois da reacção estar completa, dividiu-se a mistura arrefecida entre éter e salmoura e separou-se a fase orgânica, secou-se (MgSO_4) e eliminou-se o dissolvente num evaporador rotativo, para se obter uma goma incolor até amarelo pálido. A trituração no seio de éter/hexanos ou éter/acetato de etilo (1:1, 10 mL) precipitou o composto (**ADQ**), sob a forma de um sólido branco a partir do licor mãe: rendimento: 59 %; pureza (CLER) > 97 %; EM: m/z 570,2 ($M + 1$); RMN do ^1H (CD_3OD): δ 2,1-2,3 (m, 6H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,75 (s, 3H) 2,85 (d, 4H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,15-7,2 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 6H), 7,38-7,45 (m, 8H).

O licor mãe contém o composto (**ADQ**) e o composto (**BDQ**), que foram separados utilizando processos de separação convencionais.

5.5 Exemplo 5: Síntese dos Compostos **ACZ** e **BCZ**

Esquema 17

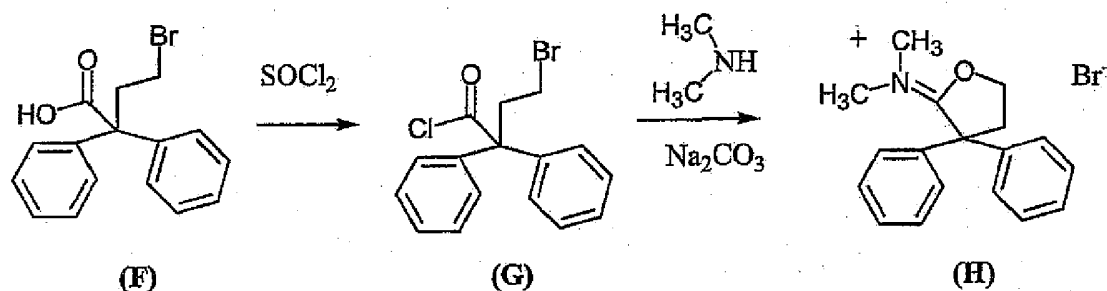


A uma solução do composto (**ACY**) (0,45 mmole), no seio de DMF anidro, adicionou-se trietilamina (0,54 mmole), seguida de 2-bromoacetamida (0,27 mmole). Aqueceu-se a mistura resultante a 80 °C, durante a noite. Depois da reacção estar completa, dividiu-se a mistura arrefecida entre éter e salmoura e separou-se a fase orgânica, secou-se (MgSO_4) e eliminou-se o dissolvente num evaporador rotativo, para se obter uma goma amarela clara. A cromatografia sob pressão (SiO_2 , éter:metanol:hidróxido de amónio (1000:4:1)) originou o composto (**ACZ**), sob a forma de um sólido branco. (Rendimento de 48 %). Composto (**ACZ**): pureza > 97 % (CLER); EM: m/z 506,2 ($M + 1$); RMN do ^1H (DMSO-d_6): δ 1,8 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,6-2,8 (m, 6H), 5,35 (s, 2H), 7,0-7,5 (m, 16H), 7,7 (m, 1H).

Uma posterior cromatografia providenciou o composto (**BCZ**).

5.6 Exemplo 6: Síntese do Composto AFD

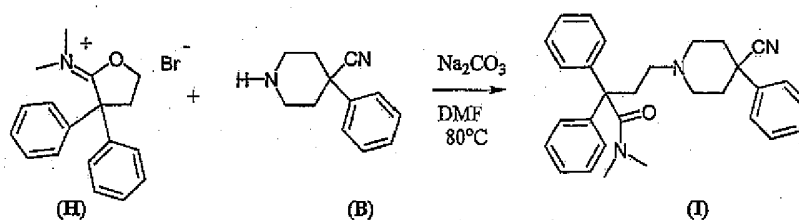
Esquema 18



Fez-se uma suspensão de ácido 4-bromo-2,2-difenilbutírico (composto (F)), 23 g, 72 mmole), no seio de 150 mL de clorofórmio e adicionou-se, gota a gota, 20 mL de cloreto de tionilo (270 mmole). Depois da adição do cloreto de tionilo, adicionou-se 0,2 mL de dimetilformamida e aqueceu-se a solução resultante à temperatura de refluxo, durante 4 horas. Concentrou-se então a mistura reaccional a pressão reduzida, para se obter o clorito do ácido 4-bromo-2,2-difenilbutírico (composto (G)), sob a forma de um óleo amarelo claro, que foi utilizado na etapa seguinte sem mais purificação.

A 100 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 , adicionou-se 50 mL de uma solução de dimetilamina 2 M, no seio de tetra-hidrofurano. Arrefeceu-se a solução resultante para 0 °C e dissolveu-se uma solução do composto (G), preparada como se descreveu antes, no seio de 100 mL de tolueno, adicionado, gota a gota. Agitou-se a solução resultante durante 12 horas. Separaram-se as camadas orgânicas e aquosas da mistura reaccional e extraiu-se a camada aquosa com 30 mL de tolueno e depois extraiu-se 3 vezes com 100 mL de clorofórmio e combinaram-se as fases orgânicas. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com água (30 mL), secaram-se (K_2CO_3) e eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida, para se obter um resíduo que cristalizou no seio de metil-isobutil-cetona, para se obter 12 g (rendimento de 53 %) de brometo de dimetil(tetra-hidro-3,3-difenil-2-furilideno)amónio (composto (H)).

Esquema19



A uma solução do composto (**H**) (3,0 mmole) e do composto (**B**) (3,0 mmole), no seio de 10 mL de DMF, adicionou-se 3 equivalentes de Na_2CO_3 . Agitou-se a mistura a 80 °C, durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional, diluiu-se no seio de acetato de etilo e lavou-se com água (20 mL x 2). Extraiu-se a camada aquosa uma vez com acetato de etilo (25 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas (Na_2SO_4) e eliminou-se o dissolvente num evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (NEt_3 a 5 %/ EtOAc a 25 %/ hexano a 70 %), para se obter o produto do composto (**I**), sob a forma de cristais incolores: (rendimento: 81 %); pureza (CLER): > 97 %; EM: m/z 452,2; RMN do ^1H (CDCl_3): δ 2,0-2,1 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 2,3-2,4 (m, 5H), 2,4-2,5 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (s largo, 3H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,3-7,5 (m, 12H).

Esquema 20

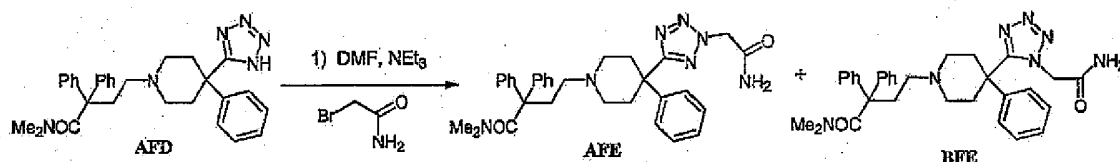


A uma solução do composto (**I**) (0,5 mmole), no seio de 10 mL de tolueno, adicionou-se 2 equivalentes de Me_3SiN_3 e 0,1 equivalentes de tinóxido de dibutilo. Agitou-se a mistura à temperatura de refluxo, em atmosfera de argón, durante 24 horas. A CL/EM indicou uma reacção completa. Evaporou-se o dissolvente a pressão reduzida. Os materiais impuros foram dissolvidos no seio de CHCl_3 e carregados numa coluna, que foi carregada com 5 g de gel de sílica. A cromatografia sob pressão foi realizada eluindo-se com Et_3N a 5 %, acetato de etilo a 25 % e hexano a 70 %, depois Et_3N a 10 %, EtOAc a 40

%, hexano a 50 % e, finalmente, eluiu-se com $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ a 2 %, metanol a 15 % e CH_2Cl_2 a 83 %. Isto originou o composto (**AFD**), sob a forma de um sólido (rendimento: 35 %); pureza >97 % (CLER); EM: m/z 495,2; RMN do ^1H (DMSO-d_6): δ 2,2 (s largo, 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 (s largo, 3H), 3,3-3,4 (s largo, 3H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,3-7,4 (m, 4H), 7,4-7,5 (m, 8H).

5.7 Exemplo 7: Síntese dos Compostos AFE e BFE

Esquema 21

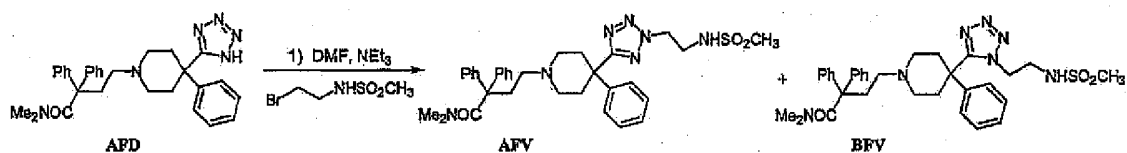


A uma solução do composto (**AFD**) (0,40 mmole), no seio de DMF anidro, adicionou-se trietilamina (0,45 mmole), seguido do agente de alquilação $\text{Br}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (0,45 mmole). Agitou-se a mistura resultante a 80 °C, durante a noite. Depois da reacção estar completa, verteu-se a mistura arrefecida em NaOH 1 M (150 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 100 mL). Secaram-se os extractos orgânicos (MgSO_4) e evaporou-se o dissolvente num evaporador rotativo, para se obter uma goma. A cromatografia rápida do resíduo (SiO_2 , éter:metanol:hidróxido de amónio (200:10:1)) originou o composto (**AFE**), sob a forma de uma goma incolor: (rendimento 69 %); pureza > 97 % (CLER); EM: m/z 552,3 ($M + 1$); RMN do ^1H (DMSO-d_6): δ 2,2-2,3 (s largo, 3H), 2,35-3,0 (m, 11H), 3,3-3,4 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 7,15-7,5 (m, 16H), 7,8 (s largo, 1H).

Uma cromatografia posterior originou o composto (**BFE**).

5.8 Exemplo 8: Síntese dos Compostos AFV e BFV

Esquema 22



A uma solução do composto (AFD) (0,40 mmole), no seio de DMF anidro, adicionou-se trietilamina (0,45 mmole), seguida de um agente de alquilação Br(CH₂)₂NHSO₂CH₃ (0,45 mmole). Agitou-se a mistura resultante a 80 °C, durante a noite. Depois da reacção estar completa, verteu-se a mistura arrefecida em NaOH 1 M (150 mL) e extraiu-se no seio de acetato de etilo (2 x 100 mL). Secaram-se os extractos orgânicos (MgSO₄) e evaporou-se o dissolvente num evaporador rotativo, para se obter uma goma. A cromatografia rápida do resíduo (SiO₂, éter:metanol:hidróxido de amónio (200:10:1)) originou o composto (AFV), sob a forma de uma goma incolor: (rendimento: 26 %); pureza > 97 % (CLER); EM: m/z 616,3 (M + 1); RMN do ¹H (DMSO-d₆): δ 2,1-2,2 (s largo, 3H), 2,3-2,4 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,9-2,10 (s largo, 3H), 3,3-3,4 (m, 6H), 3,5 (m, 3H), 4,65 (m, 2H), 7,15-7,5 (m, 16H).

Uma cromatografia posterior originou o composto (BFV).

5.9 Exemplo 22: Ensaios de Afinidade de Ligação do Receptor μ - e SRO-1

O exemplo que se segue vai demonstrar que os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina se ligam aos receptores de μ - ou SRO-1 e, de acordo com isto, são úteis para o tratamento ou a prevenção de dor ou de diarreia.

5.9.1 Materiais e Processos

Preparação da Membrana do Receptor de SRO-1

Todos os reagentes obtiveram-se na Sigma (St. Louis, Mo.), a menos que se indique outra fonte. As membranas das células recombinantes de HEK-293 que expressam um receptor semelhante ao receptor de opióide humano (SRO-1) (Perkin Elmer, Boston, MA) são preparadas fazendo a lise das células em tampão hipotônico arrefecido com gelo (MgCl_2 2,5 mM, HEPES 50 mM, a pH 7,4) (10 mL/prato de 10 cm), seguido da homogeneização com um moinho de tecido/pilão de teflon. Recolhem-se as membranas por centrifugação a 30.000 x g, durante 15 minutos, a 4 °C e faz-se uma nova suspensão do aglomerado em tampão hipotônico até a uma concentração final de 1-3 mg/mL. Determinam-se as concentrações da proteína utilizando o reagente de ensaio da proteína da BioRad (Hercules, CA) com albumina de soro bovino como padrão. As alíquotas das membranas do receptor SRO-1 são armazenadas a -80 °C.

Processos de Ensaio de Ligação do Receptor de μ - e SRO-1

Os ensaios de ligação do radioligando deslocado a dose para os receptores de SRO-1 e μ - receptores, utilizam ^3H -nociceptina 0,1 nM ou ^3H -diprenorfina 0,2 nM (NEN, Boston, MA), respectivamente, com 5-20 mg de proteína da membrana/microtubo, num volume final de 500 mL de tampão de ligação (MgCl_2 2,5 mM, EDTA 1 mM, DMSO a 5 %, HEPES 50 mM, a pH 7,4). Realizaram-se as reacções na ausência ou na presença de concentrações crescentes de nociceptina não marcada (American Peptide Company, Sunnyvale, CA) ou naloxona, para SRO-1 e μ -, respectivamente. Todas as reacções foram realizadas em placas de polipropileno com 96 microtubos fundos, durante 1-2 horas, à temperatura ambiente. As reacções de ligação terminam por uma filtração rápida em

placas de filtro Unifilter GF/C de 96 microtubos (Packard, Meriden, CT), pré-embebidas em polietilenimina a 0,5 %, utilizando um dispositivo de colheita de tecido de 96 microtubos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido da realização de três lavagens de filtração com 500 µL de tampão de ligação arrefecido com gelo. Em seguida, secaram-se as placas do filtro a 50 °C, durante 2-3 horas. Adicionou-se um cocktail de cintilação BetaScint (Wallac, Turku, Finlândia) (50 µL/microtubo) e fez-se a contagem das placas utilizando um Top-Count da Packard, durante 1 min/microtubos. Os dados são analisados utilizando as funções de ajustamento da curva de comparação num determinado sítio, em GraphPad PRISM v. 3.0 (San Diego, CA).

5.9.2 Dados de Ligação do Receptor μ

Geralmente, quanto mais baixo for o valor de K_i , mais efectivos são os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina no tratamento ou na prevenção da dor ou da diarreia. Normalmente, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão um K_i (nM) de cerca de 300 ou menos, para a ligação aos receptores de opióides μ . Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão um K_i (nM) de cerca de 100 ou menos. Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina da presente invenção terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão um K_i (nM) de cerca de 1 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão um K_i (nM) de cerca de 0,1 ou menos. O composto AFD, um composto de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina ilustrativo, tem um K_i (nM) de 3,2 para a ligação aos receptores de opióides μ .

5.9.3 Dados de Ligação do Receptor de SRO-1

Geralmente, quanto mais baixo for o valor de K_i , mais efectivos são os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina no tratamento ou na prevenção da dor ou da diarreia. Normalmente, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10.000 ou menos, para os receptores de SRO-1. Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão um K_i (nM) de cerca de 2.000 ou menos. Noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão um K_i (nM) de cerca de 1.000 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão um K_i (nM) de cerca de 100 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos.

5.10 Exemplo 23: Actividade Funcional γ S do Receptor de opióide μ e SRO-1

O exemplo que segue irá demonstrar que os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina estimulam a função do receptor de μ - ou SRO-1 e, de acordo com isto, são úteis para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia.

5.10.1 Materiais e Processos

Os ensaios funcionais com [35 S]GTyS são conduzidos utilizando membranas do receptor de SRO-1 ou μ - recentemente descongeladas, conforme apropriado. As reacções do ensaio preparam-se adicionando sequencialmente os seguintes reagentes ao tampão de ligação (NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, HEPES 20 mM, a pH 7,4) em gelo (concentrações finais indicadas): proteína da membrana (0,066 mg/mL para o receptor de SRO-1 e 0,026 mg/mL para o receptor de μ -), saponina (10 mg/mL), GDP (3 mM) e [35 S]GTyS (0,20 nM; NEN). A solução da

membrana preparada (190 μ L/microtubo) é transferida para placas de polipropileno com 96 microtubos contendo 10 μ L de soluções de stock 20x concentradas da nociceptina agonista, preparada no seio de dimetil-sulfóxido ("DMSO"). Incubaram-se as placas durante 30 minutos, à temperatura ambiente com agitação. As reacções terminam por filtração rápida em placas de filtração Unifilter GF/B com 96 microtubos (Packard, Meriden, CT), utilizando um dispositivo de recolha de tecido de 96 microtubos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido de três lavagens de filtração com 200 μ L de tampão de ligação arrefecido com gelo (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, a pH 7,4). As placas dos filtros foram em seguida secas a 50 °C, durante 2-3 horas. Adicionou-se um cocktail de cintilação BetaScint (Wallac, Turku, Finlândia) (50 μ L/microtubo) e fez-se a contagem das placas utilizando um Top-Count da Packard, durante 1 min/microtubos. Os dados são analisados utilizando as funções de ajustamento da curva sigmoidal de dose-resposta, em GraphPad PRISM v. 3.0 (San Diego, CA).

5.10.2 Dados da Função do Receptor de μ

CE_{50} de μ -GTP é a concentração de um composto que providencia 50 % da resposta máxima para o composto no receptor μ . Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina normalmente têm uma CE_{50} de μ -GTP (nM) de cerca de 5.000 ou menos, estimulam a função do receptor μ -opióide. Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma CE_{50} de μ -GTP (nM) de cerca de 1.000 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma CE_{50} de μ -GTP (nM) de cerca de 100 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma CE_{50} de μ -GTP (nM) de cerca de 10 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os

compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma CE_{50} de μ -GTP (nM) de cerca de 0,1 ou menos.

A percentagem de E_{max} de μ -GTP é o efeito máximo provocado por um composto relativamente ao efeito provocado por [D-Ala2, N-metil-Fen4, Gli-015]-encefalina ("DAMGO"), um agonista do padrão μ -. Geralmente, o valor de E_{max} (%) de μ -GTP mede a eficácia de um composto para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia. Normalmente, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma E_{max} (%) de μ -GTP maior do que 50 %. Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma E_{max} (%) de μ -GTP maior do que 75 %. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma E_{max} (%) de μ -GTP maior do que 88 %. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma E_{max} (%) de μ -GTP maior do que 100 %.

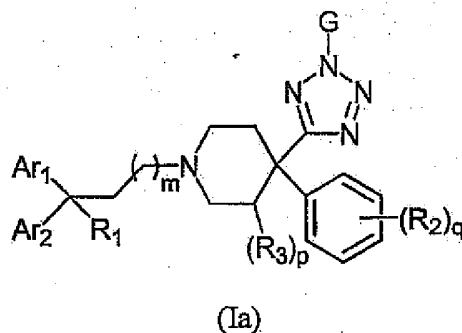
5.10.3 Dados da Função do Receptor de SRO-1

A CE_{50} de SRO-1-GTP é a concentração de um composto que providencia 50 % da resposta máxima para o composto no receptor SRO-1. Os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina normalmente têm uma CE_{50} de SRO-1 (nM) de cerca de 10.000 ou menos, estimulam a função do receptor SRO-1-opiíide. Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma CE_{50} de SRO-1-GTP (nM) de cerca de 1.000 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma CE_{50} de SRO-1-GTP (nM) de cerca de 100 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma CE_{50} de SRO-1-GTP (nM) de cerca de 50 ou menos. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma CE_{50} de SRO-1-GTP (nM) de cerca de 10 ou menos.

A percentagem de Emax de SRO-1-GTP é o efeito máximo provocado por um composto relativamente ao efeito provocado por nociceptina, um padrão de agonista de SRO-1. Geralmente, o valor de Emax (%) de SRO-1-GTP mede a eficácia de um composto para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia. Normalmente, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma Emax (%) de SRO-1-GTP maior do que 50 %. Num enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma Emax (%) de SRO-1-GTP maior do que 75 %. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma Emax (%) de SRO-1-GTP maior do que 88 %. Ainda noutro enquadramento, os compostos de 4-tetrazolil-4-fenilpiperidina terão uma Emax (%) de SRO-1-GTP maior do que 100 %.

Os itens que se seguem podem ajudar à compreensão da presente invenção:

1. Composto de fórmula geral (Ia):



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

o símbolo Ar_1 representa um grupo -cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído

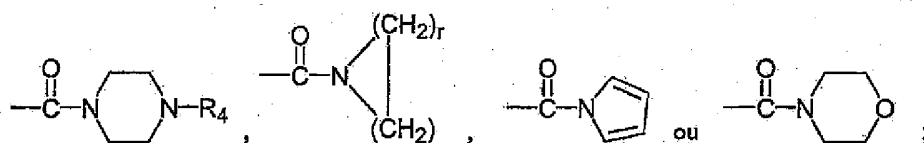
ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo Ar_2 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo G representa átomos de -H, grupos de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$, $-L-(CH_2)_nR_5$, $-(alcileno\ C_1-C_5)CO_2R_4$ ou $-(alcileno\ C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representar um grupo $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representar átomos de H, grupos $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-alquilo\ C_1-C_4$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(O)N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ ou grupos de fórmula geral



os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos $-alquilo\ C_1-C_3$, $-O(alquilo\ C_1-C_3)$, $-NH(alquilo\ C_1-C_3)$ ou $-N-(alquilo\ C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representa átomos de H, grupos $-alquilo\ C_1-C_{10}$, $-CH_2O(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CH_2N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH(alquilo\ C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representa $-NH_2$, $-NHCO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $C(O)N-(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-SO_2N-(alquilo\ C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, $-ciclo(alquilo\ C_3-C_8)$, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído

ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo m representa um número inteiro de 0 a 4;

o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 4;

o símbolo p representa 0 ou 1;

o símbolo q representa um número inteiro de 0 a 3; e

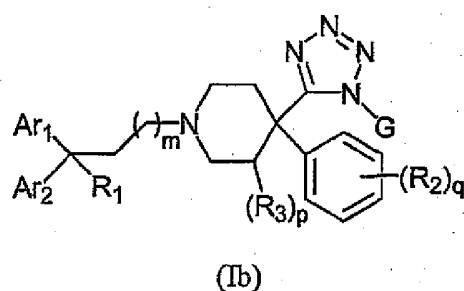
o símbolo r representa um número inteiro de 1 a 6.

2. Composto, de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que os símbolos Ar_1 e Ar_2 representam grupos fenilo.
3. Composto de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o símbolo $m = 1$ e o símbolo $G =$ átomo de H.
4. Composto de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o símbolo R_1 representa um grupo $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$.
5. Composto de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que R_1 representa $-CN$.
6. Composto de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o símbolo $p = 0$ e o símbolo $q = 0$.
7. Composto ou um sal do composto, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com os itens 1 ou 2, em que o símbolo G representar um grupo de fórmula $-(CH_2)_2NHSO_2H$.
8. Composto de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que G representar -

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ ou $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$).

9. Composto de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que G representa $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.
10. Composto de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que G representa $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.
11. Composto de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que p representa 1.
12. Composição, que contém uma quantidade efectiva de um composto ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 1, e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
13. Composição, de acordo com o item 12, que compreende ainda um analgésico opióide.
14. Composição, de acordo com o item 12, que compreende ainda um analgésico não opióide.
15. Composição, de acordo com o item 12, que compreende ainda um agente anti-emético.
16. Processo para o tratamento da dor num animal, em que se administrar uma quantidade efectiva de um composto de acordo com o item 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, a um animal que dele necessite.

17. Processo de acordo com o item 16, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico opióide.
18. Processo de acordo com o item 16, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico não opióide.
19. Processo de acordo com o item 16, em compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um agente anti-emético.
20. Processo para estimular a função do receptor de opióide numa célula, que compreende o contacto de uma célula capaz de expressar um receptor de opióide com uma quantidade efectiva de um composto de acordo com o item 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
21. Composto de fórmula (Ib):



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

o símbolo Ar_1 representa um grupo -cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído

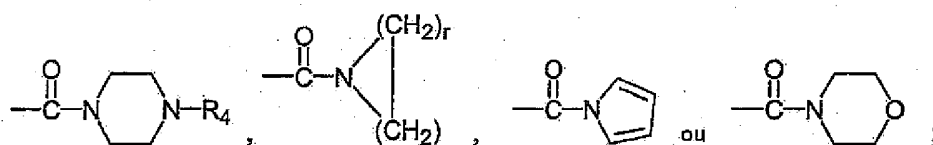
ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo Ar_2 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo G representa átomos de -H, grupos de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$, $-L-(CH_2)_nR_5$, $-(alcileno\ C_1-C_5)CO_2R_4$ ou $-(alcileno\ C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representa um grupo $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representa átomos de H, grupos $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-alquilo\ C_1-C_4$, $-C(O)NH-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(O)N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ ou grupos de fórmula geral



os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos $-alquilo\ C_1-C_3$, $-O(alquilo\ C_1-C_3)$, $-NH(alquilo\ C_1-C_3)$ ou $-N-(alquilo\ C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representa átomos de H, grupos $-alquilo\ C_1-C_{10}$, $-CH_2O(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CH_2N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH-(alquilo\ C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representa $-NH_2$, $-NHSO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $C(O)N-(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-SO_2N-(alquilo\ C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, ciclo($alquilo\ C_3-C_8$), fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído ou

substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo m representa um número inteiro de 0 a 4;

o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 4;

o símbolo p representa 0 ou 1;

o símbolo q representa um número inteiro de 0 a 3; e

o símbolo r representa um número inteiro entre 1 e 6.

22. Composto, de acordo com o item 21, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que os símbolos Ar_1 e Ar_2 representam grupos fenilo.

23. Composto de acordo com o item 21, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que símbolo $m = 1$ e o símbolo $G =$ átomo de H.

24. Composto de acordo com o item 21, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o símbolo R_1 representa um grupo $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, ou $-C(O)N-(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$.

25. Composto de acordo com o item 21, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que R_1 representa $-CN$.

26. Composto de acordo com o item 21, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o símbolo $p = 0$ e o símbolo $q = 0$.

27. Composto de acordo com o item 21 ou um sal do composto, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que o símbolo G representa um grupo de fórmula $-(CH_2)_2NHSO_2H$.

28. Composto de acordo com o item 21, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que G representa $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ ou $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N-}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$.
29. Composto de acordo com o item 21, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que G representa $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.
30. Composto de acordo com o item 21, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que G representa $-(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.
31. Composto de acordo com o item 1, ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que p representa 1.
32. Composição, caracterizada pelo facto de conter uma quantidade efectiva de um composto ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 21, e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.
33. Composição, de acordo com o item 32, que compreende um analgésico opióide.
34. Composição, de acordo com o item 32, que compreende um analgésico não opióide.
35. Composição, de acordo com o item 32, que compreende um agente anti-emético.
36. Processo para o tratamento da dor num animal, em que se administra uma quantidade efectiva de um composto de

acordo com o item 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, a um animal que dele necessite.

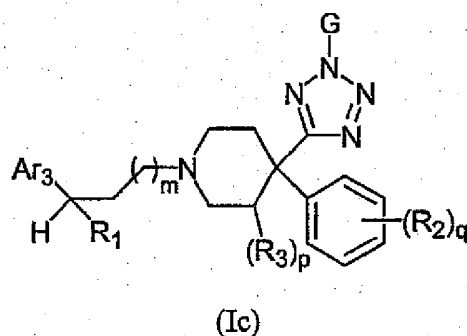
37. Processo de acordo com o item 36, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico opióide.

38. Processo de acordo com o item 36, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico não opióide.

39. Processo de acordo com o item 36, em que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um agente anti-hemético.

40. Processo para estimular a função do receptor de opióide numa célula, que compreende o contacto de uma célula capaz de expressar um receptor de opióide com uma quantidade efectiva de um composto de acordo com o item 21 ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

41. Composto de fórmula (Ic):



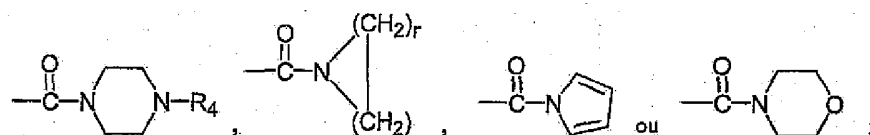
ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

o símbolo Ar_3 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo G representa átomos de -H, grupos de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$, $-L-(CH_2)_nR_5$, $-(alquile-no\ C_1-C_5)COOR_4$ ou $-(alcileno\ C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representa um grupo $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representa átomos de H, grupos $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-alquilo\ C_1-C_4$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(O)N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ ou grupos de fórmula geral



os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos $-alquilo\ C_1-C_3$, $-O(alquilo\ C_1-C_3)$, $-NH(alquilo\ C_1-C_3)$ ou $-N-(alquilo\ C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representa átomos de H, grupos $-alquilo\ C_1-C_{10}$, $-CH_2O(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CH_2N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH(alquilo\ C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representa $-NH_2$, $-NHSO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $C(O)N-(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-SO_2N-(alquilo\ C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, $-ciclo(alquilo\ C_3-C_8)$, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo m representa um número inteiro de 0 a 4;

o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 4;

o símbolo p representa 0 ou 1;

o símbolo q representa um número inteiro de 0 a 3; e

o símbolo r representa um número inteiro entre 1 e 6.

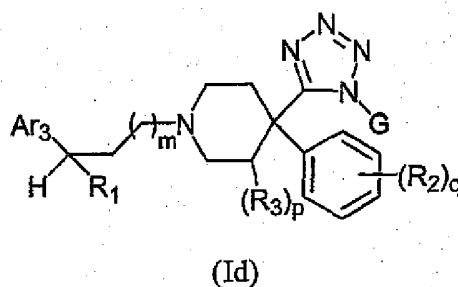
42. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que Ar_3 representa um grupo fenilo.
43. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que $m = 1$ e $G = H$.
44. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que R^1 representa $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)$ (alquilo C_1-C_4).
45. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que R^1 representa $-CN$.
46. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que R^1 representa $p = 0$ e $q = 0$.
47. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que $G = -(CH_2)_2NHSO_2H$.
48. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que $G = -CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-CH_2C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)$ (alquilo C_1-C_4).
49. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que $G = -(CH_2)_2C(O)OCH_2CH_3$.

50. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que $G = -(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.
51. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 41, em que $p = 1$.
52. Composição caracterizada pelo facto de compreender uma quantidade efectiva de um composto ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com o item 41 e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
53. Composição de acordo com o item 52, que contém ainda um analgésico opióide.
54. Composição de acordo com o item 52, que contém ainda um analgésico não opióide.
55. Composição de acordo com o item 52, que contém ainda um agente anti-hemético.
56. Processo para o tratamento da dor num animal, em que se administra, ao animal que dela necessite, uma quantidade efectiva de um composto ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com o item 41.
57. Processo de acordo com o item 56, em que compreender ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico opióide.
58. Processo de acordo com o item 56, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico não opióide.

59. Processo de acordo com o item 56, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um agente anti-hemético.

60. Processo para estimular a função de receptores de opióides numa célula, que compreende o contacto de uma célula capaz de expressar um receptor de opióide com uma quantidade efectiva de um composto ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com o item 41.

61. Composto de fórmula (Id):



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

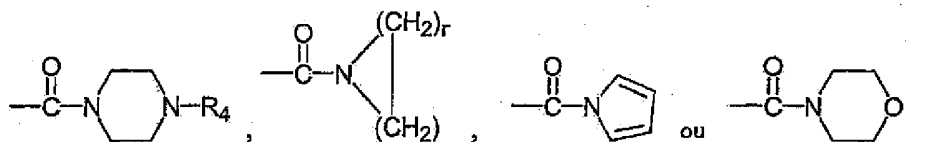
o símbolo Ar_3 representa um grupo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo G representa átomos de $-H$, grupos de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCOOR_4$, $-L-(CH_2)_nR_5$, $-(\text{alcileno } C_1-C_5)COOR_4$ ou $-(\text{alcileno } C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representa um grupo $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representa átomos de H , grupos $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-\text{alquilo } C_1-C_4$, $-C(O)NH(\text{al-})$

quilo C_1-C_4), $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ ou grupos de fórmula geral



os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos -alquilo C_1-C_3 , $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$ ou $-N-(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representa átomos de H, grupos -alquilo C_1-C_{10} , $-CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH-(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representa $-NH\text{SO}_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-\text{SO}_2NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $C(O)N-(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-\text{SO}_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-\text{SO}_2N-(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, -cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo com 5 a 7 átomos no núcleo, sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo m representar um número inteiro de 0 a 4;

o símbolo n representar um número inteiro de 1 a 4;

o símbolo p representar 0 ou 1;

o símbolo q representar um número inteiro de 0 a 3; e

o símbolo r representar um número inteiro entre 1 e 6.

62. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que Ar_3 representa um grupo fenilo.

63. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que $m = 1$ e $G = H$.
64. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que R^1 representa $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$.
65. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que R^1 representa $-CN$.
66. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que R^1 representa $p = 0$ e $q = 0$.
67. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que $G = -(CH_2)_2NHSO_2H$.
68. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que $G = -CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-CH_2C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$.
69. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que $G = -(CH_2)_2C(O)OCH_2CH_3$.
70. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que $G = -(CH_2)_4C(O)OCH_2CH_3$.

71. Composto ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com o item 61, em que $p = 1$.
72. Composição que compreende uma quantidade efectiva de um composto ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com o item 61 e um veículo ou excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
73. Composição de acordo com o item 72, que contém ainda um analgésico opióide.
74. Composição de acordo com o item 72, que contém ainda um analgésico não opióide.
75. Composição de acordo com o item 72, que contém ainda um agente anti-hemético.
76. Processo para o tratamento da dor num animal, em que se administrar, ao animal que dela necessite, uma quantidade efectiva de um composto ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com o item 61.
77. Processo de acordo com o item 76, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico opióide.
78. Processo de acordo com o item 76, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico não opióide.
79. Processo de acordo com o item 76, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um agente anti-hemético.

80. Processo para estimular a função de receptores de opióides numa célula que compreende o contacto de uma célula capaz de expressar um receptor de opióide com uma quantidade efectiva de um composto ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico de acordo com o item 71.
81. Processo de acordo com uma qualquer dos itens 20, 40, 60 ou 80, em que o receptor é um receptor κ de opióide.
82. Processo de acordo com uma qualquer dos itens 20, 40, 60 ou 80, em que o receptor é um receptor μ de opióide.
83. Processo de acordo com uma qualquer dos itens 20, 40, 60 ou 80, em que o receptor é um receptor δ de opióide.
84. Processo de acordo com uma qualquer dos itens 20, 40, 60 ou 80, em que o receptor é um receptor de ORL-1.
85. Processo para preparar uma composição, que compreende a mistura de um composto de acordo com os itens 1, 21, 41 ou 61 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo ou excipiente aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.
86. Kit, que compreende uma embalagem contendo a composição de acordo com o item 1.
87. Kit, que compreende embalagem contendo a composição de acordo com o item 21.
88. Kit, que compreender uma embalagem contendo a composição de acordo com o item 41.

89. Kit, que compreende uma embalagem contendo a composição de acordo com o item 61.
90. Composição de acordo com o item 12, que compreende um agente anti-diarreico.
91. Composição de acordo com o item 32, que compreende um agente anti-diarreico.
92. Composição de acordo com o item 52, que compreende um agente anti-diarreico.
93. Composição de acordo com o item 72, que compreende um agente anti-diarreico.
94. Processo para tratar diarreia num animal, que compreende a administração, ao animal que dela necessite, de uma quantidade efectiva de um composto de acordo com o item 1 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
95. Processo de acordo com o item 94, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico opióide.
96. Processo de acordo com o item 94, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico não opióide.
97. Processo de acordo com o item 94, em que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um agente anti-hemético.

98. Processo para tratar diarreia num animal, que compreende a administração, ao animal que dela necessite, de uma quantidade efectiva de um composto de acordo com o item 21 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
99. Processo de acordo com o item 98, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico opióide.
100. Processo de acordo com o item 98, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico não opióide.
101. Processo de acordo com o item 98, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um agente anti-hemético.
102. Processo para tratar diarreia num animal, que compreende a administração, ao animal que dela necessite, de uma quantidade efectiva de um composto de acordo com o item 41 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
103. Processo de acordo com o item 102, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico opióide.
104. Processo de acordo com o item 102, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico não opióide.
105. Processo de acordo com o item 102, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um agente anti-hemético.

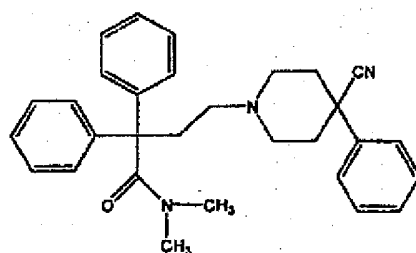
106. Processo para tratar diarreia num animal, que compreende a administração, ao animal que dela necessite, de uma quantidade efectiva de um composto de acordo com o item 61 ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

107. Processo de acordo com o item 106, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico opióide.

108. Processo de acordo com o item 106, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um analgésico não opióide.

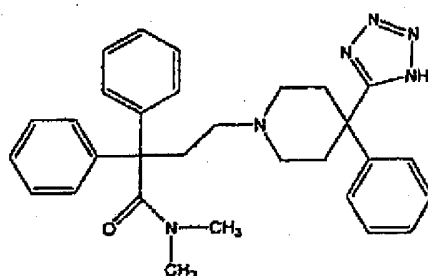
109. Processo de acordo com o item 106, que compreende ainda a administração de uma quantidade efectiva de um agente anti-hemético.

110. Composto de fórmula



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

111. Composto de fórmula

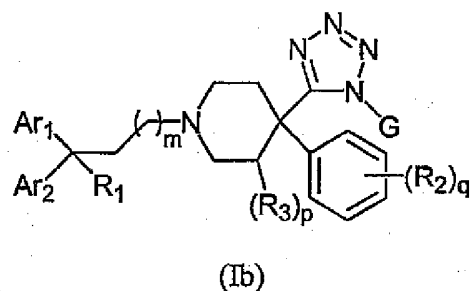
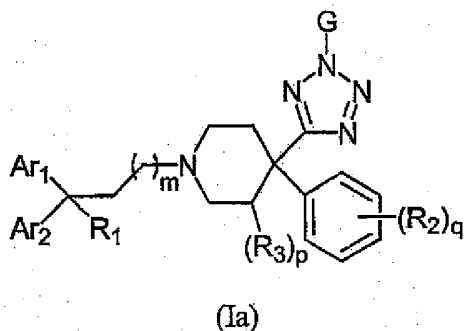


ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Lisboa, 17 de Setembro de 2008

REINVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral (Ia) ou (Ib):



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de:

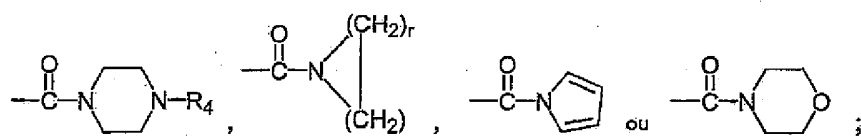
o símbolo Ar_1 representar um grupo -cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo Ar_2 representar um grupo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo grupo R_2 ;

o símbolo G representar átomos de H , grupos de fórmula geral $-L-(CH_2)_nCO_2R_4$, $-L-(CH_2)_nR_5$, $-(alcileno C_1-C_5)CO_2R_4$ ou $-(alcileno C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representar um grupo $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representar átomos de H , grupos $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-(alquilo C_1-C_4)$, $-C(O)NH(alquilo C_1-C_4)$, $-C(O)N(alquilo C_1-C_4)_2$ ou grupos de fórmula geral



os símbolos R_2 e R_3 representarem, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos -alquilo C_1-C_3 , $-O(\text{alquilo } C_1-C_3)$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_3)$ ou $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representar átomos de H, grupos -alquilo C_1-C_{10} , $-CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representar $-NH_2$, $-NHSO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, -ciclo-(alquilo C_3-C_8), fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído por um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo m representar um número inteiro de 0 a 4;

o símbolo n representar um número inteiro de 1 a 4;

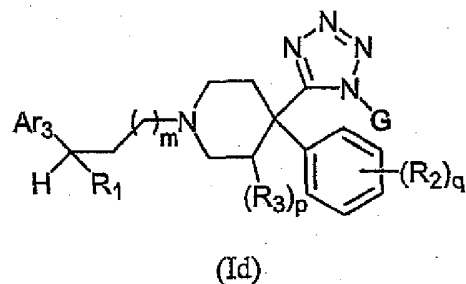
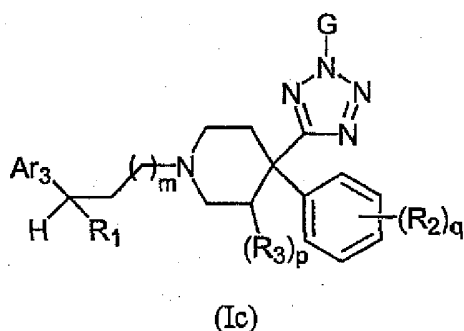
o símbolo p representar 0 ou 1;

o símbolo q representar um número inteiro de 0 a 3;

e

o símbolo r representar um número inteiro de 1 a 6.

2. Composto de fórmula geral (Ic) ou (Id):



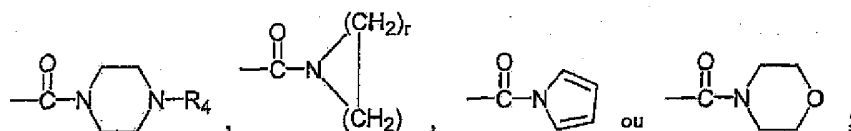
ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de:

o símbolo Ar_3 representar um grupo fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo G representar átomos de H , grupos de fórmula geral $-L-(CH_2)_nC(O)OR_4$, $-L-(CH_2)_nR_5$, $-(al-cileno\ C_1-C_5)COOR_4$ ou $-(al-cileno\ C_1-C_5)R_5$;

o símbolo L representar um grupo $-C(O)-$, $-SO_2-$ ou $-SO-$;

o símbolo R_1 representar átomos de H , grupos $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-CO_2R_4$, $-CHO$, $-CN$, $-(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(O)NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-C(O)N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ ou grupos de fórmula geral



os símbolos R_2 e R_3 representarem, cada um, independentemente, átomos de halogéneo, grupos $-alquilo\ C_1-C_3$, $-O(alquilo\ C_1-C_3)$, $-NH(alquilo\ C_1-C_3)$ ou $-N(alquilo\ C_1-C_3)_2$;

o símbolo R_4 representar átomos de H, grupos -alquilo C_1-C_{10} , $-CH_2O(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CH_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ ou $-CH_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$;

o símbolo R_5 representar um grupo $-NH_2$, $-NH SO_2 R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, átomos de H, grupos $-OH$, $-CN$, -ciclo(alquilo C_3-C_8), fenilo, naftilo, na-trilo, fenantrilo ou heteroarilo (com 5 a 7 átomos no núcleo), sendo cada um deles insubstituído ou substituído com um ou mais grupos representados pelo símbolo R_2 ;

o símbolo m representar um número inteiro de 0 a 4;

o símbolo n representar um número inteiro de 1 a 4;

o símbolo p representar 0 ou 1;

o símbolo q representar um número inteiro de 0 a 3;

e

o símbolo r representar um número inteiro de 1 a 6.

3. Composto ou um sal do composto, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo facto de os símbolos Ar_1 e Ar_2 representarem grupos fenilo.

4. Composto ou um sal do composto, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo facto o símbolo Ar_3 representar um grupo fenilo.

5. Composto ou um sal do composto, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto do símbolo $m = 1$ e o símbolo $G = \text{átomo de H}$.

6. Composto ou um sal do composto, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de o símbolo R_1 representar um grupo $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ou $-CN$.
7. Composto ou um sal do composto, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de o símbolo $p = 0$ e o símbolo $q = 0$.
8. Composto ou um sal do composto, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de o símbolo G representar um grupo de fórmula $-(CH_2)_2NHSO_2H$, $-CH_2C(O)NH_2$, $CH_2C(O)NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CH_2C(O)N(\text{alquilo } C_1-C_4)-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-(CH_2)_2C(O)OCH_2CH_3$ ou $(CH_2)_4C(O)OCH_2CH_3$.
9. Composto ou um sal do composto, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizados pelo facto de o símbolo $p = 1$.

Lisboa, 17 de Setembro de 2008