



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0619679-9 A2**



* B R P I 0 6 1 9 6 7 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 21/11/2006
(43) Data da Publicação: 11/10/2011
(RPI 2127)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 413/04
C07D 413/14
A61K 31/454
A61P 25/00

(54) **Título:** COMPOSTOS 4-OXADIAZOLIL-PIPERIDINA E SEUS USOS

(57) **Resumo:** COMPOSTOS 4-OXADIAZOLIL-PIPERIDINA E SEUS USOS. Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) e (II), suas composições e usos para o tratamento da dor e da diarreia.

(30) **Prioridade Unionista:** 21/11/2005 US 60/739,107

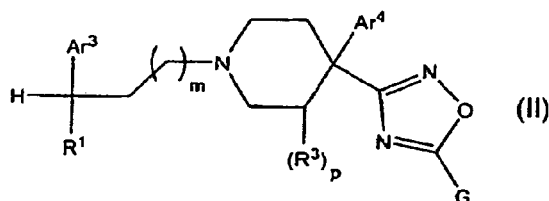
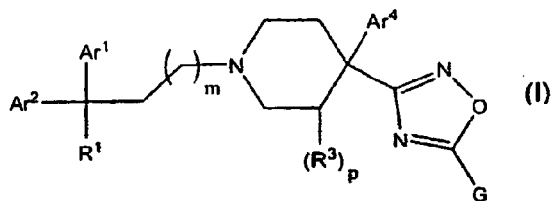
(73) **Titular(es):** Purdue Pharma L.P.

(72) **Inventor(es):** Laykea Tafesse

(74) **Procurador(es):** Cruzeiro Newmarc Patentes e Marcas Ltda

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006011150 de 21/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/057229de 24/05/2007





PI0619679-9

COMPOSTOS 4-OXADIAZOLIL-PIPERIDINA E SEUS USOS.

1. Campo da Invenção

A presente invenção se refere aos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina, composições que compreendem um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina e métodos para evitar ou tratar a dor ou diarreia em um animal, compreendendo a administração ao animal necessitado de tal prevenção ou tratamento de uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina.

2. Histórico da Invenção

A dor é o sintoma mais comum para o qual os pacientes buscam aconselhamento e tratamento médico. A dor pode ser aguda ou crônica. Enquanto a dor aguda é normalmente auto-limitada, a dor crônica pode persistir por 3 meses ou mais e levar a alterações significativas na personalidade, estilo de vida, capacidade funcional e qualidade geral de vida de um paciente (K.M. Foley, *Pain, in Cecil Textbook of Medicine* 100-107, J.C. Bennett e F. Plum eds., 20th ed. 1996).

A dor tem sido tradicionalmente tratada por meio da administração de um analgésico não opióide, como o ácido acetilsalicílico, trisalicilato de magnésio e colina, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal e naproxeno; ou um analgésico opióide, como a morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanil, oxicodona e oximorfona. *Id.*

Patente Norte-Americana Nº 6.576.650 B1, Patente Norte-Americana Nº 6.166.039 e a Patente Norte-Americana Nº 5.849.761 de Yaksh e a Patente Norte-Americana Nº 6.573.282 de Yaksh *et al.* descrevem os derivados 1,4-substituídos da piperidina alegadamente úteis como opiatos anti hiperalgésicos periferalmente

ativos.

A Patente Norte-Americana Nº 6.362.203 B1 de Mogi *et al.* descreve os derivados 4-hidróxi-4-fenilpiperidina que alegadamente demonstram ação analgésica periférica.

5 Publicação da Patente Canadense Nº 949560 de Carron *et al.* descreve os derivados da piperidina que levam substituintes nas posições 1 e 4 que são alegadamente úteis como analgésicos.

10 Publicação Internacional Nº WO 02/38185 A2 de Dunn *et al.* descreve os compostos 1,4 substituídos de piperidina que são alegadamente úteis como opiato anti-hiperalgésico.

O Resumo da Publicação Internacional Nº WO 01/70689 A1 também revela derivados de piperidina que transportam substituintes nas posições 1 e 4 que são alegadamente úteis como
15 agonistas do receptor opióide δ .

Os analgésicos opióides tradicionais exercem suas atividades farmacológicas quando passam pela barreira sangue-cérebro. Mas essa passagem pela barreira sangue-cérebro pode levar a efeitos colaterais indesejados mediados pelo sistema nervoso
20 central, como depressão respiratória, aumento de tolerância a medicamentos, aumento da dependência a medicamentos, constipação e euforia indesejada.

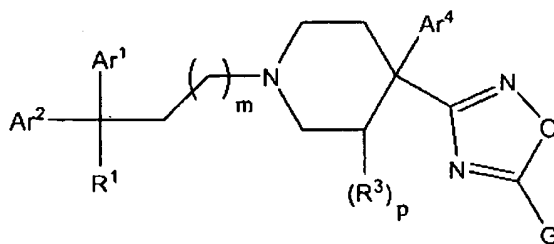
Permanece uma clara necessidade de novos medicamentos que sejam úteis para o tratamento ou a prevenção da
25 dor ou da diarreia e que reduzam ou evitem um ou mais efeitos colaterais associados à terapia tradicional para o tratamento da dor ou da diarreia.

A citação de qualquer referência na Seção 2 deste

pedido não se trata de uma admissão de que tal referência seja a técnica anterior do presente pedido.

3. Sumário da Invenção

A presente invenção engloba os compostos com a fórmula (I):



(I)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:

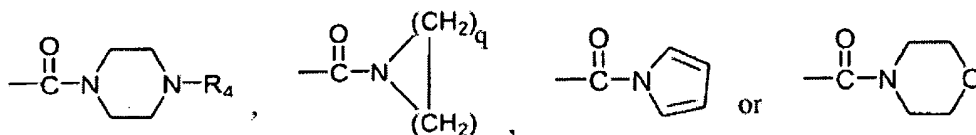
Ar¹ é -C₃-C₈ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril ou -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada qual sendo não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos R²

Ar² é fenil, naftil, antril, fenantril ou -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada qual sendo não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos R²;

Ar⁴ é -C₃-C₈ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril ou -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada qual sendo não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos R²;

G é -H, -C(O)(CH₂)_nCO₂R⁴, -C(O)(CH₂)_nR⁵, -(C₁-C₅ alquilenos)CO₂R⁴, ou -(C₁-C₅ alquilenos)R⁵;

R¹ = -H, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -CO₂R⁴, -CHO, -CN, -(C₁-C₄ alquil), -C(O)NH(C₁-C₄ alquil), -C(O)N(C₁-C₄ alquil)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F,



R^2 e R^3 são cada qual, independentemente, -halogênio, $-C_1-C_3$ alquil, $-O(C_1-C_3$ alquil), $-NH(C_1-C_3$ alquil), $-N(C_1-C_3$ alquil) $_2$, $-CF_3$ ou $-OCF_3$;

R^4 = $-H$, $-C_1-C_{10}$ alquil, $-CH_2O(C_1-C_4$ alquil), $-CH_2N(C_1-C_4$ alquil) $_2$, ou $-CH_2NH(C_1-C_4$ alquil);

R^5 = $-NH_2$, $-NHSO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ alquil), $-C(O)N(C_1-C_4$ alquil) $_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alquil), $-SO_2N(C_1-C_4$ alquil) $_2$, $-H$, $-OH$, $-CN$, $-C_3-C_8$ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril, -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada C_3-C_8 cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril, -(com 5 a 7 membros) heteroaril sendo não substituído ou substituído por um ou mais grupos R^2 ;

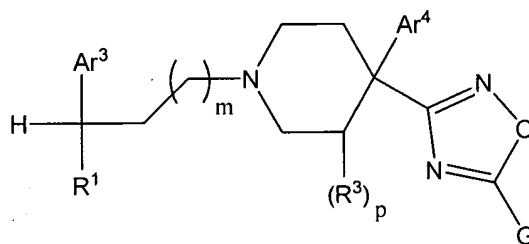
m = um inteiro que varia entre 0 e 4;

n = um inteiro que varia entre 1 e 4;

15 p = 0 ou 1; e

q = um inteiro que varia entre 1 e 6.

A presente invenção também engloba os compostos com a fórmula (II):



20 (II)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde:

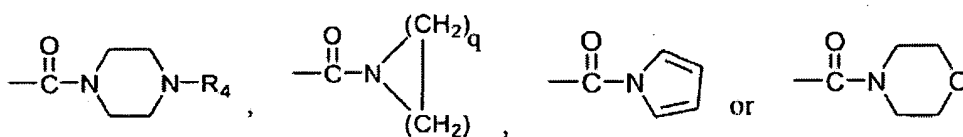
Ar^3 é fenil, naftil, antril, fenantril, ou -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada qual sendo não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos R^2 ;

25 Ar^4 é $-C_3-C_8$ cicloalquil, fenil, naftil, antril,

fenantril ou-(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada qual sendo não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos R^2 ;

$G = H, -C(O)(CH_2)_n C(O)OR^4, -C(O)(CH_2)_n R^5, -(C_1-C_5 \text{ alquilenos})COOR^4, \text{ ou } -(C_1-C_5 \text{ alquilenos})R^5$;

5 $R^1 = -H, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -CO_2R^4, -CHO, -CN, -(C_1-C_4 \text{ alquil}), -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil}), -C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F,$



10 R^2 e R^3 são cada qual, independentemente, halogênio, $-C_1-C_3$ alquil, $-O(C_1-C_3 \text{ alquil}), -NH(C_1-C_3 \text{ alquil}), -N(C_1-C_3 \text{ alquil})_2, -CF_3, \text{ ou } -OCF_3$;

$R^4 = -H, -C_1-C_{10} \text{ alquil}, -CH_2O(C_1-C_4 \text{ alquil}), -CH_2N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2, \text{ ou } -CH_2NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$;

15 $R^5 = -NH_2, -NHSO_2R^4, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil}), -C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2, -SO_2NH(C_1-C_4 \text{ alquil}), -SO_2N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2, -H, -OH, -CN, \text{ ou } -C_3-C_8 \text{ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril, } -(com \ 5 \ a \ 7 \ \text{membros}) \ \text{heteroaril, cada } -C_3-C_8 \text{ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril, } -(com \ 5 \ a \ 7 \ \text{membros}) \ \text{heteroaril, sendo não substituído ou substituído por um}$
 20 $\text{ou mais grupos } R^2$;

$m = \text{um inteiro que varia entre } 0 \ \text{e } 4$;

$n = \text{um inteiro que varia entre } 1 \ \text{e } 4$;

$p = 0 \ \text{ou } 1$; e

$q = \text{um inteiro que varia entre } 1 \ \text{e } 6$.

25 Um composto de fórmula (I) ou (II) ou um sal farmacologicamente aceitável deste (cada qual sendo um "Composto 4-

Oxadiazolil-piperidina") é útil para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia em animais.

A invenção também se refere a composições que compreendem um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina e um veículo ou
5 excipiente farmacologicamente aceitável. As presentes composições são úteis para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia em animais.

A invenção também se refere a kits compreendendo um recipiente contendo uma quantidade efetiva de um Composto 4-
10 Oxadiazolil-piperidina e as instruções para seu uso para o tratamento ou a prevenção da dor e da diarreia.

A invenção ainda se refere a métodos para a prevenção da dor e da diarreia em animais, compreendendo a administração a um animal necessitado de uma quantidade efetiva de
15 um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina. Em outros aspectos desta configuração, esses métodos para evitar a dor ou a diarreia em animais ainda compreendem a administração de uma quantidade efetiva de um analgésico opióide, um analgésico não opióide, um agente antiemético ou de suas combinações.

20 A invenção ainda se refere a métodos para o tratamento da dor ou da diarreia em animais, compreendendo a administração a um animal necessitado de uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina. Em outros aspectos desta configuração, esses métodos para o tratamento da dor ou da
25 diarreia em animais ainda compreendem a administração de uma quantidade efetiva de um analgésico opióide, um analgésico não opióide, um agente antiemético ou de suas combinações.

A invenção também se refere ao uso de um Composto

4-Oxadiazolil-piperidina na preparação de um medicamento útil para o tratamento ou para evitar a dor ou a diarreia.

A invenção ainda se refere a métodos para a estimulação da função de recepção de opióide em uma célula, compreendendo o contato com uma célula capaz de expressar um receptor opióide com um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina.

A invenção ainda se refere a métodos para a preparação de uma composição farmacêutica, compreendendo a etapa de mistura de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina com um veículo ou um excipiente farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção pode ser entendida mais completamente com referência à seguinte descrição detalhada e exemplos ilustrativos, que pretendem exemplificar configurações não limitativas da invenção.

15 **4. Descrição Detalhada da Invenção**

4.1 Definições

Como usados na presente, os termos utilizados acima têm o seguinte significado:

20 "-C₁-C₃ alquil" significa hidrocarboneto não cíclico de cadeia normal ou ramificada, tendo entre 1 e 3 átomos de carbono. As alquilas -C₁-C₃ de cadeia normal e ramificada representativas incluem -metil, -etil, -*n*-propil e isopropil.

25 "-C₁-C₄ alquil" significa hidrocarboneto não cíclico de cadeia normal ou ramificada, tendo entre 1 e 4 átomos de carbono. As alquilas -C₁-C₄ de cadeia normal representativas incluem metil, -etil, -*n*-propil e -*n*-butil. As alquilas -C₁-C₄ de cadeia ramificada incluem -isopropil, -*sec*-butil, isobutil e -*tert*-butil.

"-C₁-C₆ alquil" significa hidrocarboneto não cíclico de cadeia normal ou ramificada, tendo entre 1 e 6 átomos de carbono. As alquilas -C₁-C₆ de cadeia normal representativas incluem -metil, -etil, -*n*-propil, -*n*-butil, -*n*-pentil e -*n*-hexil.

5 As alquilas -C₁-C₆ representativas de cadeia ramificada incluem -isopropil, -*sec*-butil, -isobutil, -*tert*-butil, isopentil, -neopentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1-etilbutil, 10 2-etilbutil, 3-etilbutil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil e 3,3-dimetilbutil.

"-C₁-C₁₀ alquil" significa hidrocarboneto não cíclico de cadeia normal ou ramificada, tendo entre 1 e 10 átomos 15 de carbono. As alquilas (-C₁-C₁₀) incluem metil, -etil, -*n*-propil, -*n*-butil, -*n*-pentil, -*n*-hexil, -*n*-heptil, -*n*-octil, -*n*-nonil e -*n*-decil. As alquilas -(C₁-C₁₀) representativas de cadeia ramificada incluem isopropil, *sec*-butil, isobutil, -*tert*-butil, isopentil, neopentil, 1 -metilbutil, 2-metilbutil, 20 3-metilbutil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 3-etilbutil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-metilhexil, 2-metilhexil, 3-metilhexil, 25 4-metilhexil, 5-metilhexil, 1,2-dimetilpentil, 1,3-dimetilpentil, 1,2-dimetilhexil, 1,3-dimetilhexil, 3,3-dimetilhexil, 1,2-dimetilheptil, 1,3-dimetilheptil, e 3,3-dimetilheptil.

"-C₁-C₅ alquilenos" significa hidrocarboneto

divalente, não cíclico, de cadeia normal ou ramificada tendo entre 1 a 5 átomos de carbono. Os grupos alquilenos de cadeia normal representativa -C₁-C₅ são -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄- e -(CH₂)₅-. Os grupos alquilenos de cadeia ramificada representativos

5 -C₂-C₅ incluem -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂--CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -(CH₃)₂(CH₂)₂C- e -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)-.

"-C₃-C₈ cicloalquil" significa um hidrocarboneto cíclico saturado tendo entre 3 a 8 átomos de carbono. As

10 cicloalquilas -C₃-C₈ representativas são -ciclopropil, -ciclobutil, -ciclopentil, -ciclohexil, -cicloheptil e -ciclooctil.

"Heteroaril - (com 5 a 7 membros)" significa um anel heterocíclico aromático com 5 a 7 membros, onde pelo menos um átomo de carbono do anel é substituído por um heteroátomo

15 selecionado de maneira independente entre o nitrogênio, oxigênio e enxofre. O anel heteroarílico (com 5 a 7 membros) contém pelo menos um átomo de carbono. As heteroarilas (com 5 a 7 membros) representativas incluem o piridil, furil, tiofenil, pirrolil, oxadiazolil, imidazolil, tiazolil, pirazolil, isotiazolil,

20 piridazinil, pirimidinil, pirazinil, tiadiazolil e triazinil.

"Halogênio" significa -F, -Cl, -Br ou -I.

O termo animal inclui, sem limitações, uma vaca, macaco, símio, chimpanzé, babuíno, cavalo, ovelha, porco, galinha, peru, codorna, gato, cão, camundongo, rato, coelho, porco da Índia

25 e pessoas.

A frase "sal farmacologicamente aceitável," como usada na presente, é um sal formado a partir de um ácido e o grupo de nitrogênio básico de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina. Os

sais ilustrativos incluem, sem limitações, os sulfatos, citratos, acetatos, oxalatos, cloretos, brometos, iodetos, nitratos, bisulfatos, fosfatos, fosfatos ácidos, isonicotinatos, lactatos, salicilatos, citratos ácidos, tartaratos, oleatos, tanatos, pantotenatos, bitartaratos, ascorbatos, succinatos, maleatos, gentisinatos, fumaratos, gluconatos, glucaronatos, sacaratos, formatos, benzoatos, glutamatos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, benzenosulfonatos, p-toluenosulfonatos e pamoatos (isto é, sais de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). O termo "sal farmacologicamente aceitável" também se refere a um sal de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina dotado de um grupo funcional ácido, como o grupo funcional ácido carboxílico e uma base orgânica ou inorgânica farmacologicamente aceitável. As bases ilustrativas incluem, sem limitações, os hidróxidos de metais alcalinos como o sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metais terrosos alcalinos como o cálcio e o magnésio; hidróxidos de outros metais, como o alumínio e o zinco; amônia; e aminas orgânicas, como as mono, di- ou triálquilaminas não substituídas ou hidróxi substituídas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- ou tris-(alquilaminas 2-hidroxi-inferiores), como mono- bis ou tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-*tert*-butilamina ou tris-(hidroximetil)metilamina, N, N-di-inferior alquil-N-(hidróxi inferior alquil)-aminas, como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, ou tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; e aminoácidos como a arginina, lisina e similares.

Os termos "tratar", "tratamento de" e

"tratamento" da dor ou da diarreia incluem a reducao da severidade, ou a interrupcao da dor ou da diarreia. Em uma configuracao, "tratar", "tratamento" e "tratamento de" incluem a inibicao, por exemplo, a reducao da frequencia geral de episodios
5 de dor ou de diarreia, respectivamente.

Os termos "prevenir", "prevencao de" e "prevencao" da dor ou da diarreia incluem evitar o inicio da dor ou da diarreia, respectivamente.

A frase "receptor opiode" significa um receptor
10 δ -opiode, um receptor κ -opiode, um receptor μ -opiode ou um receptor ORL-1.

A frase "quantidade efetiva" quando usada em conexao com um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina significa uma quantidade do Composto 4-Oxadiazolil-piperidina util para o
15 tratamento ou para a prevencao da dor ou da diarreia em animais ou a estimulacao da funcao opiode-receptora em uma celula.

A frase "quantidade efetiva" quando usada em conexao com outro agente terapeutico, significa uma quantidade util para prover o efeito terapeutico daquele determinado agente
20 terapeutico.

Quando um primeiro grupo e "substituido por um ou mais" segundos grupos, cada um ou mais atomos de hidrogenio do primeiro grupo sao substituidos por um segundo grupo.

Em uma configuracao, um primeiro grupo e
25 substituido por ate tres segundos grupos.

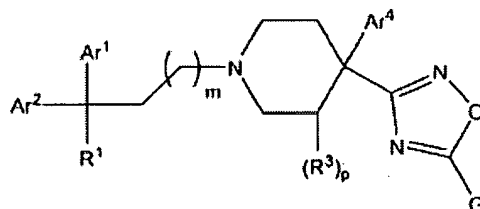
Em uma outra configuracao, um primeiro grupo e substituido por um ou mais segundos grupos.

Em uma outra configuracao, um primeiro grupo e

substituído por somente um segundo grupo.

4.2 Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina

Como declarado acima, a presente invenção engloba os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina com a fórmula (I):



5

(I)

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, onde Ar¹, Ar², Ar⁴, R¹-R³, G, n, m, p e q são definidos acima.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é -H.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é -C(O)(CH₂)_nCO₂R⁴.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é -C(O)(CH₂)_nC(O)OH.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é -C(O)(CH₂)_nC(O)OR⁴ e R⁴ = -C, -C₁₀ alquil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é -C(O)(CH₂)_nC(O)OR⁴ e R⁴ = -CH₂O(C₁, -C₄ alquil).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é -C(O)(CH₂)_nC(O)OR⁴ e R⁴ = -CH₂NH(C₁-C₄ alquil) ou -CH₂N(C₁-C₄ alquil)₂.

25

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -(C_1-C_5 \text{ alquilenos})C(O)OR^4$.

5 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -CH_2C(O)OR^4$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -CH_2C(O)OCH_2CH_3$.

10 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -(CH_2)_2C(O)OR^4$.

15 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -(CH_2)_3C(O)OR^4$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -(CH_2)_4C(O)OR^4$.

20 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -(CH_2)_5C(O)OR^4$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é $-C(O)(CH_2)_nR^5$ e $R^5 = -NHSO_2R^4$.

25 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é $-C(O)(CH_2)_nR^5$ e $R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é -C(O)(CH₂)_nR⁵ e R⁵ = -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquil) ou -SO₂N(C₁-C₄ alquil)₂.

5 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G é -C(O)(CH₂)_nR⁵ e R⁵ = -NHSO₂H.

10 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = -(C₁-C₅ alquilenos)R⁵.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = -CH₂-R⁵.

15 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = -(CH₂)₂-R⁵.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = -(CH₂)₃-R⁵.

20 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = -(CH₂)₄-R⁵.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = -(CH₂)₅-R⁵.

25 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = -(C₁-C₅ alquilenos)R⁵ e R⁵ = -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NH(C₁-C₄ alquil) ou -C(O)N(C, -C₄ alquil)₂.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -CH_2R^5$ e $R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

5 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

10 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -CH_2C(O)NH_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -(CH_2)_2-$ R^5 e $R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

15 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -(CH_2)_3-$ R^5 e $R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

20 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -(CH_2)_4-$ R^5 e $R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

25 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -(CH_2)_5-$ R^5 e $R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p = 0$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p=1$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p=1$ e o
5 átomo de carbono ao qual R^3 está ligado está na configuração (R).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p=1$ e o
átomo de carbono ao qual R^3 está ligado está na configuração (S).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
10 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p=1$ e R^3 é
-C₁-C₃ alquil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p=1$ e R^3 é
-CH₃.

15 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p=1$, R^3 é -
C₁-C₃ alquil e o átomo de carbono ao qual R^3 está ligado está na
configuração (R).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
20 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p=1$, R^3 é -
CH₃ e o átomo de carbono ao qual R^3 está ligado está na
configuração (R).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p=1$, R^3 é -
25 C₁-C₃ alquil e o átomo de carbono ao qual R^3 está ligado está na
configuração (S).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $p=1$, R^3 é -

CH_3 e o átomo de carbono ao qual R^3 está ligado está na configuração (S).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^4 é
5 fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $m = 0$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $m = 1$.

10 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $m = 0$ e $p = 0$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $m = 1$ e $p =$
15 0.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $m = 0$ e $q = 0$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $m = 1$ e
20 onde Ar^4 é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $m = 0$, $p = 0$ e onde Ar^4 é fenil.

25 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $m = 1$, $p = 0$ e onde Ar^4 é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-

Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^2 é -Br, -Cl, -I ou -F.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^2 é -O(C₁-C₃ alquil).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^2 é -C₁-C₃ alquil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^2 é -CF₃ ou -OCF₃.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^3 é -CF₃ ou -OCF₃.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^2 é -NH(C₁-C₃ alquil) ou -N(C₁-C₃ alquil)₂.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^3 é -Br, -Cl, -I ou -F.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^3 é -O(C₁-C₃ alquil).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^3 é -C₁-C₃ alquil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^3 é -NH(C₁-

C₃ alquil ou -N(C₁-C₃ alquil)₂.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é H.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -C(O)NH(C₁-C₄ alquil)-C(O)N(C₁-C₄ alquil)₂.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é -C(O)N(CH₃)₂.

10 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é -C(O)N(CH₂CH₃)₂.

15 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é -C(O)NHCH₃.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é -C(O)NH(CH₂CH₃).

20 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é -C(O)OR⁴.

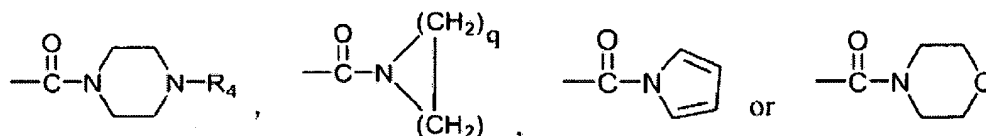
Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é -CHO.

25 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é -CN.

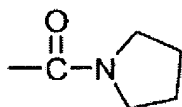
Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R¹ é -(C₁-C₄ alquil).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^1 é $-CF_3$, $-CHF_2$ ou $-CH_2F$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^1 é



Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^1 é



Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^1 é $-C_3-C_8$ cicloalquil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^1 é fenil, naftil, antril ou fenantril.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^1 é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^1 é -(com 5 a 7 membros) heteroaril.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^1 é substituído por um ou mais grupos R^2 .

Em uma outra configuração, os Compostos 4-

Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^2 é fenil, naftil, antril ou fenantril.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^2 é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^2 é -(com 5 a 7 membros) heteroaril.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^2 é substituído por um ou mais grupos R^2 .

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^1 e Ar^2 são fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^4 é substituído por um ou mais grupos R^2 .

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^4 é fenil, naftil, antril ou fenantril.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^4 é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^4 é -(com 5 a 7 membros) heteroaril.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar^1 , Ar^2 e

Ar⁴ são fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar¹ é ciclohexil.

5 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde Ar¹ é ciclohexil e Ar² é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = H e p =
10 0.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = H e q = 0.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = H e m =
15 0.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = H e m = 1.

20 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = H e Ar¹ e Ar² são fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = H, p =
25 0 e Ar⁴ é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde G = H, p = 0 e m = 0.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$ e $m = 1$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$ e Ar^1 e Ar^2 são fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^4 é fenil e $m = 0$.

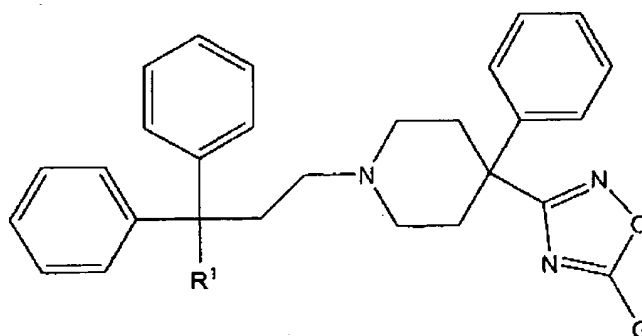
10 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^4 é fenil e $m = 1$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^4 é fenil e Ar^1 e Ar^2 são fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^4 é fenil, $m = 0$ e Ar^1 e Ar^2 são fenil.

20 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^4 é fenil, $m = 1$ e Ar^1 e Ar^2 são fenil.

Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina ilustrativos da fórmula (I) têm a seguinte estrutura:



e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

onde G e R¹ são como a seguir:

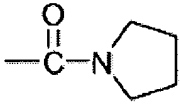
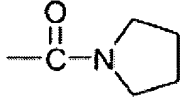
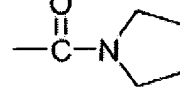
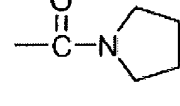
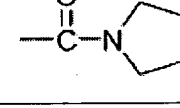
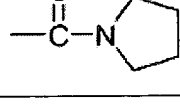
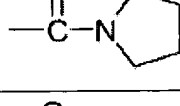
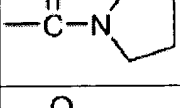
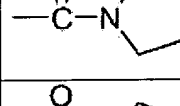
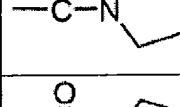
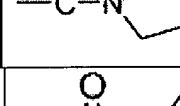
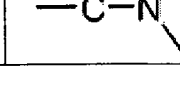
| Número do Composto: | G: | R ¹ : |
|---------------------|--|----------------------|
| AAA | - H | -H |
| AAB | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -H |
| AAC | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -H |
| AAD | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -H |
| AAE | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -H |
| AAF | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -H |
| AAG | -C(O)(CH ₂) 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 | -CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| AAX | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -C(O)NH ₂ |
| AAZ | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -C(O)NH ₂ |
| AAZ | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |
| ABA | -CH ₂ CO ₂ CH ₃ | -C(O)NH ₂ |

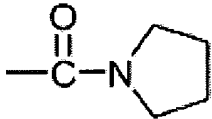
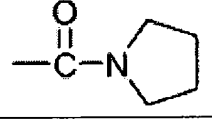
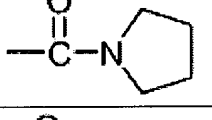
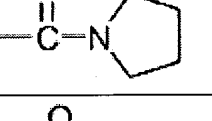
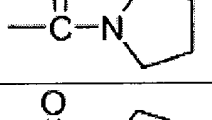
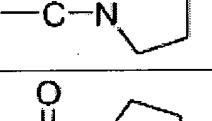
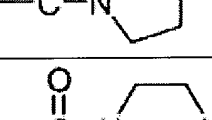
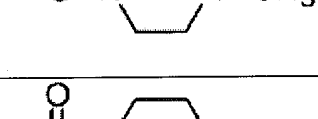
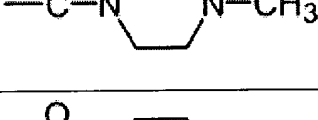
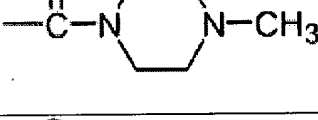
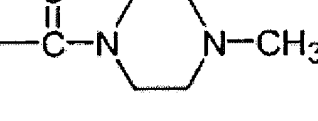
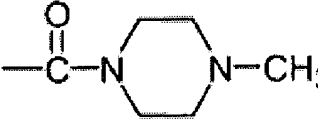
| | | |
|-----|--|----------------------------------|
| ABB | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABC | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABD | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABE | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABF | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABG | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABH | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABI | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABJ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABK | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABL | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| ABM | $-\text{H}$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |

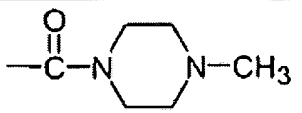
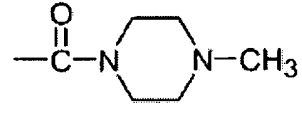
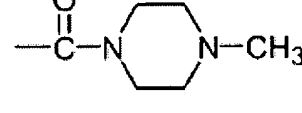
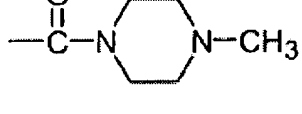
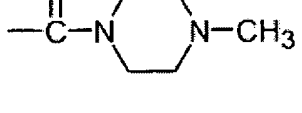
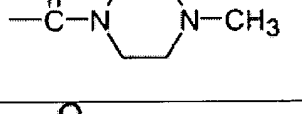
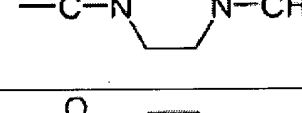

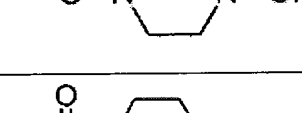
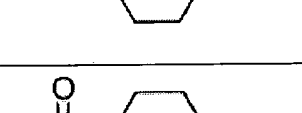

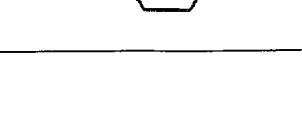
| | | |
|-----|--|------|
| ACF | - H | -CHO |
| ACG | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -CHO |
| ACH | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CHO |
| ACI | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACJ | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -CHO |
| ACK | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CHO |
| ACL | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACM | -CH ₂ CO ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACN | -CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACO | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACP | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACQ | -(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACR | -(CH ₂) ₃ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACS | -(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACT | -(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACU | -CH ₂ SO ₂ NH ₂ | -CHO |
| ACV | -CH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂ | -CHO |
| ACW | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ H | -CHO |
| ACX | -(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CHO |
| ACY | - H | -CN |
| ACZ | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -CN |
| ADA | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CN |
| ADB | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CN |
| ADC | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -CN |
| ADD | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CN |
| ADE | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CN |
| ADF | -CH ₂ CO ₂ CH ₃ | -CN |
| ADG | -CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CN |
| ADH | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃ | -CN |
| ADI | -(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃ | -CN |

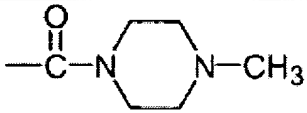
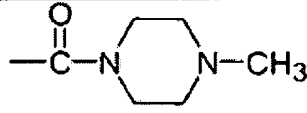
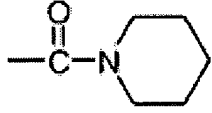
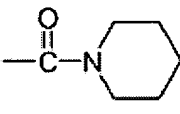
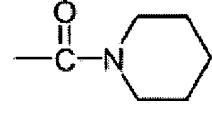
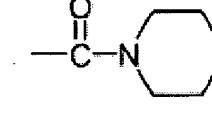
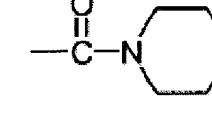
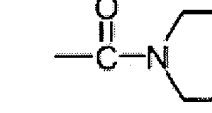
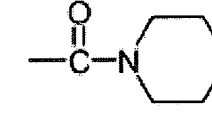
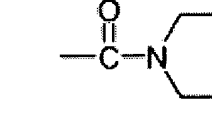
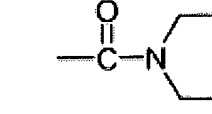
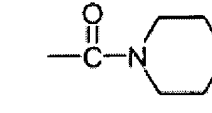
| | | |
|-----|--|---|
| ADJ | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| ADK | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| ADL | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| ADM | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| AND | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | -CN |
| ADO | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CN |
| ADP | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CN |
| ADQ | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| ADR | - H | $-\text{CH}_3$ |
| ADS | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CH}_3$ |
| 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 | - H | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEL | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEM | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |

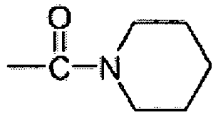
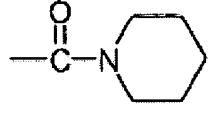
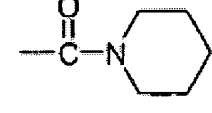
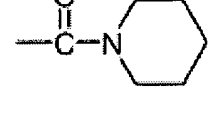
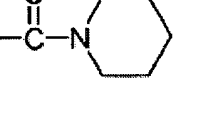
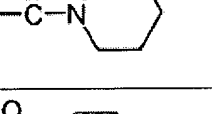

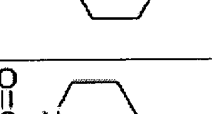
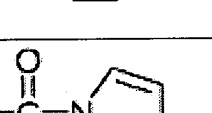

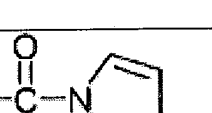

| | | |
|-----|--|--|
| AEN | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEO | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEP | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEQ | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AER | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AES | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AET | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEU | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEV | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEW | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEX | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEY | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AEZ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AFA | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AFB | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AFC | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| AFD | $-\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFE | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFF | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFG | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFH | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFI | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFJ | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFK | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFL | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFM | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFN | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFO | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFP | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFQ | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |

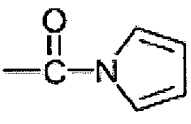
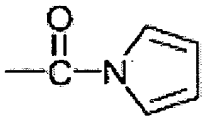
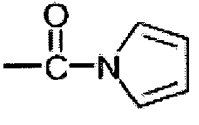
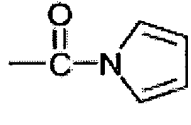
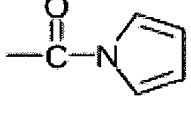
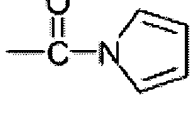
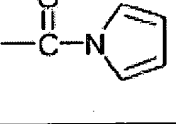
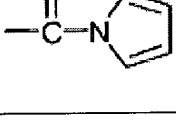
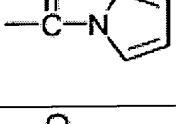
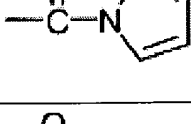
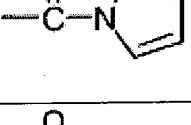
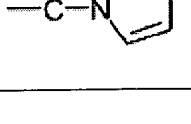
| | | |
|-----|--|--|
| AFR | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFS | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFT | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFU | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFV | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AFW | - H |  |
| AFX | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| AFY | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AFZ | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGA | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| AGB | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AGC | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGD | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGE | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGF | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGG | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGH | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |

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

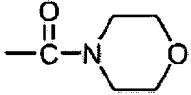
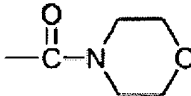
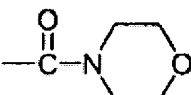
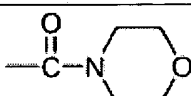
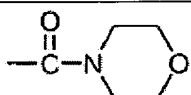
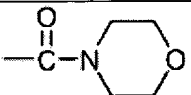
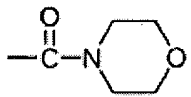
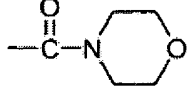
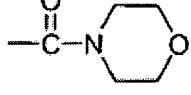
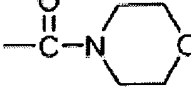
| | | |
|-----|--|---|
| AGU | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AGV | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGW | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGX | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AGY | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$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

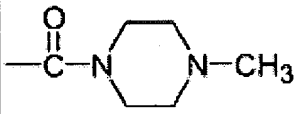
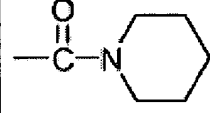
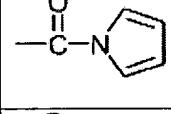
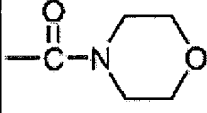
| | | |
|-----|--|---|
| AHG | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| AHH | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHI | -H |  |
| AHJ | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| AHK | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AHL | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHM | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| AHN | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AHO | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHP | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHQ | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHR | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |

| | | |
|-----|---|---|
| AHS | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHT | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHU | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHV | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHW | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AHX | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ |  |
| AHY | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AHZ | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| AIA | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AIB | -H |  |
| AIC | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| AID | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |

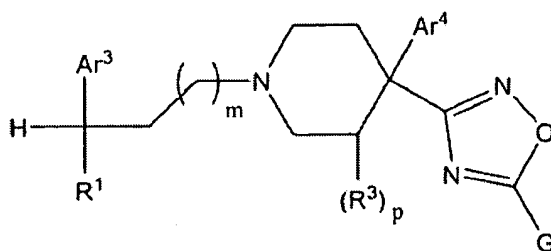
| | | |
|-----|--|---|
| AIE | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AIF | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| AIG | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AIH | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AII | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AIJ | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AIK | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AIL | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AIM | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AIN | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AIO | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AIP | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |

| | | |
|-----|--|--|
| AIQ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | |
| AIR | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | |
| AIS | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | |
| AIT | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | |
| AIU | $-\text{H}$ | |
| AIV | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | |
| AIW | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | |
| AIX | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | |
| AIY | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | |
| AIZ | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | |
| AJA | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | |
| AJB | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | |
| AJC | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |

| | | |
|-----|---|---|
| AJD | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AJE | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AJF | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AJG | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AJH | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AJI | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| AJJ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ |  |
| AJK | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| AJL | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| AJM | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| AJN | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | -H |
| AJO | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| AJP | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| AJQ | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CHO |
| AJR | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CN |
| AJS | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CH}_3$ |
| AJT | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ |

| | | |
|-----|---|---|
| AJU | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| AJV | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| AJW | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| AJX | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| AJY | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |

A presente invenção ainda engloba compostos com a fórmula (II):



5

(II)

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, onde Ar^3 , Ar^4 , R^1 - R^3 , G , n , m , p e q são definidos acima.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde G é H .

10

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $\text{G} = -\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $\text{G} = -(\text{C}_1\text{-C}_5 \text{alquilenos})\text{R}^5$.

15

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $\text{G} = -\text{CH}_2\text{-R}^5$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_2-R^5$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_3-R^5$.

5 Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_4-R^5$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_5-R^5$.

10 Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ e $R^4 = H$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ e $R^4 = -C_1-C_1$ alquil.

15 Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ e $R^4 = -CH_2O(C_1-C_4$ alquil).

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ e $R^4 = -CH_2NH(C_1-C_4$ alquil) ou $-CH_2N(C_1-C_4$ alquil)₂.

20 Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(C_1-C_5$ alquilenos)COOR⁴.

25 Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -CH_2-COOR^4$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -CH_2COOCH_2CH_3$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-

piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_2-COOR^4$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_3-COOR^4$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_4-COOR^4$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_5-COOR^4$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -C(O)(CH_2)_n R^5$ e $R^5 = -NHSO_2R^4$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -C(O)(CH_2)_n R^5$ e $R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -C(O)(CH_2)_n R^5$ e $R^5 = -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-SO_2N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -C(O)(CH_2)_n R^5$ e $R^5 = -NHSO_2H$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -C(O)(CH_2)_n R^5$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = (C_1-C_5 \text{ alquileno})R^5$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(C_1-C_5 \text{ alquileno})R^5$ e $R^5 = -C(O)NH_2, C(O)NHOH, -C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou -

$C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -CH_2R^5$ e $R^5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-C(O)N(C_1-C_4$
5 $\text{alquil})_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde $G = -CH_2C(O)NH_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_2-R^5$ e $R^5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou
15 $C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_3-R^5$ e $R^5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou
20 $C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_4-R^5$ e $R^5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$, ou
25 $C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = -(CH_2)_5-R^5$ e $R^5 = -C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou
30 $C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-

piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 0$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 1$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 1$ e o átomo de carbono ao qual R^3 está anexo está na configuração (R).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 1$ e o átomo de carbono ao qual R^3 está anexo está na configuração (S).

10 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 1$ e R^3 é $-C_1-C_3$ alquil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 1$ e R^3 é $-CH_3$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 1$, R^3 é $-C_1-C_3$ alquil, e o átomo de carbono ao qual R^3 está anexo está na configuração (R).

20 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 1$, R^3 é $-CH_3$, e o átomo de carbono ao qual R^3 está anexo está na configuração (R).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 1$, R^3 é $-C_1-C_3$ alquil, e o átomo de carbono ao qual R^3 está anexo está na configuração (S).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-

Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $p = 1$, R^3 é $-CH_3$, e o átomo de carbono ao qual R^3 está anexo está na configuração(S).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
5 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde Ar^4 é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $m = 0$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
10 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $m = 1$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $m = 0$ e $p = 0$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
15 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $m = 1$ e $p = 0$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $m = 0$ e Ar^4 é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
20 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $m = 1$ e Ar^4 é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $m = 0$, $p = 0$ e Ar^4 é fenil.
25

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $m = 1$, $p = 0$ e Ar^4 é fenil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^2 é -Br, -Cl, -I ou -F.

5 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^2 é -O(C₁-C₃ alquil).

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^2 é -C₁-C₃ alquil.

10 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^2 é -CF₃ ou -OCF₃.

15 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^3 é -CF₃ ou -OCF₃.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^3 é -NH(C₁-C₃ alquil) ou -N(C₁-C₃ alquil)₂.

20 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^3 é -Br, -Cl, -I, ou -F.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^3 é -O(C₁-C₃ alquil).

25 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^3 é -C₁-C₃ alquil.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-

Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^3 é -
 $NH(C_1-C_3 \text{ alquil})$ ou $-N(C_1-C_3 \text{ alquil})_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é H.

5 Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é -
 $C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou $-C(O)N(C_1-C_4 \text{ alquil})_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é -
 10 $C(O)N(CH_3)_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é -
 $C(O)N(CH_2CH_3)_2$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 15 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é -
 $C(O)NHCH_3$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é -
 $C(O)NHCH_2CH_3$.

20 Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é -
 $COOR_4$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é $-CHO$.

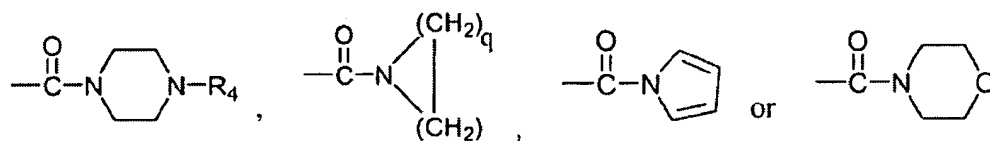
25 Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é $-CN$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
 Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) são aqueles onde R^1 é $-CF_3$, -

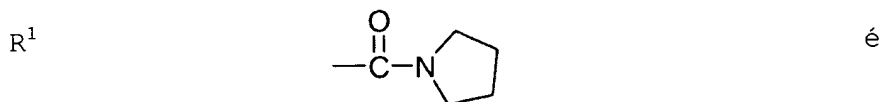
CHF_2 , ou $-\text{CH}_2\text{F}$.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})$.

5 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde R^1 é



10 Em uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde



15 Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde Ar^3 é fenil, naftil, antril ou fenantril.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde Ar^3 é fenil.

20 Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde Ar^3 é heteroaril $-(\text{com } 5 \text{ a } 7 \text{ membros})$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde Ar^3 é substituído por um, dois ou três grupos R^2 .

25 Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde Ar^4 é fenil, naftil, antril ou fenantril.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde Ar^4 é fenil.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde Ar_4 é heteroaril - (com 5 a 7 membros).

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde Ar^4 é substituído por um, dois ou três grupos R^2 .

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$ e $p = 0$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$ e Ar^4 é fenil.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$ e $m = 0$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$ e $m = 1$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$ e Ar^3 é fenil.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$ e Ar^4 é fenil.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$ e $m = 0$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$ e $m = 1$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^3 é fenil.

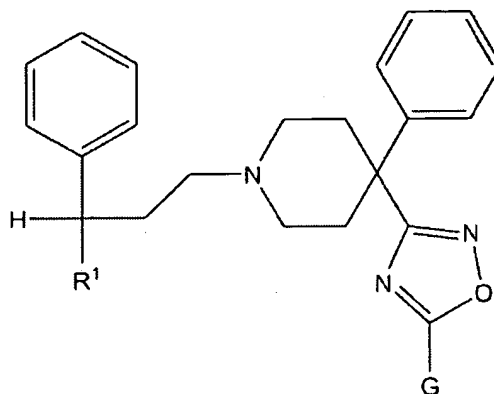
Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^4 é fenil e $m = 0$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^4 é fenil e $m = 1$.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^4 é fenil e Ar^3 é fenil.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (II) são aqueles onde $G = H$, $p = 0$, Ar^4 é fenil, $m = 0$ e Ar^3 é fenil.

Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina ilustrativos da fórmula (II) têm a seguinte estrutura:



onde G e R^1 são como a seguir:

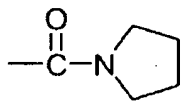
| Número do Composto: | G: | R^1 : |
|---------------------|--|---------|
| BAA | - H | -H |
| BAB | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -H |
| BAC | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -H |
| BAD | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -H |
| BAE | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -H |

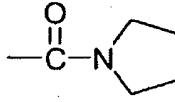
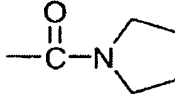
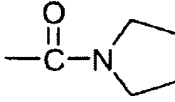
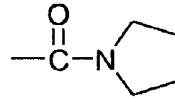
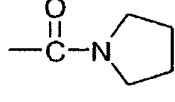
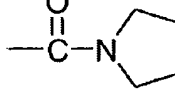
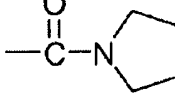
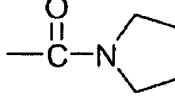
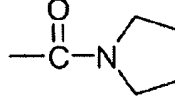
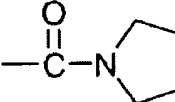
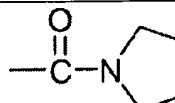
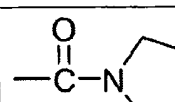
| | | |
|-----|--|----------------------------------|
| BAF | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -H |
| BAG | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAH | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -H |
| BAI | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -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 |
| 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 | $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| 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 | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBA | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBB | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBC | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBD | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBE | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBF | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBG | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBH | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBI | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |

| | | |
|-----|--|----------------------------------|
| BBJ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBK | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBL | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |
| BBM | $-\text{H}$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBN | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBO | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBP | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBQ | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBR | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBS | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBT | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBU | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBV | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBW | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBX | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBY | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BBZ | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BCA | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BCB | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BCC | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BCD | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BCE | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ |
| BCF | $-\text{H}$ | $-\text{CHO}$ |
| BCG | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CHO}$ |
| BCH | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CHO}$ |
| BCI | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |
| BCJ | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{CHO}$ |
| BCK | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{CHO}$ |
| BCL | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |
| BCM | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{CHO}$ |

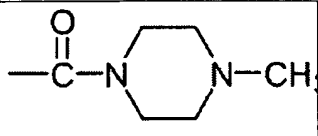
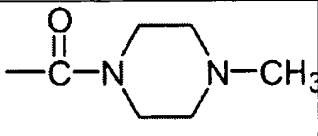
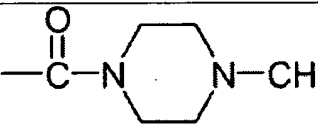
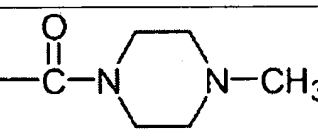
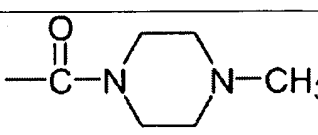
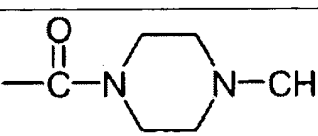
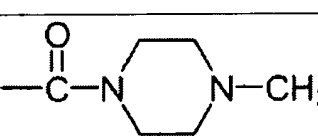
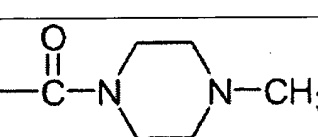
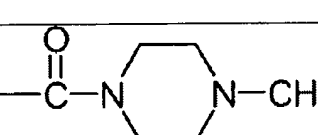
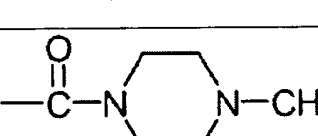
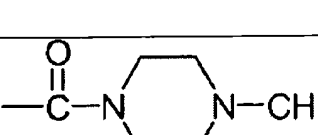
| | | |
|-----|--|------|
| BCN | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCO | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCP | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCQ | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCR | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCS | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCT | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCU | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | -CHO |
| BCV | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CHO |
| BCW | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CHO |
| BCX | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CHO |
| BCY | - H | -CN |
| BCZ | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | -CN |
| BDA | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CN |
| BDB | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BDC | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | -CN |
| BDD | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CN |
| BDE | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BDF | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BDG | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BDH | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BDI | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BDJ | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BDK | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BDL | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BDM | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | -CN |
| BND | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | -CN |
| BDO | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | -CN |
| BDP | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CN |
| BDQ | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | -CN |

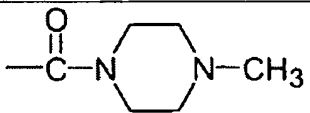
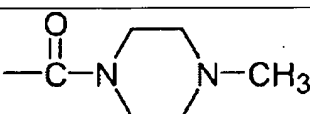
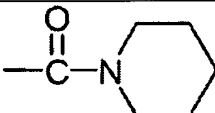
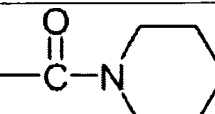
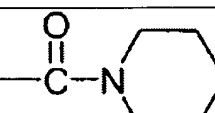
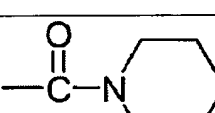
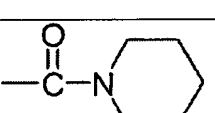
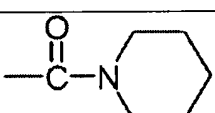
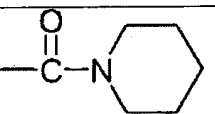
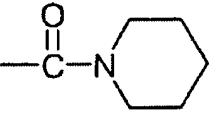
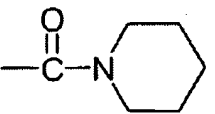
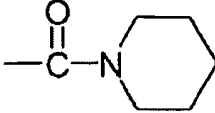
| | | |
|-----|--|---------------------------|
| BDR | - H | -CH ₃ |
| BDS | -CH ₂ C(O)NH ₂ | -CH ₃ |
| BDT | -CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CH ₃ |
| BDU | -C(O)CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CH ₃ |
| BDV | -(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ | -CH ₃ |
| BDW | -(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₃) ₂ | -CH ₃ |
| BDX | -C(O)(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₃ | -CH ₃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

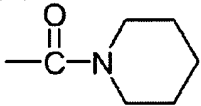
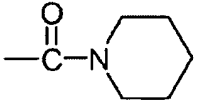
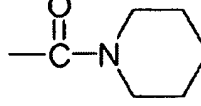
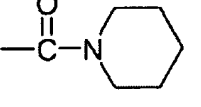
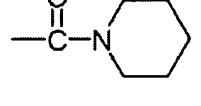
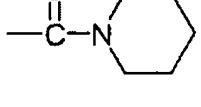
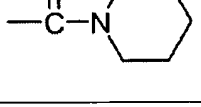
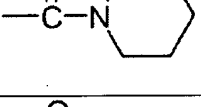
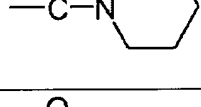
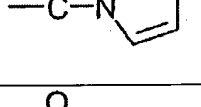
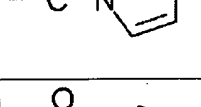
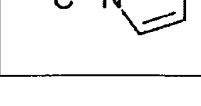
| | | |
|-----|--|---|
| BEV | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BEW | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BEX | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BEY | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BEZ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BFA | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BFB | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BFC | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ |
| BFD | $-\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFE | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFF | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFG | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFH | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFI | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFJ | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFK | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFL | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFM | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFN | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFO | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFP | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFQ | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFR | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFS | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFT | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFU | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFV | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BFW | $-\text{H}$ |  |

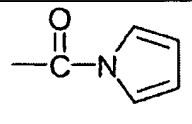
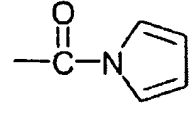
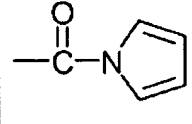
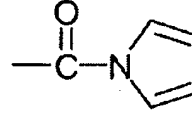
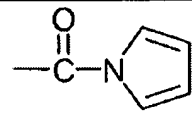
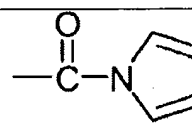
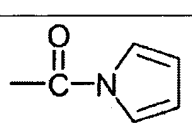
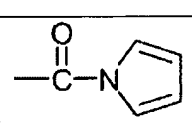
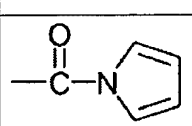
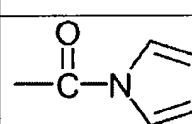
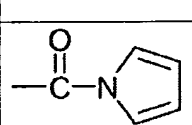
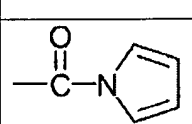
| | | |
|-----|--|---|
| BFX | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| BFY | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BFZ | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGA | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| BGB | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BGC | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGD | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGE | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGF | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGG | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGH | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGI | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |

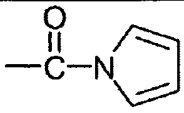
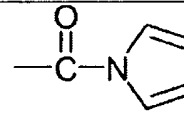
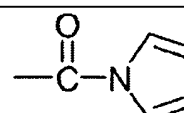
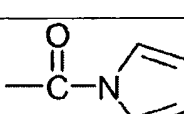
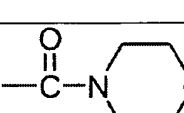
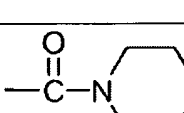
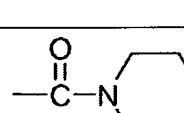
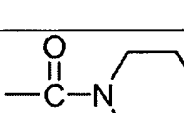
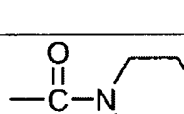
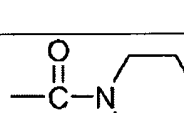
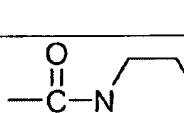
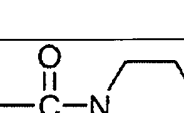
| | | |
|-----|---|--|
| BGJ | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | |
| BGK | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| BGL | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | |
| BGM | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | |
| BGN | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | |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

| | | |
|-----|--|---|
| BGV | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGW | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGX | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGY | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BGZ | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHA | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHB | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| 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 | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |

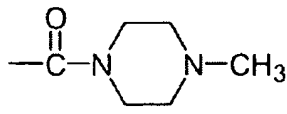
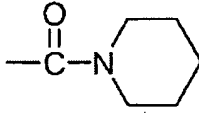
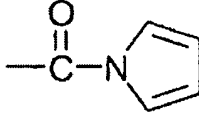

| | | |
|-----|--|--|
| BHG | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| BHH | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHI | $-\text{H}$ |  |
| BHJ | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| BHK | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BHL | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHM | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| BHN | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BHO | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHP | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHQ | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |  |
| BHR | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |

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

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

| | | |
|-----|--|---|
| BIQ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ |  |
| BIR | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BIS | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| BIT | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BIU | $-\text{H}$ |  |
| BIV | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| BIW | $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BIX | $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BIY | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ |  |
| BIZ | $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |  |
| BJA | $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ |  |
| BJB | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ |  |

| | | |
|-----|---|----------------------------------|
| BJC | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| BJD | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | |
| BJE | $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| BJF | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ | |
| BJG | $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| BJH | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ | |
| BJI | $-(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | |
| BJJ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ | |
| BJK | $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | |
| BJL | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{H}$ | |
| BJM | $-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ | |
| BJN | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | -H |
| BJO | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | -C(O)NH ₂ |
| BJP | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | -CO ₂ CH ₃ |

| | | |
|-----|---|---|
| BJQ | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CHO}$ |
| BJR | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CN}$ |
| BJS | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{CH}_3$ |
| BJT | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ |
| BJU | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ | $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| BJV | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| BJW | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| BJX | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |
| JY | $-(\text{CH}_2)_3\text{NHSO}_2\text{H}$ |  |

4.3 Métodos para a Fabricação dos Compostos 4-

Oxadiazolil-piperidina

Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da presente invenção podem ser fabricados usando sínteses orgânicas convencionais, assim como por meio dos seguintes métodos ilustrativos.

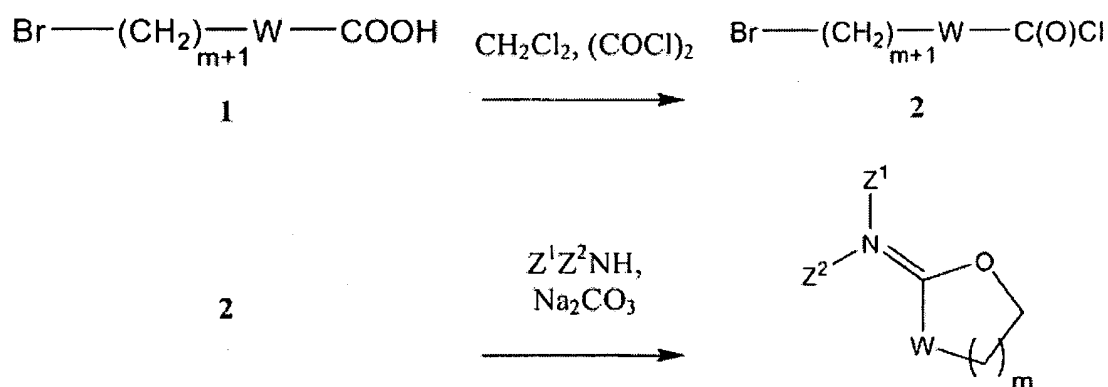
4.3.1 Síntese de Compostos da Estrutura 3

O esquema 1 mostra os métodos para tornar úteis os intermediários na síntese dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da formula I e da formula II, em que R^1 é $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}^1\text{Z}^2$, onde Z^1 e Z^2 são, independentemente, o grupo $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})$ ou Z^1 e Z^2 e o átomo de nitrogênio ao qual estão anexados são tomados em conjunto para formarem $\text{N}-(4-\text{R}^4)-\text{N}'-1\text{-piperazinil}$, aziridil,

azetidil, pirrolidil, piperidil, homopiperidil, pirrolil ou morfolinil.

Os bromoácidos **1** são convertidos cloretos bromoácidos **2** usando tionil cloreto (J.S. Pizey, *Synthetic Reactions* 2: 65 (1974)), ou, como mostrado, usando cloreto de oxalil. Os cloretos bromoácidos **2** são reagidos com Z^1Z^2NH , opcionalmente na presença de uma base, como Na_2CO_3 , para proporcionar os intermediários reativos **3**.

ESQUEMA 1



10 onde $-\text{W}-$ é $-\text{C}(\text{Ar}^1)(\text{Ar}^2)-$ ou $-\text{C}(\text{H})(\text{Ar}^3)-$, e m , Ar^1 , Ar^2 e Ar^3 são definidos acima.

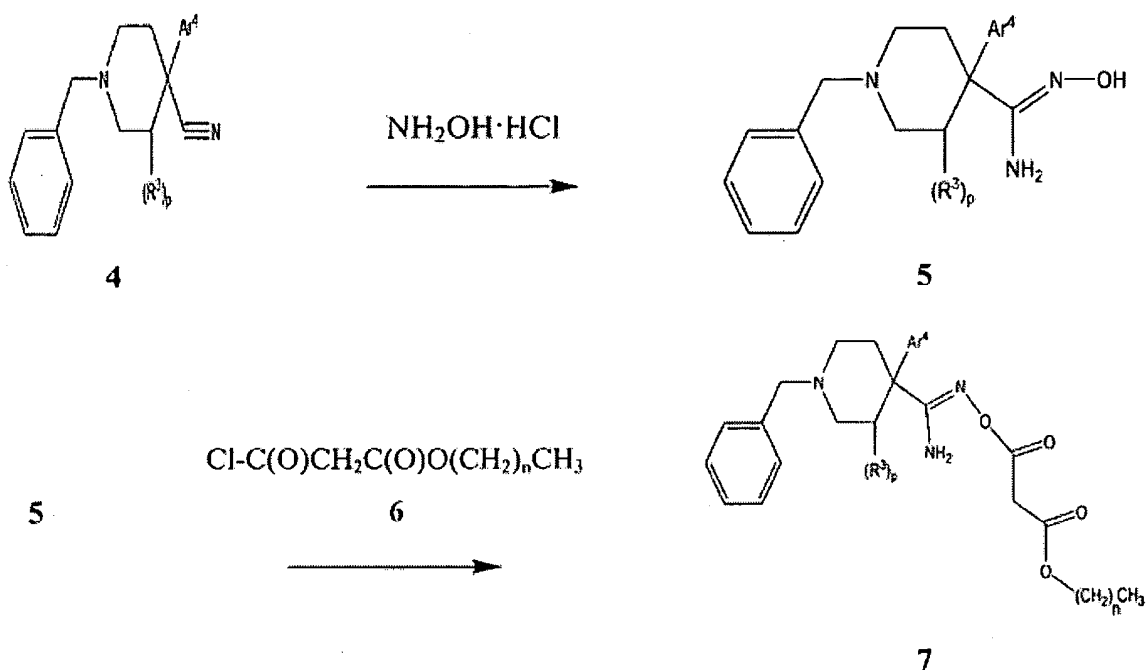
4.3.2 Síntese de Compostos da Estrutura 10

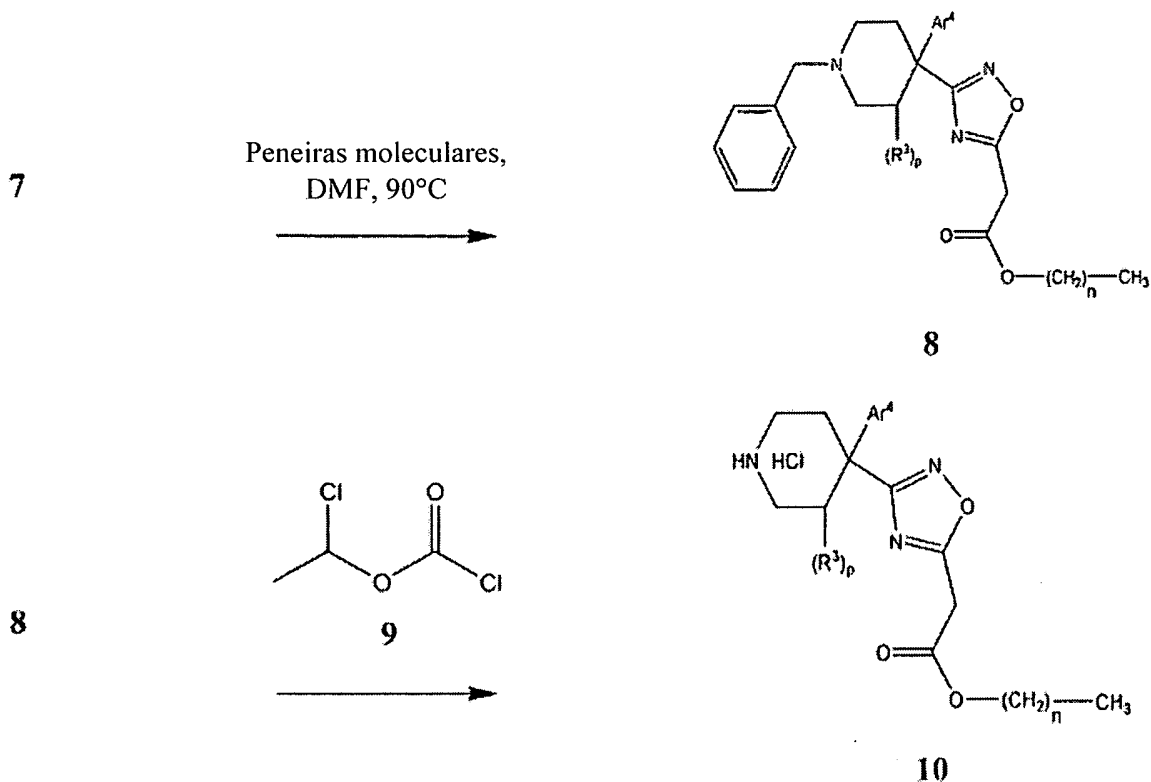
O esquema 2 mostra os métodos para tornar úteis os intermediários na síntese dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula I e da fórmula II, em que G é, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ e onde n , p , R^3 e Ar^4 são definidos acima.

20 A nitrilas **4** são adicionadas a uma mistura de cloridrato de hidroxilamina e carbonato de potássio. A suspensão resultante é agitada em temperatura ambiente e então em temperatura de refluxo para proporcionar o produto amidoxima **5**. As amidoximas **5** reagem com os derivados do cloreto de malonil **6** para

resultar no produto dos compostos N-benzil-piperidinil 7. As N-benzil-piperidiniloxadiazolas 7 são aquecidas em DMF na presença de peneiras moleculares para resultar nos compostos N-benzil-oxadiazolil-piperidina 8, que reagem com 1-cloroetil cloroformato 9 para remover o meio benzil e fornecer as oxadiazolil piperidinas 10.

ESQUEMA 2





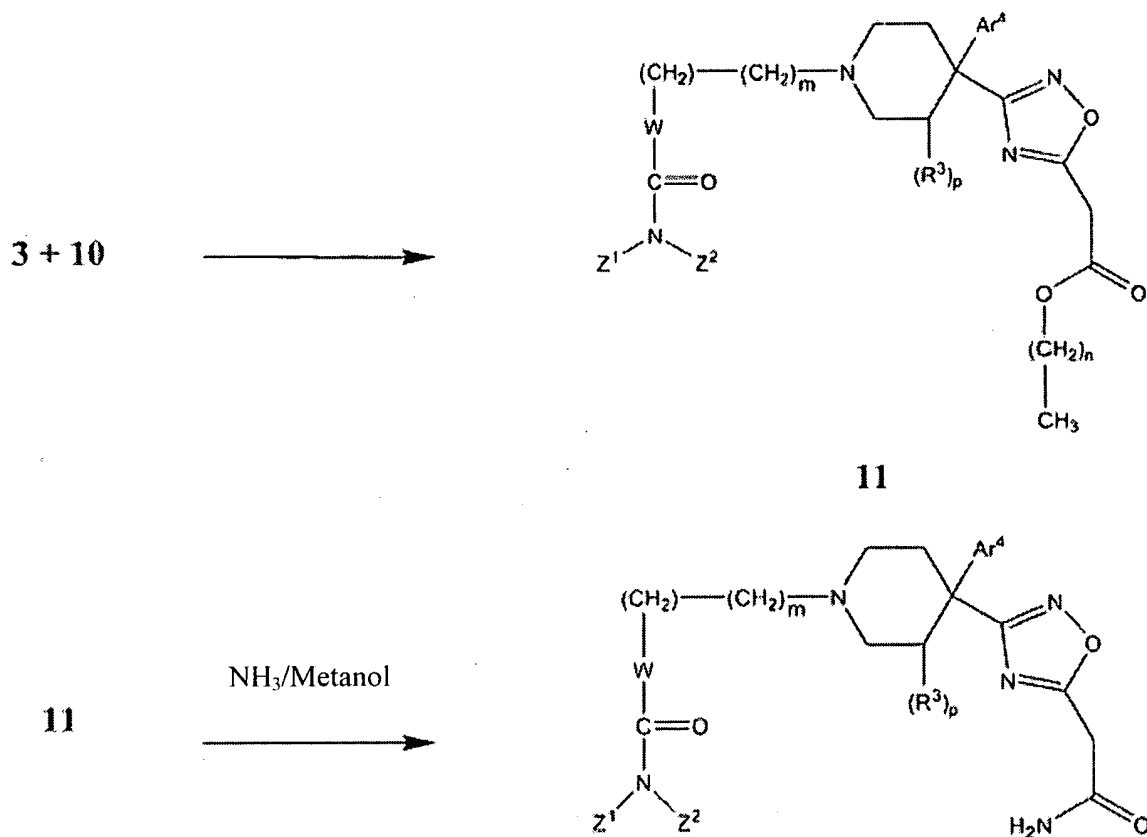
4.3.3 Síntese dos Compostos da Estrutura 12

O esquema 3 mostra métodos para uso na síntese dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula I e da fórmula II, onde R^1 é, por exemplo, $-C(O)NZ^1Z^2$, onde Z^1 e Z^2 são, independentemente um grupo $-(C_1-C_4 \text{ alquil})$ ou Z^1 e Z^2 e o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados são tomados em conjunto para formarem N-(4- R^4)-N'-1-piperazinil, aziridil, azetidil, pirrolidil, piperidil, homopiperidil, pirrolil ou morfolinil; e onde G é, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$; onde -W- é $-\text{C}(\text{Ar}^1)(\text{Ar}^2)-$ ou $-\text{C}(\text{H})(\text{Ar}^3)-$; e n, m, p, $\text{Ar}^1, \text{Ar}^2, \text{Ar}^3, \text{Ar}^4$ e R^3 são definidos acima.

Os intermediários reativos 3 e as oxadiazolilpiperidinas 10 são combinados e agitados, inicialmente a 0 °C, e depois em temperatura ambiente para fornecer compostos 4-Oxadiazolil-piperidina 11. Os compostos 4-Oxadiazolil-piperidina 11, podem ser dissolvidos em amônia e em metanol (ex., 7N,

Aldrich) e agitados em temperatura de refluxo para prover os amidos correspondentes 12.

ESQUEMA 3



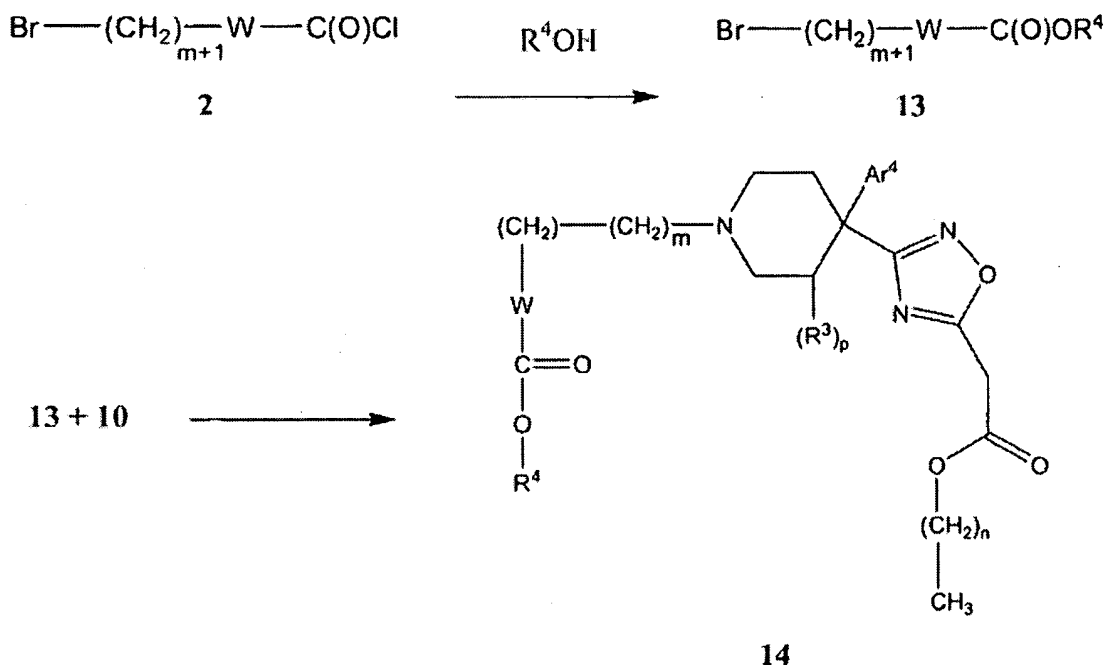
4.3.4 Síntese dos Compostos da Estrutura 14

O esquema 4 mostra métodos para uso na síntese dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula I e da fórmula II, onde R^1 é, $-\text{CO}_2\text{R}^4$ e G é, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$; onde $-\text{W}-$ é $-\text{C}(\text{Ar}^1)(\text{Ar}^2)-$ ou $-\text{C}(\text{H})(\text{Ar}^3)-$; e $n, m, p, \text{Ar}^1, \text{Ar}^2, \text{Ar}^3, \text{Ar}^4,$ e R^3 são definidos acima.

Os cloretos bromoácidos 2 (Esquema 1) são reagidos com R^4OH , opcionalmente na presença de uma base como a piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina ou base de Hünig, para fornecer bromoésteres 13. Os bromoésteres 13 reagem com as oxadiazolilpiperidinas 10 (Esquema 2) para dar as 4-oxadiazolil-

piperidinas 14.

ESQUEMA 4



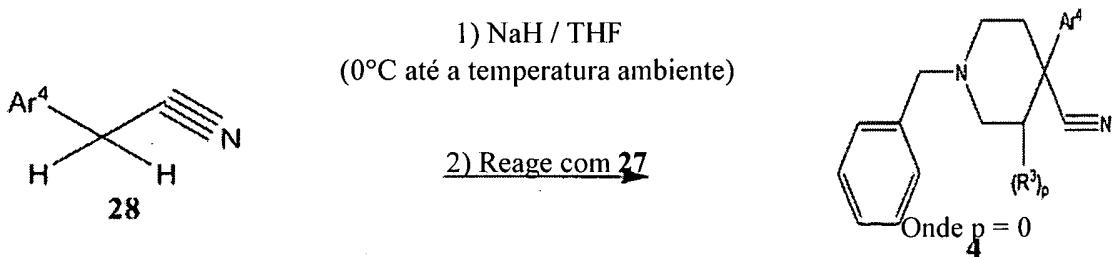
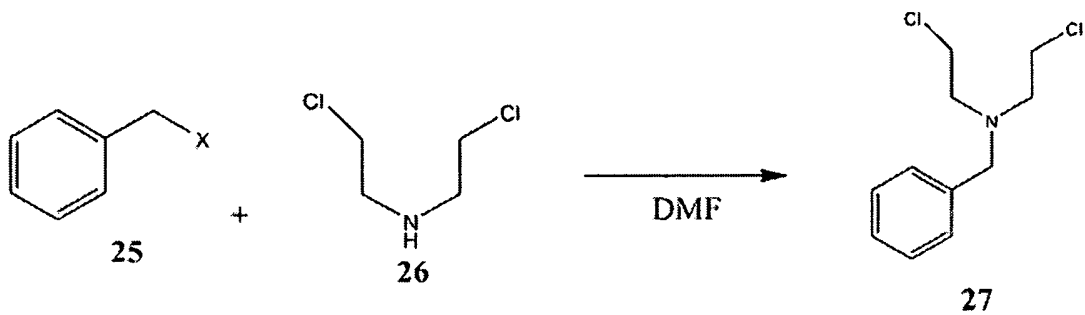
4.3.5 Síntese dos Compostos da Estrutura 4

Em certas configurações, compostos de acordo com a estrutura 4 (ex., aqueles em que p é 0), que podem ser usados na síntese dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da invenção, são preparados de acordo com o Esquema 5.

Os compostos benzílicos (Aldrich) 25 comercialmente disponíveis, onde x é -Cl ou -Br, reagem com bis(2-cloroetil)amina 26 (Aldrich) em DMF na presença de trietilamina em uma temperatura dentro da faixa da temperatura ambiente até 80 °C para dar a amina benzil-protégida 27.

A acetonitrila substituída 28, dissolvida no THF, é primeiro tratada com NaH em temperatura ambiente e depois reagida com a amina benzil-protégida 27 em temperatura de refluxo no THF para dar a nitrila 4, que pode ser usada, por exemplo, na síntese mostrada no Esquema 2, acima.

ESQUEMA 5



Cada estrutura ora mostrada deve englobar todos os estereoisômeros e seus tautômeros, entendendo que cada um dos quais esteja incluído na presente invenção, seja especificamente revelado ou não, e se o estereoisômero ou tautômero ora mostrado representa ou não um estereoisômero ou tautômero em excesso com relação a qualquer outro seu estereoisômero ou tautômero. Assim, a invenção também engloba os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina e seus usos como descrito na presente, sob a forma de seus estereoisômeros ou tautômeros individuais. Além disso, um ou mais átomos de hidrogênio, carbono ou outros átomos de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser substituídos por um isótopo do átomo de hidrogênio, carbono ou de outros átomos, respectivamente. Esses compostos, que são englobados pela presente invenção, são úteis como ferramentas de pesquisas e diagnóstico nos estudos farmacocinéticos metabólicos e em ensaios de ligação.

4.4 Usos Terapêuticos dos Compostos 4-

Oxadiazolil-piperidina

De acordo com a invenção, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina são administrados a um animal, sendo em uma configuração um mamífero, em outra configuração um humano, para o tratamento ou para a prevenção da dor. Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser usados para tratar ou evitar a dor aguda ou crônica. Por exemplo, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser usados, sem limitações, para o tratamento ou para a prevenção dor do câncer, dores centrais, dores laborativas, dor do infarto do miocárdio, dores pancreáticas, dores de cólicas, dores pós-operatórias, dores de cabeça, dores musculares e dores associadas ao tratamento intensivo.

Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina também podem ser usados para a inibição, prevenção ou o tratamento da dor associada à inflamações ou a uma doença inflamatória em um animal. A dor a ser inibida, tratada ou prevenida pode estar associada à uma inflamação associada à uma doença inflamatória, que pode surgir quando houver uma inflamação do tecido corporal, e que pode ser uma resposta inflamatória local e/ou uma inflamação sistêmica. Por exemplo, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser usados para inibir, tratar ou prevenir a dor associada a doenças inflamatórias incluindo, sem limitações: rejeição a transplantes de órgãos, danos de reoxigenação resultantes de transplantes de órgãos (ver Grupp et al. *J. Mot. Cell Cardiol.* 31:297 303 (1999)) incluindo, sem limitações, transplantes cardíacos, de pulmões, do fígado ou dos rins: doenças inflamatórias crônicas das articulações, incluindo artrite, artrite reumatóide, osteoartrite e doenças ósseas associadas ao aumento de reabsorção óssea; doenças inflamatórias intestinais,

como ileíte, colite ulcerativa, síndrome de Barrett e doença de Crohn; doenças inflamatórias pulmonares, como asma, síndrome de distúrbios respiratórios adultos e doença pulmonar obstrutiva crônica; doenças inflamatórias dos olhos, incluindo a distrofia

5 córnea, tracoma, oncocercíase, uveíte, oftalmite e endoftalmite simpático; doenças inflamatórias crônicas das gengivas, incluindo gengivite e periodontite; tuberculose; lepra; doenças inflamatórias renais, incluindo complicações urêmicas, glomerulonefrite e nefrose; doenças inflamatórias da pele,

10 incluindo esclerodermatite, psoríase e eczema; doenças inflamatórias do sistema nervosa central, incluindo doenças crônicas desmielizadoras do sistema nervoso, esclerose múltipla, neurodegeneração relativa à AIDS e doença de Alzheimer, meningite infecciosa, encefalomielite, doença

15 de Parkinson, doença de Huntington, esclerose amiotrófica lateral e encefalites viral ou autoimune; doenças auto-imunes, incluindo diabetes melito Tipo I e Tipo II; complicações diabéticas, incluindo, sem limitações, catarata diabética, glaucoma, retinopatia, nefropatia (como microalbuminúria

20 nefropatia diabética progressiva), polineuropatia, mononeuropatias, neuropatia autônoma, gangrene dos pés, doença arterial coronariana aterosclerótica, doença arterial periférica, coma não cetótica hiperosmolar hiperglicêmica, úlceras dos pés, problemas articulares e complicações da pele ou da membrana mucosa (como

25 infecção, uma mancha na canela, infecção por cândida ou necrobiose lipóidica do diabetes); vasculite imuno-complexa, lúpus eritematoso sistêmico (SLE); doenças inflamatórias cardíacas, como a cardiomiopatia, doença cardíaca isquêmica, hipercolesterolemia e

aterosclerose; assim como várias outras doenças que podem ter componentes inflamatórios significativos, incluindo preeclâmpsia, insuficiência hepática crônica, trauma cerebral e da coluna vertebral e câncer. Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina também
5 podem ser usados para a inibição, tratamento ou prevenção da dor associada à doença inflamatória que pode, por exemplo, ser uma inflamação sistêmica do corpo, exemplificada por um choque gram-positivo ou gram-negativo, choque hemorrágico ou anafilático ou choque induzido por quimioterapia do cancer em resposta às
10 citocinas pró-inflamatórias, ex., choque associado às citocinas pró-inflamatórias. Esse choque pode ser induzido, por exemplo, por um agente quimioterápico administrado como tratamento para o câncer.

Em uma outra configuração, os Compostos 4-
15 Oxadiazolil-piperidina são administrados a um animal, em uma configuração um mamífero, em uma outra configuração um humano, para o tratamento ou a prevenção da diarreia. Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser usados para tratar ou prevenir a diarreia aguda ou crônica. Por exemplo, os Compostos 4-
20 Oxadiazolil-piperidina podem ser usados, sem limitações, para o tratamento ou a prevenção da diarreia aguda causada por vírus, como, sem limitações, pelo vírus Norwalk, vírus semelhantes ao Norwalk, Rotavírus e Citomegalovírus: protozoários, como sem limitações a *Girardia lamblia*, *Crpytosporidium* e *Entamoeba*
25 *histolytica*; e bactérias, incluindo sem limitações, o *Stapylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *E. coli* enterotoxigênico, *Vibrio cholera*, *E. coli* entero-hemorrágico 0157:H5, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*,

Campylobacter jejuni, *Salmonella*, *E. coli* enteroinvasivo, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia*, *Nisseria gonorrhoeae* e *Listeria monocytogenes*. Por exemplo, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser usados para o

5 tratamento ou para a prevenção da diarreia crônica classificada como, incluindo sem limitações, a diarreia osmótica, diarreia secretória ou resultante de um problema inflamatório, uma síndrome de má absorção, um distúrbio de motilidade e uma infecção crônica.

O presente inventor acredita que, diferentemente

10 dos agonistas opióides tradicionais e dos agentes antiinflamatórios não esteróides, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina não cruzam de forma significativa a barreira sangue-cérebro. Assim, a administração de uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina a um animal deve

15 resultar em menos efeitos colaterais, incluindo, por exemplo, depressão respiratória, euforia indesejada, sedação, aumento de tolerância a medicamentos e maior dependência a medicamentos, que podem resultar da administração dos tradicionais agonistas opióides ou dos agentes antiinflamatórios não esteróides. Em uma

20 configuração, a administração de uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina a um animal não resulta em nenhum dos efeitos colaterais supramencionados. Portanto, em determinadas configurações, os presentes métodos englobam o tratamento ou a prevenção da dor, reduzindo ou eliminando um ou

25 mais dos efeitos colaterais supramencionados.

Sem desejar qualquer ligação teórica, acredita-se que os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina são agonistas e, dessa forma, são capazes de estimular um receptor opióide. Em uma

configuração, o receptor opióide é um receptor μ . Em outra configuração, o receptor opióide é um receptor ORL-1. Em ainda outra configuração, o receptor opióide é um receptor opióide δ .

A invenção também se refere a métodos para a
5 estimulação da função receptora opióide em uma célula compreendendo o contato de uma célula capaz de expressar um receptor opióide com uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina. O método é também útil para estimular a função receptora opióide em uma célula *in vivo*, em um animal, em
10 uma configuração em um humano, pelo contato de uma célula capaz de expressar uma função receptora opióide, em um animal, com uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina. Em uma configuração, o método é útil para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia em um animal. O tecido cerebral, o tecido da
15 coluna espinhal, as células imunes, as células do trato gastrointestinal e as células nervosas aferentes primárias são exemplos de tecidos e/ou de células que podem expressar um receptor opióide. Esse método pode ser usado *in vitro*, por exemplo, como um ensaio para selecionar células que expressem um
20 receptor opióide.

4.4.1 Administração Terapêutica/Profilática e

Composições da Invenção

Devido às suas atividades, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina são vantajosamente úteis na medicina
25 veterinária e humana. Como acima descritos, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina são úteis para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia em um animal necessitado.

Quando administrados a um animal, os Compostos

4-Oxadiazolil-piperidina podem ser fornecidos como um componente de uma composição farmacêutica que compreende um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. As presentes composições, que compreendem os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina, são, em uma
5 configuração, administrados oralmente. As composições da invenção também podem ser adaptadas e administradas por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bolus, por absorção pelos revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (ex., mucosa oral, retal e mucosa intestinal, etc.) e podem ser
10 administradas individualmente ou em conjunto com um outro agente terapêutico. A administração pode ser sistêmica ou local. São conhecidos vários sistemas de tratamento, ex., encapsulação em lipossomos, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., e podem ser usados para administrar os Compostos 4-Oxadiazolil-
15 piperidina.

Os métodos de administração incluem, sem limitações, o intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutâneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, retal, por inalação ou
20 tópico, particularmente pelos ouvidos, nariz, olhos ou pela pele. O modo de administração é deixado para escolha do médico. Na maioria dos exemplos, a administração resultará na liberação de uma quantidade terapeuticamente efetiva dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina no fluxo sanguíneo.

25 Em configurações específicas, pode ser desejável administrar localmente os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina. Isto pode ser feito, por exemplo, por infusão local durante a cirurgia, a aplicação tópica, ex., em conjunto com um curativo de ferimento

após a cirurgia, por injeção, por meio de um cateter, por meio de supositório ou por meio de um implante, o referido implante sendo de um material poroso, não poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, como as membranas sialásticas ou fibras.

5 Também pode ser feita a administração pulmonar, ex., usando um inalador ou nebulizador e a formulação com um agente aerosolizador, ou via perfusão em um surfactante pulmonar fluorocarbono ou sintético. Em determinadas configurações, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser formulados como
10 supositórios, com ligantes e excipientes tradicionais como os triglicérides.

Em outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser administrados em uma vesícula, em particular um lipossomo (ver Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990) and Treat et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 and 353-365 (1989)).

Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser administrados em um sistema de liberação controlada (ver, ex., Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release, supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Podem ser usados os outros sistemas de liberação controlada discutidos na revisão de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). Em uma configuração, pode ser usada uma bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987);
20 Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); and Saudek et al., *N Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). Em outra configuração, podem ser usados 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); and Howard et al., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Em ainda outra configuração, pode ser colocado um sistema de liberação controlada na proximidade de um alvo de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina, exigindo assim somente uma fração da dose sistêmica. Em outras configurações, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser administrados por meios de liberação controlada ou pela administração de dispositivos bem conhecidos dos técnicos no assunto. Os exemplos incluem, sem limitações, os descritos nas Patentes norte-americanas N^{as}: 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, todas incorporadas à presente por referência. Essas formas farmacêuticas podem ser usadas para prover liberação lenta ou controlada de um ou mais princípios ativos usando, por exemplo, hidropilmetilcelulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos multicamadas, micropartículas, lipossomos, microesferas ou combinação desses, para prover o perfil de liberação desejado em proporções variadas. As adequadas liberações de formulações controladas conhecidas pelos técnicos no assunto, incluindo aquelas descritas na presente, podem ser prontamente selecionadas para uso com os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina. A invenção engloba assim, formas farmacêuticas de dosagem unitária simples, adequadas para a administração oral como, sem limitações, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel e

caplets que são adaptados para liberação controlada.

As presentes composições podem, opcionalmente, compreender uma quantidade adequada de um excipiente farmacologicamente aceitável, de maneira a prover a forma para a adequada administração ao animal. Esses excipientes farmacêuticos podem ser líquidos, como água e óleos, incluindo os de origem de petróleo, animal, vegetal ou sintética, como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e similares. Os excipientes farmacêuticos podem ser salinos, goma de acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, uréia e similares. Além disso, podem ser usados agentes auxiliares, estabilizadores, espessantes, lubrificantes e colorantes. Quando administrados a um animal, os excipientes farmacologicamente aceitáveis são, de preferência, estéreis. A água é um excipiente particularmente útil quando o Composto 4-Oxadiazolil-piperidina é administrado por via intravenosa. As soluções salinas e as soluções de dextrose aquosa e glicerol também podem ser empregadas como excipientes líquidos, especialmente para as soluções injetáveis. Excipientes farmacêuticos adequados também incluem o amido, glicose, lactose, sucrose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite magro em pó, glicerol, propileno glicol, água, etanol e similares. As presentes composições, se desejado, também podem conter pequenas quantidades de agentes molhantes ou emulsificantes ou agentes tamponadores de pH.

Veículos ou excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados para administração intravenosa dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina incluem, sem limitações, solução salina

normal (cerca de 0,9%), polietilenoglicol cerca de 25% a cerca de 30% ("PEG") diluído em solução salina ou água, e hidroxipropil β -ciclodextrina cerca de 2% a cerca de 30% diluído em água. Em uma configuração, as composições para administração intravenosa

5 compreendem o composto dissolvido em tampão aquoso isotônico estéril. Quando necessário, as composições também podem incluir um agente de solubilização. As composições para administração intravenosa podem, opcionalmente, incluir um anestésico local como a lignocaína para diminuir a dor no local da injeção. Em geral, os

10 princípios são fornecidos separadamente ou misturados na forma farmacêutica unitária, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado isento de água em recipiente hermeticamente vedado como uma ampola ou um sachê, indicando a quantidade do agente ativo. Quando os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina forem

15 administrados por infusão, podem ser administrados, por exemplo, a partir de um frasco de infusão contendo água ou solução salina estéril de classificação farmacêutica. Quando os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina forem administrados por injeção, pode ser provida uma ampola de água estéril para injeção ou a solução

20 salina pode ser provida de maneira que os princípios possam ser misturados antes da administração.

Veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados para administração intraperitoneal dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina incluem, sem limitações,

25 solução salina normal (cerca de 0,9%), PEG cerca de 25% a cerca de 30% diluído em solução salina ou água, propilenoglicol cerca de 25% a 30% (PG) diluído em solução salina ou água, e hidroxipropil β - ciclodextrina cerca de 2% a 30% diluído em água.

Veículos ou excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados para administração subcutânea e intramuscular dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina incluem, sem limitações, água, solução salina normal (cerca de 0,9%), PEG cerca de 25% a 5 cerca de 30% diluído em solução salina ou água e PG cerca de 25% a cerca de 30% diluído em solução salina ou água .

Veículos ou excipientes farmacologicamente aceitáveis para administração oral dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina incluem, sem limitações, água, solução salina normal 10 (cerca de 0,9%), PEG polietilenoglicol PEG cerca de 25% a cerca de 30% diluído em solução salina ou água, hidroxipropil β - ciclodextrina cerca de 2% a 30% diluído em água, PG cerca de 25% a cerca de 30% diluído em solução salina ou água e metilcelulose cerca de 1% a cerca de 5% diluída em água.

15 Veículos ou excipientes farmacologicamente aceitáveis para administração intracerebroventricular e intratecal dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina incluem, sem limitações, solução salina normal (cerca de 0,9%).

A presente invenção pode tomar a forma de 20 soluções, suspensões, emulsões, comprimidos, pílulas, pellets, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações para liberação sustentada, supositórios, aerossóis, sprays, suspensões ou qualquer outra forma adequada de uso. Em uma configuração, a composição está sob a forma de uma cápsula (ver 25 ex., Patente norte-americana N° 5.698.155). Outros exemplos de excipientes farmacêuticos adequados estão descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995), incorporado à presente por referência.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina são formulados de acordo com procedimentos de rotina como uma composição adaptada para administração oral a um animal, particularmente a um humano. As composições para administração oral podem estar sob a forma de comprimidos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires, por exemplo. As composições de administração oral podem conter agentes preservantes, agentes colorantes e um ou mais agentes, por exemplo, agentes adoçantes como a frutose, aspartame ou sacarina e agentes flavorizantes como a hortelã, óleo de gualtéria ou cereja, para fornecer uma preparação farmacologicamente palatável. Além disso, quando sob a forma de comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas ou formuladas de outra forma para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal, provendo assim uma ação sustentada por um grande período de tempo. Membranas seletivamente permeáveis que circundam um composto de acionamento osmoticamente ativo também são adequadas para as composições de administração oral. Nessas últimas plataformas, o fluido do ambiente que circunda a cápsula é embebido pelo composto de acionamento, que incha para deslocar a composição agente ou agentes por uma abertura. Essas plataformas de tratamento podem prover um perfil de tratamento de ordem essencialmente zero, oposto aos perfis adicionados das formulações de liberação imediata. Também pode ser usado um material de retardo de tempo, como o monoestearato de glicerol ou o estearato de glicerol. As composições orais podem incluir excipientes padrão como o manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose e carbonato de

magnésio. Em uma configuração, esses excipientes são de classificação farmacêutica.

As composições farmacêuticas de liberação controlada podem ter um objetivo comum de melhorar a terapia medicamentosa com relação à obtida por suas contrapartes não controladas. Em uma configuração, uma composição de liberação controlada compreende uma quantidade mínima de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina para curar ou controlar o problema em um tempo mínimo. As vantagens das composições de liberação controlada incluem a atividade prolongada do medicamento, a frequência reduzida de dosagem e a maior conformidade do paciente. Além disso, as composições de liberação controlada podem afetar de maneira favorável o tempo de início da ação ou outras características, como os níveis sanguíneos do Composto 4-Oxadiazolil-piperidina, podendo assim reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

Em uma configuração, as composições de liberação controlada podem inicialmente liberar uma quantidade de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina que imediatamente trate ou previna a dor ou a diarreia, e então gradual e continuamente liberem uma outra quantidade do Composto 4-Oxadiazolil-piperidina para manter esse nível de efeito profilático ou terapêutico por um grande período de tempo. Para manter esse nível constante de Composto 4-Oxadiazolil-piperidina no corpo, o Composto 4-Oxadiazolil-piperidina pode ser liberado pela forma farmacêutica a uma taxa que substitua a quantidade de Composto 4-Oxadiazolil-piperidina sendo metabolizada e excretada do corpo. A liberação controlada de um princípio ativo pode ser estimulada por várias

condições incluindo, sem limitações, alterações de pH, alterações de temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou disponibilidade de água ou outras condições ou compostos fisiológicos.

5 A quantidade dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina efetiva para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia pode depender da natureza ou da severidade do distúrbio ou da condição que provoca a dor e pode ser determinada por meio de técnicas clínicas padrão. Além disso, podem ser empregados
10 opcionalmente ensaios *in vitro* ou *in vivo* para ajudar a identificar as quantidades farmacêuticas efetivas ideais. A dose exata a ser empregada também pode depender da via pretendida de administração, e do grau de severidade da dor ou da diarreia, podendo ser determinada de acordo com o julgamento médico, em
15 vista das circunstâncias de cada paciente e dos estudos clínicos publicados. As quantidades farmacêuticas adequadas efetivas podem variar entre cerca de 10 microgramas e cerca de 2500 miligramas a cada 4 h, apesar de ser tipicamente cerca de 100mg ou menos. Em uma configuração, a quantidade efetiva de dosagem varia entre
20 cerca de 0,01 miligramas a cerca de 100 miligramas de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina a cada 4 h e, em outra configuração cerca de 0,020 miligramas a cerca de 50 miligramas a cada 4 h, e em outra configuração cerca de 0,025 miligramas a cerca de 20 miligramas a cada 4 h. As quantidades farmacêuticas descritas na
25 presente se referem às quantidades totais administradas; isto é, se mais de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina for administrado, as quantidades farmacêuticas efetivas correspondem à quantidade total administrada.

Quando uma célula capaz de expressar um receptor opióide tem contato com um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina *in vitro*, a quantidade efetiva para a estimulação da função do receptor opióide varia tipicamente entre cerca de 0,01 mg a
5 cerca de 100 mg/L, em uma configuração entre cerca de 0,1 mg a cerca de 50 mg/L, e em outra configuração entre cerca de 1 mg a cerca de 20 mg/L, de uma solução ou suspensão de um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável. Em uma configuração, o receptor opióide é um receptor μ . Em outra configuração, o
10 receptor opióide é um receptor ORL-1. Em uma outra configuração, o receptor opióide é um receptor opióide δ .

Quando uma célula capaz de expressar um receptor opióide tem contato com um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina *in vivo*, a quantidade efetiva para a estimulação da função do
15 receptor opióide varia tipicamente entre cerca de 0,01 mg a cerca de 100 mg/kg de peso corporal por dia, em uma configuração entre cerca de 0,1 mg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal por dia, e em outra configuração de cerca de 1 mg a cerca de 20 mg/kg de peso corporal por dia. Em outra configuração, o receptor opióide é um
20 receptor μ . Em outra configuração, o receptor opióide é um receptor ORL-1. Em outra configuração, o receptor opióide é um receptor δ .

Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina podem ser testados *in vitro* ou *in vivo* quanto à capacidade de tratarem ou de
25 prevenir a dor ou a diarreia antes do uso em humanos. Os sistemas de modelos animais podem ser usados para demonstrar a segurança ou a eficácia dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina.

Os presentes métodos para o tratamento ou para a

prevenção da dor ou da diarreia em um animal podem ainda compreender a administração ao animal de uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina em combinação com uma quantidade efetiva de outro agente terapêutico.

5 Os presentes métodos para a estimulação da função receptora opióide em uma célula podem ainda compreender o contato de uma célula com uma quantidade efetiva de um outro agente terapêutico.

Exemplos de outros agentes terapêuticos incluem, sem limitações, um agonista opióide, um analgésico não opióide, um agente antiinflamatório não esteróide, um agente antiemético, um inibidor Cox-II, um antiemético, um bloqueador β adrenérgico, um anticonvulsivante, um antidepressivo, um bloqueador de canal de Ca^{2+} , um agente anticâncer, um agente ansiolítico, um agente para o tratamento ou a prevenção de um distúrbio viciante e suas misturas.

Quantidades efetivas de outros agentes terapêuticos são bem conhecidas pelos técnicos do assunto. Entretanto, fica bem incorporado para a escolha do técnico do assunto determinar a faixa da quantidade efetiva ideal do outro agente terapêutico. Em uma configuração da invenção, em que é administrado um outro agente terapêutico a um animal, a quantidade efetiva do Composto 4-Oxadiazolil-piperidina é menor do que sua quantidade efetiva seria caso o outro agente terapêutico não fosse administrado. Nesse caso, sem ligar-se a nenhuma teoria, acredita-se que o Composto 4-Oxadiazolil-piperidina e o outro agente terapêutico atuem de maneira sinérgica para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia.

Exemplos de agonistas opióides úteis incluem, sem limitações, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazene, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, 5 diampromida, diamorfona, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno fentanil, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, 10 cetobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxycodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, 15 fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, seus sais e misturas farmacêuticamente aceitáveis.

Em determinadas configurações, o agonista opióide 20 é selecionado a partir da codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, diidrocodeína, diidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, seus sais e misturas farmacêuticamente aceitáveis.

Exemplos de analgésicos não opióides úteis incluem agentes antiinflamatórios não esteróides, como aspirina, 25 ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofênico, fluprofeno, ácido

bucloxico, indometacina, sulindac, tolmetin, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, 5 sudoxicam, isoxicam e seus sais e misturas farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos de outros analgésicos não opióides adequados incluem as seguintes classes químicas não limitadoras de medicamentos antiinflamatórios não esteróides analgésicos, antipiréticos: derivados do ácido salicílico, incluindo aspirina, 10 salicilato de sódio, trisalicilato de magnésio e colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilalíclico, sulfasalazina e olsalazina; derivados para aminofenol incluindo acetaminofeno e fenacetina; ácidos indolacético e indeno acético, incluindo indometacina, sulindac e etodolac; ácidos heteroaril acéticos, 15 incluindo tolmetina, diclofenaco e cetorolac; ácidos antranílicos (fenamatos), incluindo ácido mefenâmico e ácido meclofenâmico; ácidos enólicos, incluindo oxicams (piroxicam, tenoxicam) e pirazolidinedionas (fenilbutazona, oxifentartazona); e alcanonas, incluindo nabumetona. Para uma descrição mais detalhada dos AINEs, 20 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 and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) and Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs* in 25 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995) que são incorporados por referência em suas totalidades. São descritos os inibidores Cox-II adequados e inibidores 5-lipoxigenase, assim como suas

combinações, entre outros locais, na Patente norte-americana N° 6.136.839. Os inibidores Cox II incluem, sem limitações, rofecoxib e celecoxib.

Exemplos de agentes antieméticos úteis incluem, sem limitações, alpiroprida, diidroergotamina, dolasetron, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazina, lisurida, lomerizina, oxetorona metisergida, pizotilina e suas misturas.

Os outros agentes terapêuticos podem, de forma alternativa, serem agentes antieméticos. Os agentes antieméticos úteis incluem, sem limitações, metocloprômida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, monoetanolamina acetileucina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetraidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, e suas misturas.

Exemplos de bloqueadores β -adrenérgicos úteis incluem, sem limitações, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, 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, oxprenolol,

penbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol e xibenolol.

Exemplos de anticonvulsivantes úteis incluem, sem
 5 limitações, acetilfeneturida, albutoína, aloxidone, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-
 butírico, atrolactamida, beclamida, buramato, brometo de cálcio, carbamazepina, cinromida,
 clometiazola, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona,
 doxenitroína, eterobarb, etadiona, etosuximida, etotoína,
 10 felbamato, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano,
 lamotrigina, brometo de magnésio, sulfato de magnésio,
 mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-
 metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilidantoína,
 narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina,
 15 parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital,
 fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato
 sódico, brometo de potássio, pregabalina, primidona, progabida,
 brometo de sódio, solanum, brometo de estrôncio, suclofenida,
 sultiame, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido
 20 valpróico, valpromida, vigabatrina e zonisamida.

Exemplos de antidepressivos úteis incluem, sem
 limitações, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram,
 dimetazan, fencamina, indalpin, cloridrato de indeloxazina,
 nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina,
 25 sertralina, tiazetim, trazodona, benmoxina, iproclozida,
 iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina,
 cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindola,
 mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina,

amitriptilínóxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina,
 demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina,
 doxepina, fluacizina, imipramina, imipramina N-óxido, iprindola,
 lofepramina, melitracen, metapramina, nortriptilina, noxiptilina,
 5 opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina,
 tianeptina, trimipramina, adrafinil, benactizina, bupropiona,
 butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato,
 femoxetina, fententadiol, fluoxetina, fluvoxamina,
 hematoporfirina, hipericina, levofacetoperana, medifoxamina,
 10 milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozana,
 piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindola,
 cloreto de rubídio, sulpirida, tandospirona, tozalinona,
 tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano,
 venlafaxina, viloxazina e zimeldina.

15 Exemplos de bloqueadores de canal de Ca^{2+} úteis
 incluem, sem limitações, bepridil, clentiazem, diltiazem,
 fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil,
 terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina,
 benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina,
 20 isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina,
 nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina,
 cinarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclano,
 etafenona, fantofarona e perexilina.

25 Exemplos de agentes anticâncer úteis incluem, sem
 limitações, acivicina, aclarubicina, cloridrato de acodazola,
 acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina,
 acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozola,
 antramicina, asparaginase, asperlina, azacitidina, azetepa,

azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, cloridrato de bisantrene, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sódio, bropirimina, busulfan, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimer, carboplatina, carmustina, 5 cloridrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina, cisplatina, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, cloridrato de daunorubicina, decitabina, dexormaplatina, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, 10 cloridrato de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, cloridrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatina, enpromato, epipropidina, cloridrato de epirubicina, erbulozola, esorubicina, cloridrato, estramustina, fosfato sódico de estramustina, 15 etanidazola, etoposida, fosfato de etoposida, etoprina, cloridrato de fadrozola, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracil, flurocitabina, fosquidona, fostriecina sódica, gemcitabina, cloridrato de gemcitabina, hidroxiuréia, cloridrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II 20 (incluindo interleucina recombinante II ou rIL2), interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferon beta-I a, interferon gama-I b, iproplatina, cloridrato de irinotecan, acetato de lanreotida, letrozola, acetato de leuprolida, cloridrato de liarozola, lometrexol sódio, lomustina, 25 cloridrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, cloridrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalano, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sódico, metoprina, meturedpa, mitindomida, mitocarcina,

mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper,
mitotano, cloridrato de mitoxantrono, ácido micofenólico,
nocodazola, nogalamicina, ormaplatina, oxisuran, paclitaxel,
pegaspargase, peliomicina, pentamustina, sulfato de peplomicina,
5 perfosfamida, pipobromano, piposulfano, cloridrato de
piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sódio,
porfiromicina, prednimustina, cloridrato de procarbazona,
puromicina, cloridrato de puromicina, pirazofurina, riboprina,
rogletimida, safingol, cloridrato de safingol, semustina,
10 simtrazena, esparfosato sódio, esparsomicina, cloridrato de
espirogermânio, espiromustina, espiroplatina, estreptonigrina,
estreptozocina, sulofenur, talisomicina, tecogalan sódio, tegafur,
cloridrato de teloxantrona, temoporfina, teniposida, teroxirona,
testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazofurina,
15 tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona,
fosfato triciribina, trimetrexato, glucuronato trimetrexato,
triptorelina, cloridrato de tubulozola, uracil mostarda, uredepa,
vapreotida, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de
vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de
20 vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina,
tartarato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de
vinzolidina, vorozola, zeniplatina, zinostatina, cloridrato de
zorubicina.

Exemplos de outros medicamentos anticâncer
25 incluem, sem limitações, 20-epi-1,25 diidroxivitamina D3; 5-
etiniluracil; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol;
adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina;
ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico;

amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozola; andrografolida;
inibidores de angiogênese; antagonista D; antagonista G;
antarelix; proteína-1 morfogenética anti dorsalizante;
antiandrogênio, carcinoma prostático; antiestrogênio;
5 antineoplastona; oligonucleotídeos antisense; glicinato de
afidicolina; moduladores do gene da apoptose; reguladores de
apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminase;
asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina
2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados da
10 bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas BCR/ABL;
benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados beta lactam; beta
aletina; betaclamícina B; ácido betulínico; inibidor bFGF;
bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilepermina; bisnafida;
bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano;
15 butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados da
camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-
triazola; carboxiamidotriazola; CaRest M3; CARN 700; inibidor
derivado de cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína cinase
(ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas;
20 cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis porfirina;
cladribina; análogos do clomifeno; clotrimazola; colismicina A;
colismicina B; combretastatina A4; análogo da combretastatina;
conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8;
derivados da criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas;
25 cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; fator citolítico;
citostatina; dacliximab; decitabina; deidrodidemnina B;
deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxana;
dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina;

diidro-5-azacitidina; diidrotaxol; 9-dioxamicina; difenil
 espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina;
 droloxifene; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina;
 edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur;
 5 epirubicina; epristerida; análogo da estramustina; estrogênio
 agonistas; estrogênio antagonistas; etanidazola; etoposida
 fosfato; exemestano; fadrozola; fazarabina; fenretinida;
 filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona;
 fludarabina; cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex;
 10 formestana; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina;
 nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de
 gelatinase; gemcitabina; inibidores de glutatona; hepsulfam;
 heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido
 ibandrônico; idarubicina; idoxifena; idramantona; ilmofosina;
 15 ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; peptídeos
 imunoestimulantes; inibidor do receptor do fator 1 de crescimento
 semelhante à insulina; agonistas interferon; interferons;
 interleucinas; iobenguane; iododoxorubicina; 4-ipomeanol;
 iroplact; irsogladine; isobengazola; isoomoalicondrina B;
 20 itasetron; jasplacnolida; cahalalida F; triacetato de lamelarina-
 N; lanreotida; leinamicina; lenograstima; sulfato de lentinan;
 leptolstatina; letrozola; fator de inibição da leucemia;
 interferon alfa leucócito; leuprolida+estrogênio+progesterona;
 leuprorelina; levamisola; liarozola; análogo poliamina linear;
 25 peptídeo dissacarídeo lipofílico; compostos platinum lipofílicos;
 lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina;
 losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; lutécio
 texafirina; lisofilina; peptídeos líticos; maitansina; manostatina

A; marimastat; masoprocol; maspin; inibidores de matrilisina; inibidores de matriz metaloproteinase; menogaril; merbarona; meterelin; metioninase; metoclopramida; inibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostima; RNA de fita dupla
5 descombinada; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saporina fator de crescimento de fibroblastos mitotoxina; mitoxantrona; mofarotena; molgramostim; anticorpo monoclonal, gonadotrofina coriônica humana; lipídeo monofosforil A+parede celular miobactéria sk; mopidamol; inibidor múltiplo do
10 gene do gene de resistência a medicamentos; terapia múltipla baseada no supressor-1 tumoral; agente mostarda anticâncer; micaperóxido B; extrato da parede celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina;
15 nartograstima; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrônico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores nítricoxido; nítróxico antioxidante; nitrulina; 06-benzilguanina; octreotídeo; ocicenona; oligonucleotídeos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracin; indutor de citoquina oral;
20 oxmaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos do paclitaxel; derivados do paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrônico; panaxitriol; panomifene; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesine; pentosan polsulfato de sódio; pentostatina; pentrozola; perflubron;
25 perfosfamida; perilil álcool; fenazinomicina; fenil acetato; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inibidor do ativador de plasminogênio; complexo platina; compostos de platina;

complexo platina-triamina; porfimer sódico; porfiromicina;
prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de
proteasomo; modulador imune baseado em proteína A; inibidor de
proteína cinase C; inibidores de proteína cinase C, microalgal;
5 inibidores de fosfatase tirosina proteína; inibidores da purina
nucleosídeo fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado
polioxietileno hemoglobina piridoxilada; antagonistas raf;
raltitrexed; ramosetron; inibidores de ras farnesil proteína
transferase; inibidores ras; inibidor ras-GAP; reteliptina
10 demetilada; etidronato de rênio Re 186; rizoxina; ribozimase;
retinamida RII; rogletimida; roitucina; romurtida; roquinimex;
rubiginona B 1 ; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol
A; sargramostima; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor 1
derivado de senescence; oligonucleotídeos de sentido; inibidores
15 de transdução de sinal; moduladores de transdução de sinal;
proteína ligante de antígeno de cadeia simples; sizofiran;
sobuzoxano; sódio borocaptato; fenilacetato de sódio; solverol;
proteína ligante somatomedina; sonermin; ácido esparfósico;
espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1;
20 esqualamina; inibidor de células tronco; inibidores de divisão de
células tronco; estipiamida; inibidores de estromelisina;
sulfinosina; antagonista superativo do peptídeo intestinal
vasoativo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos
sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifen; tauromustina;
25 tazarotena; tecogalan sódio; tegafur; telurapirilídeo; inibidores
de telomerase; temoporfina; temozolomida; teniposida;
tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina;
trombopoietina; trombopoietina mimética; timalfasina; agonista

receptor de timopoietina; timotrinano; hormônio estimulante da tireóide; estanho etil etiopurpurina; tirapazamina; de titanoceno; topsentina; toremifeno; fator de célula tronco totipotente; inibidores de translação; tretinoína; triacetiluridina; 5 triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inibidores de tirosina quinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; fator inibidor do crescimento do sino urogenital; antagonistas do receptor uroquinase; vapreotida; variolina B; sistema vetor, terapia genética de eritrócitos; velaresol; 10 veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozola; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; e zinostatina estimalâmer.

Agentes terapêuticos úteis para o tratamento ou a prevenção de um distúrbio viciante incluem, sem limitações, 15 metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, um agonista opióide, 3-fenoxipiridina ou um antagonista de serotonina.

Exemplos de agentes ansiolíticos úteis incluem, sem limitações, benzodiazepinas, como alprazolam, clordiazepoxida, 20 clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, e prazepam; agentes não benzodiazepínicos, como buspirona; e tranqüilizadores, como barbituatos.

Exemplos de outros agentes antidiarréicos úteis incluem, sem limitações, loperamida, difenoxilato com atropina, 25 clonidina, octreotideo e colestiramina.

Um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina e o outro agente terapêutico podem atuar conjuntamente ou, em uma configuração, de maneira sinérgica. Em uma configuração, um

Composto 4-Oxadiazolil-piperidina é administrado em conjunto com outro agente terapêutico; por exemplo, pode ser administrada uma composição compreendendo tanto uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina e uma quantidade efetiva de outro agente terapêutico. De maneira alternativa, uma composição compreendendo uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina e uma composição diferente compreendendo uma quantidade efetiva de outro agente terapêutico podem ser administradas em conjunto. Em outra configuração, uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina é administrada antes ou depois da administração de uma quantidade efetiva de outro agente terapêutico, de maneira a ser obtido o benefício da combinação. Em uma configuração, é administrado o Composto 4-Oxadiazolil-piperidina enquanto o outro agente terapêutico exerce seu efeito terapêutico, ou o outro agente terapêutico é administrado enquanto o Composto 4-Oxadiazolil-piperidina exerce seu efeito preventivo ou terapêutico para o tratamento da dor ou da diarreia.

Uma composição da invenção é preparada por um método compreendendo a mistura de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina ou de um seu sal farmacologicamente aceitável com um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável. A mistura pode ser feita usando métodos conhecidos de mistura de um composto (ou sal) e um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável. Em uma configuração, a composição é preparada de maneira que o Composto 4-Oxadiazolil-piperidina esteja presente na composição em uma quantidade efetiva.

A utilidade dos compostos de acordo com a invenção para o tratamento de doenças pode ser demonstrada pela

ligação aos receptores μ , ORL-1, δ e κ .

Em uma configuração da invenção, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 300 ou menos, para a ligação aos receptores opióides μ . Em outra configuração os
5 compostos terão um K_i (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os compostos terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 6 ou menos. Em ainda outra configuração os compostos terão um K_i (nM) de cerca de 2 ou menos.
10 Em ainda outra configuração, os compostos terão um K_i (nM) de cerca de 1 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 0,1 ou menos.

μ GTP EC_{50} é a concentração de um composto que provê 50% da resposta máxima do composto em um receptor μ . Os
15 Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina que tipicamente têm um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 5000 ou menos, estimulam a função do receptor opióide μ . Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina
20 terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 20 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP EC_{50} (nM) de
25 cerca de 10 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidinas terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 8 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 2 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina

terão um μ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 1 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 0,1 ou menos.

μ GTP Emax % é o efeito máximo realizado por um
5 composto com relação ao efeito provocado pelo [D-Ala2, N-metil-Phe4, Gli-ol5]-encefalina ("DAMGO"), um agonista padrão. Em geral, o valor GTP Emax (%) mede a eficácia de um composto para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia. Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP Emax (%) maior que 50%. Em
10 uma configuração os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP Emax (%) maior que 75%. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP Emax (%) maior que 88%. Em ainda outra configuração os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP Emax (%) maior que 100%. Em ainda outra
15 configuração os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP Emax (%) maior que 110%. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP Emax (%) maior que 115%.

Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um Ki (nM) de cerca de 10.000 ou menos para os
20 receptores ORL-1. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um Ki (nM) de cerca de 2000 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um Ki (nM) de cerca de 1500 ou menos. Em outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um Ki (nM) de cerca de
25 1000 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um Ki (nM) de cerca de 700 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um Ki (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os

Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos.

ORL-1 GTP EC_{50} é a concentração de um composto que provê 50% da resposta máxima do composto em um receptor ORL-1. Os
5 Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina que têm ORL-1 GTP EC_{50} (nM) de cerca de 10.000 ou menos estimulam a função receptora opióide ORL-1. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP EC_{50} (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um
10 ORL-1 GTP EC_{50} (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP EC_{50} (nM) de cerca de 50 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP EC_{50} (nM) de cerca de 10 ou menos.

15 ORL-1 GTP E_{max} % é o efeito máximo provocado por um composto com relação ao efeito provocado pela nociceptina, um agonista padrão ORL-1. Em geral, o valor ORL-1 GTP E_{max} (%) mede a eficácia de um composto para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia. Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão
20 um ORL-1 GTP E_{max} (%) maior que 50%. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP E_{max} (%) maior que 75%. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP E_{max} (%) maior que 88%. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina
25 terão um ORL-1 GTP E_{max} (%) maior que 100%.

Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10.000 ou menos para receptores δ . Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-

piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 4000 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 2500 ou menos. Em outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 500 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 350 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 250 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos.

δ GTP EC_{50} é a concentração de um composto que provê 50% da resposta máxima do composto em um receptor δ . Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina com δ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 10.000 ou menos estimulam a função receptora opióide δ . Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidinas terão um δ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 90 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 50 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 25 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 10 ou menos.

δ GTP Emax % é o efeito máximo provocado por um composto com relação ao efeito provocado pela meta-encefalina. Em uma configuração os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP Emax (%) maior que 50%. Em uma configuração os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP Emax (%) maior que 75%. Em
5 ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP Emax (%) maior que 90%. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP Emax (%) maior que 100%. Em ainda outra configuração, os Compostos
10 4-Oxadiazolil-piperidina terão um δ GTP Emax (%) maior que 110%.

Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10.000 ou menos para os receptores κ . Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 5000 ou menos. Em uma
15 configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 500 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 400 ou menos. Em ainda
20 outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 200 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 50 ou menos.
25 Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 1 ou menos.

κ GTP EC₅₀ é a concentração de um composto que provê 50% da resposta máxima do composto em um receptor κ . Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 10.000 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 5000 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 2000 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 50 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 25 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 10 ou menos.

κ GTP Emax % é o efeito máximo provocado por um composto com relação ao efeito provocado pelo U69,593. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP Emax (%) maior que 50%. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP Emax (%) maior que 75%. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP Emax (%) maior que 90%. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um κ GTP Emax (%) maior que 100%.

4.4. Kits

A invenção ainda engloba kits que podem simplificar a administração de um Composto 4-Oxadiazolil-

piperidina a um animal.

Um kit típico da invenção compreende uma forma farmacêutica unitária de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina. Em uma configuração, a forma farmacêutica unitária é provida em um recipiente, em uma configuração um recipiente estéril, contendo
5 uma quantidade efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. O kit pode ainda compreender um rótulo ou instruções impressas informando o uso do Composto 4-Oxadiazolil-piperidina para o tratamento ou a
10 prevenção da dor ou da diarreia. O kit também pode ainda compreender uma forma farmacêutica unitária de um outro agente terapêutico, por exemplo, fornecido em um recipiente contendo uma quantidade efetiva do outro agente terapêutico. Em uma configuração, o kit compreende um recipiente com uma quantidade
15 efetiva de um Composto 4-Oxadiazolil-piperidina e uma quantidade efetiva de outro agente terapêutico. Exemplos de outros agentes terapêuticos incluem, sem limitações, aqueles supramencionados.

Os kits da invenção podem ainda compreender um dispositivo útil para a administração da forma farmacêutica
20 unitária. Os exemplos desses dispositivos incluem, sem limitações, seringas, bolsas de gotejamento, patches, bolsas de enemas e inaladores.

Os exemplos a seguir são apresentados para auxiliar na compreensão da invenção e não devem, é claro, ser
25 entendidos como especificamente limitadores da invenção descrita e reivindicada na presente. Essas variações da invenção, incluindo a substituição de todos os equivalentes ora conhecidos ou desenvolvidos posteriormente, que estiverem no escopo dos técnicos

do assunto, e as alterações na formulação ou pequenas alterações no projeto experimental, devem ser consideradas como se situando dentro do escopo invenção incorporada à presente.

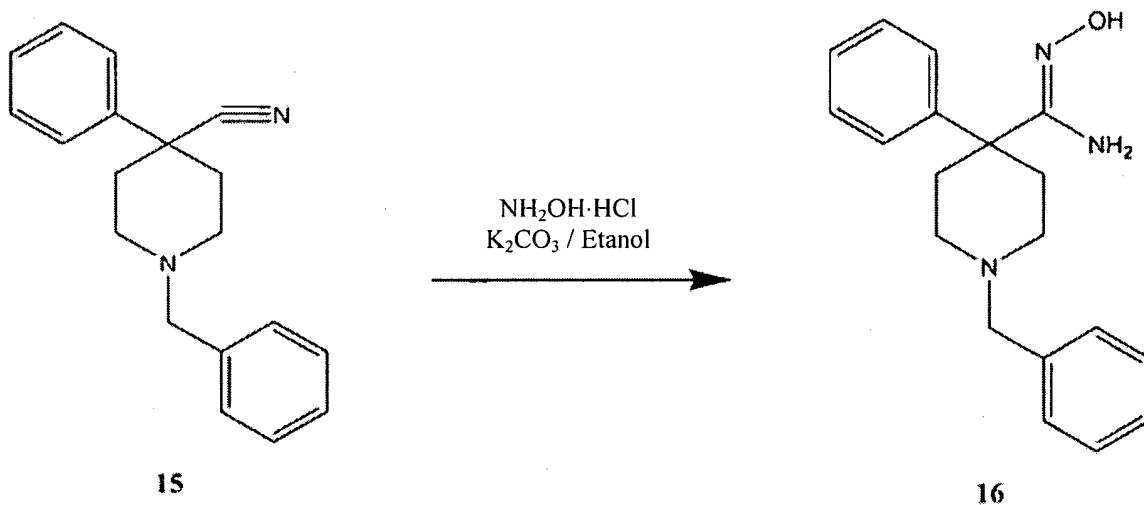
5. Exemplos

Os exemplos seguintes se referem à síntese dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina ilustrativos da presente invenção, assim como à síntese dos intermediários úteis na síntese dos Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina ilustrativos da presente invenção.

10

5.1 Exemplo 1: Síntese do Composto 16

Esquema 6



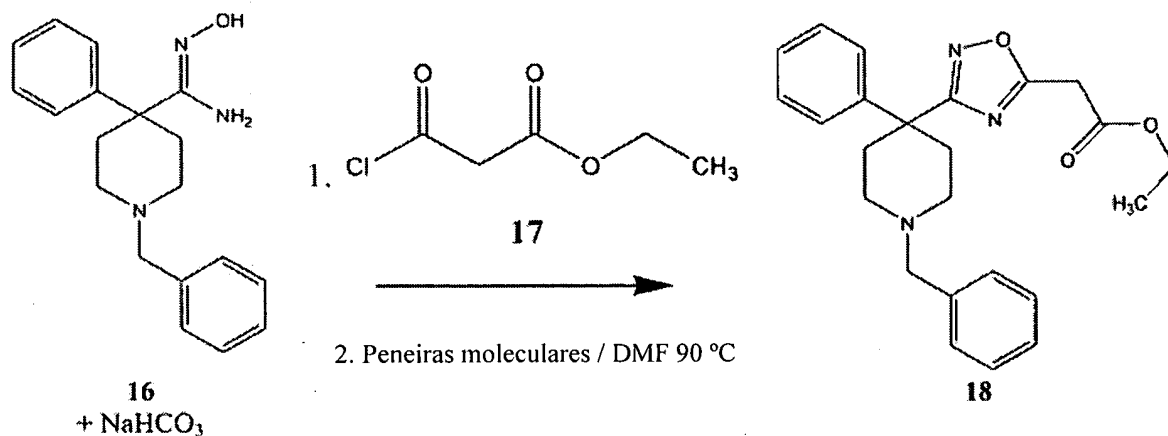
A uma suspensão de 50 g (719,53 mmol) de cloridrato de hidroxilamina (Aldrich; St. Louis, MO) em etanol (500 ml) a 0 °C foram adicionadas 99,0 g (719,53 mmol) de carbonato de potássio. A suspensão resultante foi agitada a 0 °C por 15 min e adicionadas 40,0 g (144,73 mmol) da nitrila **15** (Acros Organics, Morris Plains, NJ). A mistura da reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 h e depois feito o refluxo de 12 h. Após esse período, a mistura da reação foi deixada

20

resfriar a temperatura ambiente, sendo filtrados os sais inorgânicos. O filtrado foi concentrado com um evaporador rotativo e o resíduo foi purificado por cromatografia Flash usando um gradiente de acetato de etila / hexano como eluente para dar 14,1 g de amidoxima **16**: m/z 310, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9,07 (bs, 1 H), 7,47-7,18 (m, 10 H + CHCl_3), 4,23 (s, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 2,62-2,46 (m, 4 H), 2,41-2,30 (m, 2 H), 2,24-2,11 (m, 2 H).

5.2 Exemplo 2: Síntese do Composto 18

Esquema 7



10

A amidoxima **16** (11,02 g, 55,64 mmol) e o NaHCO_3 (6,58 g, 78,41 mmol) foram suspensos no THF (500 ml) em atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada a 0 °C e o cloreto etil malonil **17** (Aldrich) foi adicionado em gotas por 20 min (5,6 ml, 6,44 g, 42,77 mmol). A mistura da reação resultante foi agitada a 0 °C por 30 min e feito o refluxo por 2 h. Após esse período, a mistura da reação foi deixada resfriar em temperatura ambiente e filtrados os sais inorgânicos. O excesso do cloreto ácido no filtrado foi extinto com 50 ml de metanol e a solução resultante foi concentrada em evaporador rotativo. O resíduo foi redissolvido em DMF (100 ml) e aquecido a 90 °C por 10h na presença de 2,0 g de

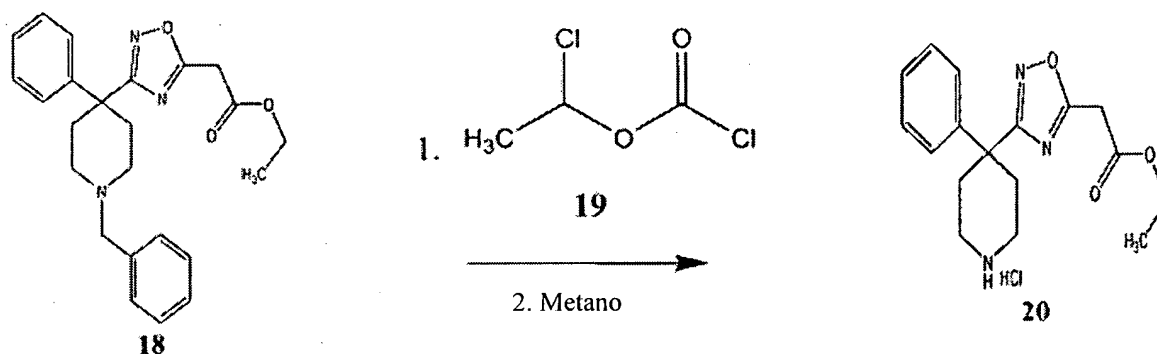
20

peneiras moleculares de 4 Å. A mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente e os voláteis foram removidos *in vacuo* para dar uma amostra primária que foi purificada por cromatografia Flash usando um gradiente de acetato de etila / hexano como eluente para dar 2,5 g da oxadiazola **18**: m/z 406, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,41-7,16 (m, 10 H + CHCl_3), 4,2 (q, $J = 7,23$, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,47-3,43 (m, 2 H), 2,86-2,75 (m, 2 H), 2,74-2,64 (m, 2 H), 2,35-2,17 (m, 4 H), 1,23 (t, $J = 7,02$, 3 H).

5.3 Exemplo 3: Síntese do Composto 20

10

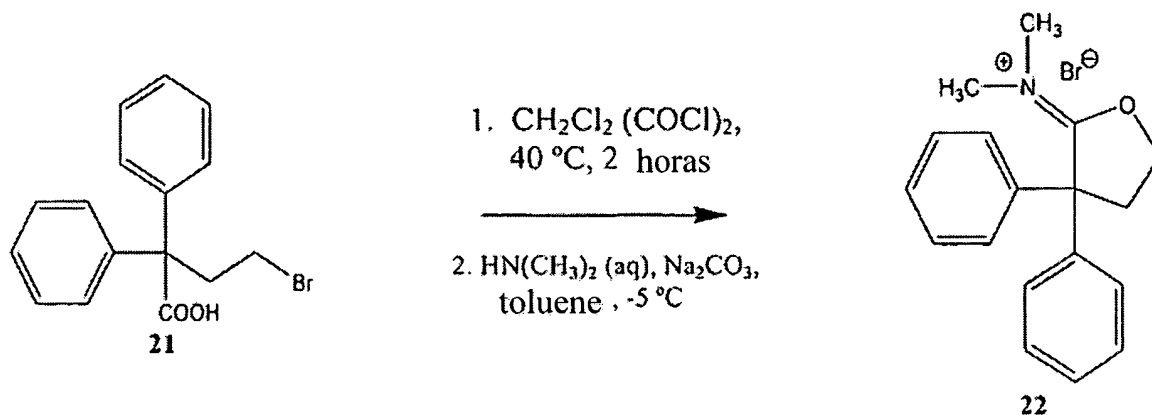
Esquema 8



A piperidiniloxadiazola **18** (0,735 g, 1,82 mmol) foi dissolvida em 100 ml dicloroetano e 0,3 ml (2,18 mmol) de trietilamina foram adicionada em atmosfera de nitrogênio. A solução resultante foi resfriada a 0 °C e adicionado 1-cloroetil cloroformato **19** (Aldrich) (0,24 ml, 2,18 mmol). A mistura da reação resultante foi agitada a 0 °C por 10 min e feito o refluxo por 4 h. Após esse período, os voláteis foram removidos com um evaporador rotativo e o resíduo resultante foi redissolvido em 100 ml de metanol. A solução resultante foi agitada em refluxo por 2h e os voláteis foram removidos usando um evaporador rotativo. O resíduo foi redissolvido em DCM e novamente concentrado por evaporador rotativo para dar 0,5 g de **20**: m/z 316.

5.4 Exemplo 4: Síntese do Composto 22

Esquema 9

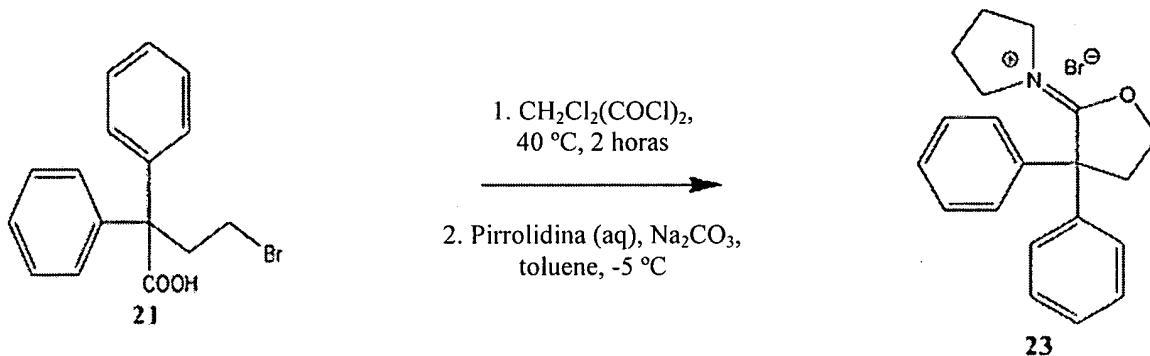


Uma porção de 50 g (156,7 mmol) de ácido 4-Bromo-
 5 2,2-difenil butírico **21** (Aldrich) foi suspensa em diclorometano
 (250 mL). Foi adicionado cloreto de oxalil (14,4 mL, 164,5 mmol) e
 a mistura foi aquecida em refluxo sob argônio por 2h. A mistura da
 reação foi resfriada em temperatura ambiente e os voláteis foram
 então removidos *in vacuo* para dar o coreto ácido primário, que foi
 10 usado imediatamente. Foi dissolvido carbonato de cálcio (19,9 g,
 188,04 mmol) em água (200 mL) e a solução foi resfriada a -5 °C
 (gelo-acetona). Foi adicionada dimetilamina aquosa 40% p/p 7,9 M
 (24 mL, 188,04 mmol), seguida por tolueno (200 mL). O cloreto
 ácido em tolueno (250 mL) foi adicionado por 15 min, mantendo a
 15 temperatura abaixo de 0 °C durante a adição, e a mistura
 resultante foi agitada por mais 1 h nessa temperatura. A camada
 orgânica foi separada (descartada para remover impurezas) a camada
 aquosa foi extraída com diclorometano (5 x 500 mL), seca (MgSO_4) e
 o solvente evaporado *in vacuo* para deixar um sólido quase branco
 20 que foi deixado no evaporador rotativo a 50 °C por 20 min. O
 sólido foi triturado com acetato de etila (250 mL) para dar **22**
 (37,5 g, 69,4%) como sólido branco: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,56-7,36

(10H, m), 4,86 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,82 (3H, s), 3,47 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,96 (3H, s).

5.5 Exemplo 5: Síntese do Composto 23

Esquema 10



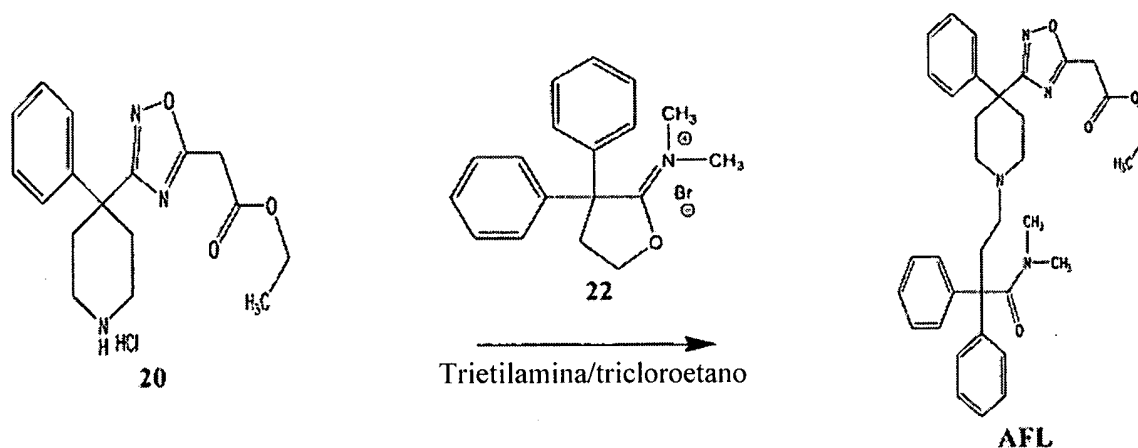
A uma suspensão de 100 g (313,293 mmol) de ácido 4-Bromo-2,2-difenil butírico **21** (Aldrich) em diclorometano (300 mL) foi adicionado cloreto de oxalil (328,958 mmol i.e. 164,48 ml de uma solução 2M em diclorometano (Aldrich)) e a mistura foi aquecida em refluxo sob argônio por 18 h. A mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente e os voláteis foram então removidos *in vacuo* para dar o cloreto ácido primário, que foi redissolvido em 400 ml de tolueno. A uma suspensão de pirrolidina (26,74 g, 375,95 mmol) em água (400 ml) foi adicionado carbonato de sódio (39,84 g, 375,95 mmol), a solução resultante foi resfriada a -5 °C (gelo-acetona). O cloreto ácido em tolueno (400 mL) foi adicionado por 40 min, mantendo a temperatura abaixo de 0 °C durante a adição, e a mistura resultante foi agitada por mais 1 h nessa temperatura. A camada orgânica foi decantada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 500 mL), seca ($MgSO_4$) e o solvente evaporado *in vacuo* para deixar um sólido quase branco que foi deixado no evaporador rotativo a 50 °C por 20 min. O sólido foi triturado com acetato de etila (250 mL) para dar **23**

(74,5 g, 63 %) como sólido branco: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,57-7,50 (m, 4 H), 7,48-7,42 (m, 6 H), 4,92-4,85 (m, 2 H), 4,39-4,32 (m, 2 H), 3,55-3,47 (m, 2 H), 2,91-2,83 (m, 2 H), 2,19-2,08 (m, 2 H), 2,06-1,94 (m, 2 H).

5

5.6 Exemplo 6: Síntese do Composto AFL

Esquema 11

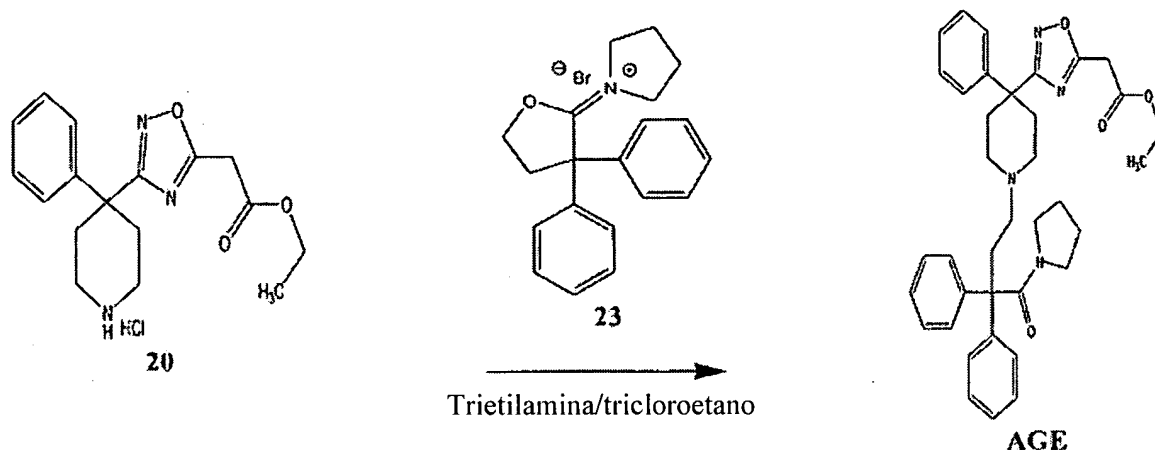


Uma porção de 0,3 ml (4,36 mmol) de trietilamina foi adicionada a uma solução de 1,2-dicloroetano (50 ml) de **20** (0,63 g, 1,82 mmol) a temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio. A solução resultante foi resfriada a 0 °C e adicionado **22** (0,75 g, 2,18 mmol). A mistura da reação foi agitada a 0 °C por 2 h e em temperatura ambiente por 8 h. Após esse período, os voláteis foram removidos pelo evaporador rotativo e o resíduo foi purificado por cromatografia de flash usando um gradiente de acetato de etila / hexano como eluente para dar 0,7 g de **AFL**: m/z 581, $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7,41-7,15 (m, 15 H), 4,11-4,02 (m, 2 H), 3,99-3,92 (m, 2 H), 3,51-3,33 (m, 2 H), 2,94-2,74 (m, 7 H), 2,63-2,45 (m, 4 H), 2,33-2,16 (m, 5 H), 1,15-1,09 (m, 3 H).

20

5.7 Exemplo 7: Síntese do Composto AGE

Esquema 12

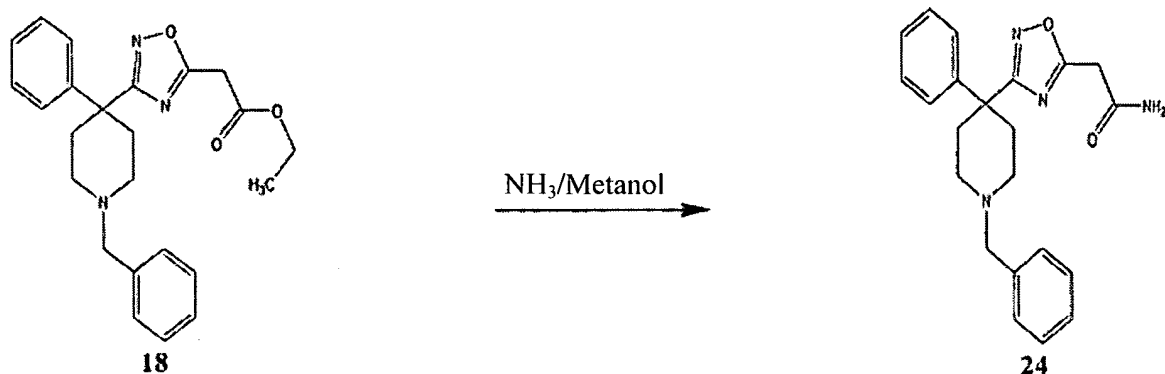


Foi adicionada uma porção de 2,88 ml (20,72 mmol) de trietilamina a uma solução de 1,2-dicloroetano (50 ml) de **20** (1,75 g, 5,1 mmol) a temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio. A solução resultante foi resfriada a 0 °C e adicionada **23** (2,2 g, 6,0 mmol). A mistura da reação foi agitada a 0 °C por 2 h e temperatura ambiente por 8 h. Após esse período, os voláteis foram removidos por evaporador rotativo e o resíduo foi purificado por cromatografia de flash usando um gradiente de acetato de etila / hexano como eluente para dar 1,2 g de **AGE**: m/z 607, $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7,34–7,00 (m, 15), 3,96 (q, $J = 7,23$, 2 H), 3,87 (bs, 2 H), 3,43–3,29 (m, 4 H), 2,84–2,65 (m, 4 H), 2,57–2,39 (m, 4 H), 2,26–2,09 (m, 4 H), 1,56–1,45 (m, 2 H), 1,43–1,29 (m, 2 H), 1,00 (t, $J = 7,23$, 3 H).

15

5.8 Exemplo 8: Síntese do Composto 24

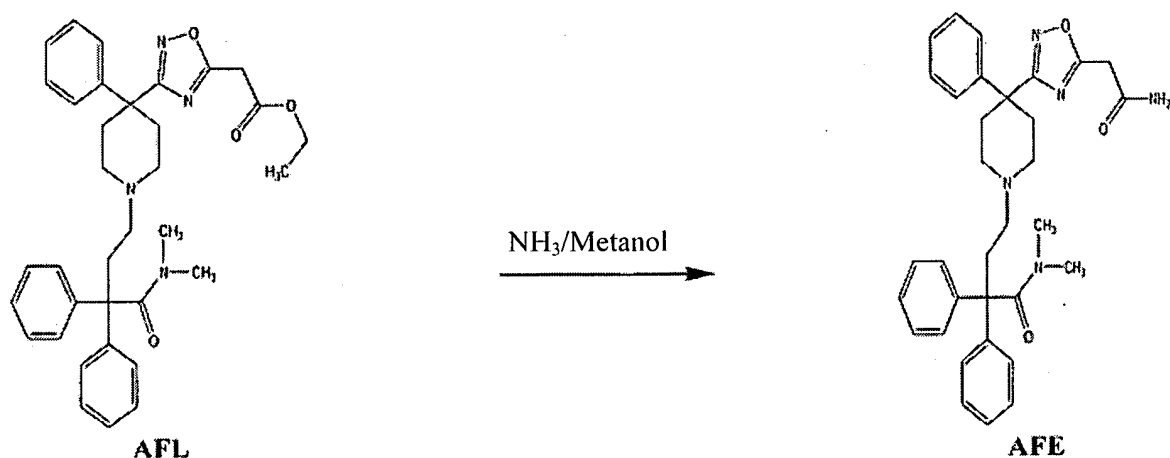
Esquema 13



Uma amostra de 0,1 g (0,25 mmol) de **18** foi dissolvida em 8,0 ml de amônia em metanol (7N, Aldrich). A solução resultante foi agitada em refluxo por 40 min. A mistura da reação
 5 foi resfriada em temperatura ambiente e os voláteis foram então removidos *in vacuo* para dar uma amostra primária. O primário foi purificado por TLC preparativo usando 2 % de metanol em DCM para dar 50 mg de **24** como sólido branco: m/z 377, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,41-7,18 (m, 10 H + CHCl_3), 7,02 (bs, 1 H), 5,53 (bs, 1 H), 3,85 (s, 2
 10 H), 3,46 (bs, 2 H), 2,86-2,76 (m, 2 H), 2,73-2,62 (m, 2 H), 2,39-2,15 (m, 4 H).

5.9 Exemplo 9: Síntese do Composto AFE

Esquema 14

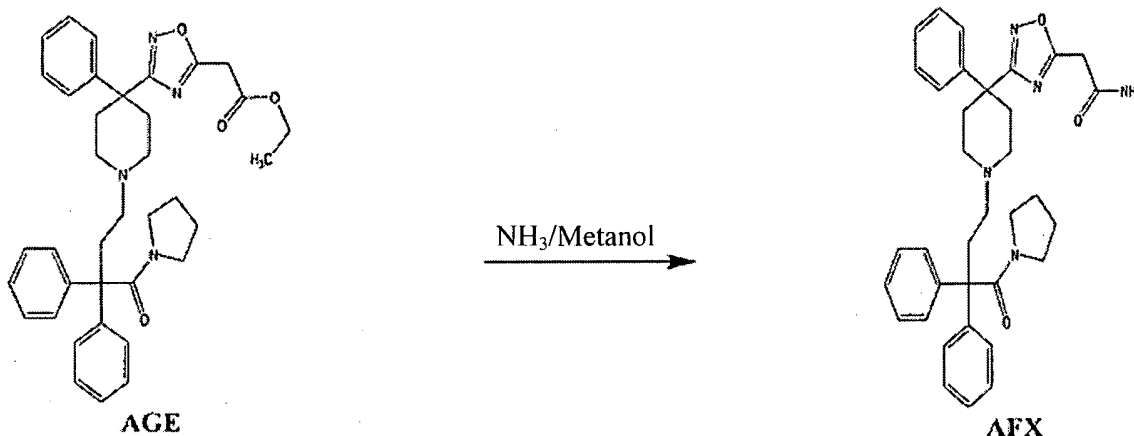


Uma amostra de 0,31 g (0,55 mmol) de **AFL** foi dissolvida em 20,0 ml de amônia em metanol (7N, Aldrich). A solução resultante foi

agitada em refluxo por 40 min. A mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente e os voláteis foram então removidos *in vacuo* para dar a amostra primária. O primário foi purificado por cromatografia flash usando um gradiente de acetato de etila / hexano como eluente para dar 0,25 g de **AFE** como sólido branco: m/z 552, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,46–7,17 (m, 15 H + CHCl_3), 6,93 (bs, 1 H), 5,80 (bs, 1 H), 3,90 (bs, 2 H), 3,66–3,55 (m, 2 H), 2,98 (bs, 3 H), 2,91–2,64 (m, 6 H), 2,62–2,47 (m, 4 H), 2,29 (bs, 3 H).

5.10 Exemplo 10: Síntese do Composto AFX

Esquema 15



Uma amostra de 0,30 g (0,50 mmol) de **AGE** foi dissolvida em 20,0 ml de amônia em metanol (7N, Aldrich). A solução resultante foi agitada em refluxo por 40 min. A mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente e os voláteis foram então removidos *in vacuo* para dar a amostra primária. O primário foi purificado por cromatografia flash usando um gradiente de acetato de etila / hexano como eluente para dar 0,251g de **AFX** como sólido branco: m/z 578, $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7,44–7,17 (m, 15 H), 3,84 (bs, 2 H), 3,55–3,37 (m, 4 H), 2,99–2,81 (m, 4 H), 2,68–2,54 (m, 4 H), 2,39–2,21 (m, 4H), 1,67–1,57 (m, 2 H), 1,54–1,43 (m, 2 H).

5.11 Exemplo 11: Ensaio de Afinidade da Ligação do Receptor μ e do Receptor ORL-1

O seguinte exemplo demonstrará que os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina se ligam aos receptores μ ou ORL-1 e, assim, são úteis para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia.

5.11 Materiais e Métodos

Preparação da Membrana do Receptor ORL-1

Todos os reagentes provêm da Sigma (St. Louis, MO) a menos que diferentemente indicado. As membranas das células HEK-293 recombinantes que expressam o receptor opióide similar ao receptor humano (ORL-1) (Perkin Elmer, Boston, MA) são preparadas por lise das células em tampão hipotônico gelado (2,5 mM $MgCl_2$, 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 mL/ prato 10 cm), seguido por homogeneização com um *homogeneizador de tecido / pistilo de teflon*. As membranas são coletadas por centrifugação a 30.000 x g por 15 min a 4 °C, e os pelets são ressuspensos em tampão hipotônico até uma concentração final de 1-3 mg/mL. As concentrações protéicas são determinadas usando o reagente de ensaio protéico BioRad (Hercules, CA) com albume de soro bovino como padrão. As alíquotas das membranas do receptor ORL-1 são guardadas a -80 °C.

Procedimentos do Ensaio de Ligação do Receptor μ e ORL-1

Os ensaios de ligação dose-deslocamento de radioligando (*radioligand dose-displacement binding assays*) para os receptores ORL-1 e μ usar 0,1 nM [3H]-nociceptina ou 0,2 nM [3H]-diprenorfina (NEN, Boston, MA), respectivamente, com 5-20 mg proteína de membrana/poço em um volume final de 500 μ l de tampão

de diluição (10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 5% DMSO, 50 mM HEPES, pH 7,4). As reações são feitas na ausência ou na presença de crescentes concentrações de nociceptina ou naloxona não marcada (American Peptide Company, Sunnyvale, CA), para ORL-1 e μ ,
5 respectivamente. Todas as reações são feitas em placas de polipropileno com 96 poços profundos for 1-2 h em temperatura ambiente. As reações de ligação são encerradas por rápida filtração em placas de filtro Unifilter GF/C de 96 poços (Packard, Meriden, CT) pré-umedecidas em polietilenimina 0,5% usando um
10 colhedor de tecido de 96 poços (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido por três lavagens de filtração com 500 μ L de tampão de diluição gelado. As placas de filtro são depois secas a 50 °C por 2-3 h. É adicionado um coquetel de cintilação BetaScint (Wallac, Turku, Finland) (50 μ l/poço), e as placas são contadas usando um Packard
15 Top-Count para 1 min/poço. Os dados são analisados usando as funções de ajuste da curva de competição de um local em GraphPad PRISM v. 3.0 (San Diego, CA).

Procedimento para o ensaio de ligação do receptor opióide δ

20 Os ensaios dose-deslocamento de radioligando usaram 0,2 nM [³H]-Naltrindola (NEN; 33,0 Ci/mole) com 10-20 μ g de proteína de membrana (receptor opióide delta recombinante expresso em células CHO-K1; Perkin Elmer) em um volume final de 500 μ l de tampão de diluição (5 mM MgCl₂, 5% DMSO, 50 mM Trizma
25 base, pH 7,4). A ligação não específica foi determinada na presença de 25 μ M de naloxona não marcada. Todas as reações foram feitas em placas de polipropileno de 96 poços profundos por 1 h em temperatura ambiente. As reações de ligação foram determinadas

pela filtração rápida em placas de filtros Unifilter GF/C de 96
poços (Packard), pré-umedecidas em polietilenimina 0,5% (Sigma). A
coleta foi feita usando um coletador de tecido de 96 poços
(Packard) seguida por cinco lavagens de filtração com 500 µl de
5 tampão de diluição gelado. As placas de filtro foram
subsequentemente secas a 50 °C por 1-2 horas. Cinquenta µl/poço de
coquetel de cintilação (MicroScint, Packard) foram adicionados e
as placas foram contadas em um Packard Top-Count em 1 min/poço.

Procedimento para o ensaio de ligação do receptor

10 opióide κ

As membranas das células HEK-293 recombinantes
que expressam o receptor opióide (kapa) humano kapa (clonado
domesticamente) foram preparadas lisando as células em tampão
hipotônico gelado (2,5 mM MgCl₂, 50 mM HEPES, pH 7,4) (10 ml/10 cm
15 prato) seguido pela homogeneização com um homogeneizador de tecido
/ pistilo de teflon. As membranas foram coletadas por
centrifugação a 30.000 x g por 15 min a 4 °C e os pelets são
ressuspensos em tampão hipotônico até uma concentração final de 1-
3 mg/mL. As concentrações protéicas foram determinadas usando o
20 reagente de ensaio protéico BioRad com albume de soro bovino como
padrão. As alíquotas das membranas do receptor kapa foram
guardadas a -80 °C.

Os ensaios dose-deslocamento de radioligando
usaram 0,4-0,8 nM [³H]-U69 593 (NEN; 40 Ci/mmol) com 10-20 µg de
25 proteína de membrana (receptor opióide kapa recombinante expresso
em células HEK 293; preparação doméstica) em um volume final de
200 µl de tampão de diluição (5% DMSO, 50 mM Trizma base, pH 7,4).
A ligação não específica foi determinada na presença de 10 µM de

naloxona não marcada ou U69 593. Todas as reações foram feitas em placas de polipropileno de 96 poços por 1 h em temperatura ambiente. As reações de ligação foram determinadas pela filtração rápida em placas de filtros Unifilter GF/C de 96 poços (Packard),
5 pré-umedecidas em polietilenimina 0,5% (Sigma). A coleta foi feita usando um coletador de tecido de 96 poços (Packard) seguida por cinco lavagens de filtração com 200 µl de tampão de diluição gelado. As placas de filtro foram subsequentemente secas a 50 °C por 1-2 horas. Cinquenta µl/poço de coquetel de cintilação
10 (MicroScint, Packard) foram adicionados e as placas foram contadas em um Packard Top-Count em 1 min/poço.

5.11.2 Dados de Ligação do Receptor μ

Em geral, quanto menor o valor de K_i , mais efetivos serão os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina no tratamento
15 ou na prevenção da dor ou da diarreia. Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 300 ou menos para a ligação aos receptores opióides μ . Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 100 ou menos. Em outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-
20 piperidina da presente invenção terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 1 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 0,1 ou menos. Os compostos **AFL, AGE, AFE e AFX**
25 (isto é, Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina ilustrativos), têm, respectivamente, um K_i (nM) de 1,1; 1,3; 5,9 e 4,8 para a ligação aos receptores opióides μ .

5.11.3 Dados de Ligação do Receptor ORL-1

Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10.000 ou menos para os receptores ORL-1. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 2000 ou menos. Em outra
5 configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidinas terão um K_i (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos.

10

Dados de Ligação do Receptor δ

Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10.000 ou menos para os receptores δ . Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 4000 ou menos. Em uma
15 configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 2500 ou menos. Em outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 500 ou menos. Em ainda
20 outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 350 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidinas terão um K_i (nM) de cerca de 250 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 100 ou menos.
25 Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos.

Dados de Ligação do Receptor κ

Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-

piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10.000 ou menos para os receptores κ . Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 5000 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 500 ou menos. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 400 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 200 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidinas terão um K_i (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 50 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um K_i (nM) de cerca de 10 ou menos.

5.12 Exemplo 12: Atividade Funcional GTP γ S dos Receptores opióides μ e ORL-1

O seguinte exemplo demonstrará que os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina estimulam a função receptora μ ou ORL-1, assim como a função receptora δ e κ e, também, serão úteis para o tratamento ou a prevenção da dor ou da diarreia.

5.12.1 Materiais e Métodos

Os ensaios funcionais [35 S]GTP γ S foram feitos usando membranas de receptores ORL-1 ou μ recém-descongeladas, como adequado. As reações de ensaio foram preparadas adicionando em seqüência os seguintes reagentes ao tampão de diluição (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) em gelo (concentrações finais indicadas): proteína de membrana (0,066 mg/mL para receptor

ORL-1 e 0,026 mg/mL para receptor μ), saponina (10 mg/ml), GDP (3 mM) e [³⁵S]GTPyS (0,20 nM; NEN). Foram transferidas alíquotas da solução de membrana preparada (190 μ L/poço) para 96 placas de polipropileno rasas contendo 10 μ L de soluções estoque 20x
5 concentradas da nociceptina agonista preparada em dimetil sulfóxido ("DMSO"). As placas são incubadas por 30 min em temperatura ambiente com agitação. As reações são encerradas por filtração rápida em placas de filtro com 96 poços Unifilter GF/B (Packard, Meriden, CT) usando um coletador de tecido com 96 poços
10 (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido por três lavagens de filtração com 200 μ L de tampão de diluição gelado (10 mM NaH₂PO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7,4). As placas de filtro são subsequentemente secas a 50 °C por 2-3 h. É adicionado o coquetel de cintilação BetaScint (Wallac, Turku, Finland) (50 μ L/poço) e as placas são contadas
15 usando um Packard Top-Count para 1 min/poço. Os dados são analisados usando funções sigmoidais de ajuste de curva dose-resposta no GraphPad PRISM, v. 3.0.

Os ensaios de ligação [³⁵S]GTPyS funcional dos receptores opióides κ e δ foram feitos como a seguir. Foi
20 preparada a solução de membrana dos receptor opióide kapa ou delta adicionando sequencialmente as concentrações finais de 0,026 μ g/ μ l da proteína de membrana (kapa: doméstica, delta: Perkin Elmer), 10 μ g/ml de saponina, 3 μ M GDP e 0,20 nM [³⁵S]GTPyS do tampão de diluição (100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, pH 7,4) em gelo.
25 A solução de membrana preparada (190 μ l/poço) foi transferida para 96 placas de polipropileno de poço raso contendo 10 μ l de soluções estoque 20x concentradas de agonista preparadas em DMSO. As placas foram incubadas por 30 min em temperatura ambiente com agitação.

As reações foram finalizadas por filtração rápida em coletador de tecido de 96 poços (Packard) e seguido por três lavagens de filtração com 200 μ l tampão de diluição gelado (10 mM NaH_2PO_4 , 10 mM Na_2HPO_4 , pH 7,4). As placas de filtro foram subsequentemente secas a 50 °C por 2-3 horas. Foram adicionados cinquenta μ l/poço de coquetel de cintilação (MicroScint20, Packard) e as placas foram contadas em um Packard Top-Count para 1 min/poço.

5.12.2 Dados da Função do Receptor μ

μ GTP EC_{50} é a concentração de um composto que provê 50% da resposta máxima do composto em um receptor μ . Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina que tipicamente têm um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 5000 ou menos, estimulam a função do receptor opióide μ . Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 10 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 1 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidinas terão um μ GTP EC_{50} (nM) de cerca de 0,1 ou menos.

μ GTP $\text{Emax } \%$ é o efeito máximo realizado por um composto com relação ao efeito provocado pelo [D-Ala2, N-metil-Phe4, Gli-ol5]-encefalina ("DAMGO"), um agonista padrão μ . Em geral, o valor μ GTP $\text{Emax } (\%)$ mede a eficácia de um composto para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia. Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP $\text{Emax } (\%)$ maior que 50%. Em

uma configuração os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP Emax (%) maior que 75%. Em ainda uma outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP Emax (%) maior que 88%. Em ainda outra configuração os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um μ GTP Emax (%) maior que 100%.

5.12.3 Dados da Função do Receptor ORL-1

ORL-1 GTP EC₅₀ é a concentração de um composto que provê 50% da resposta máxima do composto em um receptor ORL-1. Os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina que têm ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 10.000 ou menos estimulam a função receptora opióide ORL-1. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 1000 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 100 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 50 ou menos. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP EC₅₀ (nM) de cerca de 10 ou menos.

ORL-1 GTP Emax % é o efeito máximo provocado por um composto com relação ao efeito provocado pela nociceptina, um agonista padrão ORL-1. Em geral, o valor ORL-1 GTP Emax (%) mede a eficácia de um composto para tratar ou prevenir a dor ou a diarreia. Tipicamente, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP Emax (%) maior que 50%. Em uma configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP Emax (%) maior que 75%. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina terão um ORL-1 GTP Emax (%) maior que 88%. Em ainda outra configuração, os Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina

terão um ORL-1 GTP Emax (%) maior que 100%.

Na Tabela 1 abaixo, os parâmetros respectivos Ki, GTP EC 50 e GTP Emax para os receptores ORL-1, δ e κ estão resumidos para os compostos AFE, AFL, AFX e AGE.

5

Tabela 1

| Composto | μ | | | ORL1 | | |
|----------|------------|-------------|----------|------------|-------------|----------|
| | Ki (nM) | GTP EC50 | GTP Emax | Ki (nM) | GTP EC50 | GTP Emax |
| AFE | 5,92 | 16,11 | 116,50 | 1840,7 | | |
| AFL | 1,11 | 1,04 | 116,67 | 695,88 | >20 μ m | 28,00 |
| AFX | 4,82 | 8,09 | 90,00 | 1293,0 | | |
| AGE | 1,29 | 2,03 | 103,33 | 3846,2 | | |
| | ... | | | | | |
| Composto | δ | | | κ | | |
| | Ki (nM) | GTP EC50 | GTP Emax | Ki (nM) | GTP EC50 | GTP Emax |
| AFE | 3619,4 | | | 151,62 | 1256,66 | 44,67 |
| AFL | 223,18 | 84,04 | 114,5 | 32,91 | 1681,48 | 52,67 |
| AFX | 2321,1 | | | 365,15 | 3832,77 | 41,67 |
| AGE | 340,64 | 21,53 | 104,33 | 91,91 | 703,59 | 56,00 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

A presente invenção não se limita no escopo pelas configurações específicas reveladas nos exemplos que servem como ilustrações de alguns aspectos da invenção, e quaisquer configurações que sejam funcionalmente equivalentes estão contidas no escopo da presente invenção. Na verdade, várias modificações da invenção, além daquelas mostradas e descritas na presente se

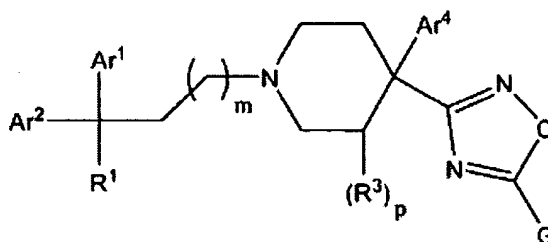
10

tornarão aparentes para os técnicos no assunto e devem estar contidas no escopo das reivindicações apensas.

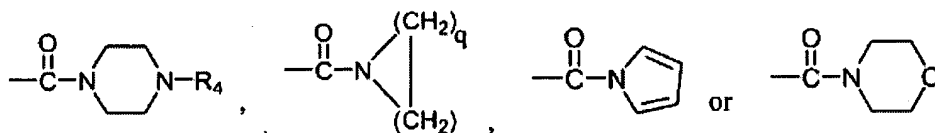
Algumas referências foram citadas, e suas revelações totais estão incorporadas na presente por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula (I):



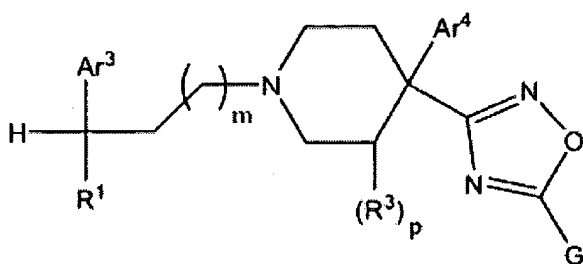
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,
 5 caracterizado pelo fato de que: Ar¹ é -C₃-C₈ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril ou -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada qual sendo não substituído ou substituído por um ou mais grupos R²; Ar² é fenil, naftil, antril, fenantril ou -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada qual sendo não substituído ou substituído por um,
 10 dois ou três grupos R²; Ar⁴ é -C₃-C₈ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril ou -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada qual sendo não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos R²; G é -H, -C(O)(CH₂)_nCO₂R⁴, -C(O)(CH₂)_nR⁵, -(C₁-C₅ alquileno)C(O)OR⁴, ou -(C₁-C₅ alquileno)R⁵; R¹ = -H, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -CO₂R⁴, -CHO,
 15 -CN, -(C₁-C₄ alquil), -C(O)NH(C₁-C₄ alquil), -C(O)N(C₁-C₄ alquil)₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F,



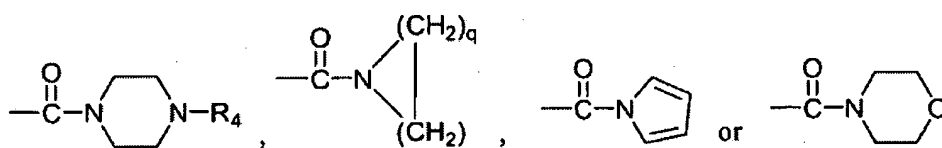
R² e R³ são cada qual, independentemente,
 -halogênio, -C₁-C₃ alquil, -O(C₁-C₃ alquil), -NH(C₁-C₃ alquil),
 20 -N(C₁-C₃ alquil)₂, -CF₃ ou -OCF₃; R⁴ = -H, -C₁-C₁₀ alquil, -CH₂O(C₁-C₄ alquil), -CH₂N(C₁-C₄ alquil)₂, ou -CH₂NH(C₁-C₄ alquil); R⁵ = -NH₂, -NHSO₂R⁴, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -SO₂NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ alquil), -C(O)N(C₁-C₄ alquil)₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquil), -SO₂N(C₁-C₄ alquil)₂, -H,

-OH, -CN, -C₃-C₈ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril, ou
 -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada -C₃-C₈ cicloalquil, fenil,
 naftil, antril, fenantril, ou -(com 5 a 7 membros) heteroaril
 sendo não substituído ou substituído por um ou mais grupos R²; m =
 5 um inteiro que varia entre 0 e 4; n = um inteiro que varia entre 1
 e 4; p = 0 ou 1; e q = um inteiro que varia entre 1 e 6.

2. Um composto de fórmula (II):



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável,
 10 caracterizado pelo fato de que: Ar³ é fenil, naftil, antril,
 fenantril, ou -(com 5 a 7 membros) heteroaril, cada qual sendo não
 substituído ou substituído por um, dois ou três grupos R²; Ar⁴ é
 -C₃-C₈ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril ou -(com 5 a 7
 15 membros) heteroaril, cada qual sendo não substituído ou
 substituído por um, dois ou três grupos R²; G = -H,
 -C(O)(CH₂)_nC(O)OR⁴, -C(O)(CH₂)_nR⁵, -(C₁-C₅ alquileno)C(O)OR⁴, ou
 -(C₁-C₅ alquileno)R⁵; R¹ = H, -C(O)NH₂, -C(O)NHOH, -CO₂R₄, -CHO,
 -CN, -(C₁-C₄ alquil), -C(O)NH(C₁-C₄ alquil), -C(O)N(C₁-C₄ alquil)₂,
 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F,



20

R² e R³ são cada qual, independentemente,

halogênio, $-C_1-C_3$ alquil, $-O(C_1-C_3$ alquil), $-NH(C_1-C_3$ alquil),
 $-N(C_1-C_3$ alquil) $_2$, $-CF_3$, ou $-OCF_3$; $R^4 = -H$, $-C_1-C_{10}$ alquil, $-CH_2O(C_1-C_4$
 alquil), $-CH_2N(C_1-C_4$ alquil) $_2$, ou $-CH_2NH(C_1-C_4$ alquil); $R^5 = -NH_2$,
 $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-SO_2NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ alquil),
 5 $-C(O)N(C_1-C_4$ alquil) $_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alquil), $-SO_2N(C_1-C_4$ alquil) $_2$, $-H$,
 $-OH$, $-CN$, $-C_3-C_8$ cicloalquil, fenil, naftil, antril, fenantril, ou
 $-(com 5 a 7$ membros) heteroaril, cada $-C_3-C_8$ cicloalquil, fenil,
 naftil, antril, fenantril, ou $-(com 5 a 7$ membros) heteroaril,
 sendo não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos
 10 R^2 ; $m =$ um inteiro que varia entre 0 e 4; $n =$ um inteiro que varia
 entre 1 e 4; $p = 0$ ou 1; e $q =$ um inteiro que varia entre 1 e 6.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar_1 , Ar_2 e Ar_4 são fenil.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que Ar_3 e Ar_4 são fenil.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $m = 1$ e $G = H$.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizado pelo fato de que R_1 é $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$
 20 alquil), ou $-C(O)N(C_1-C_4$ alquil) $(C_1-C_4$ alquil).

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é $-CN$.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $m = 1$, $p = 0$ e $q = 3$.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $G = -(CH_2)_2NHSO_2H$.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $G = -CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH(C_1-$

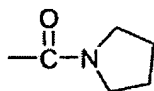
C4 alquil) ou $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil}) (\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})$, de preferência $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $G = -\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

5 12. Composto de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que $R_1 = -\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$

13. Composto de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que R_1 é

10



14. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $G = -(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

15 15. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $G = -(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que $p = 1$.

17. Composição caracterizada pelo fato de que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 e um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

18. Composição de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que ainda compreende pelo menos um composto selecionado do grupo que consiste de um analgésico opióide, um analgésico não opióide e de um agente antiemético.

25 19. Método para o tratamento da dor em animal, caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um animal que dele necessite de uma quantidade efetiva de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, de preferência ainda

compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de pelo menos um composto selecionado do grupo que consiste de um analgésico opióide, um analgésico não opióide e de um agente antiemético.

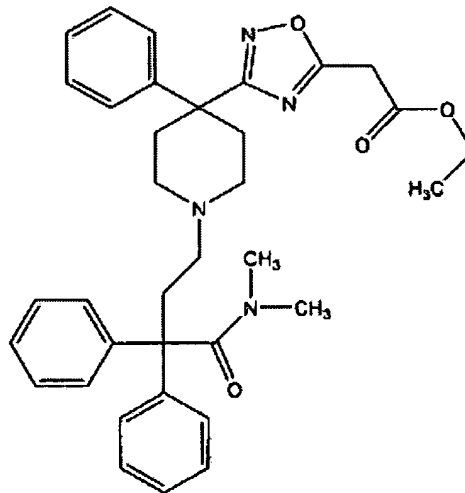
5 20. Método para a estimulação da função de recepção de opióide em uma célula, caracterizado pelo fato de que compreende o contato com uma célula capaz de expressar um receptor opióide com uma quantidade efetiva do composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2.

10 21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o receptor é selecionado do grupo que consiste de um receptor κ -opióide, de um receptor μ -opióide, de um receptor δ -opióide e de um receptor ORL-1.

15 22. Método para a preparação de uma composição, o método caracterizado pelo fato de que compreende a mistura de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 e de um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

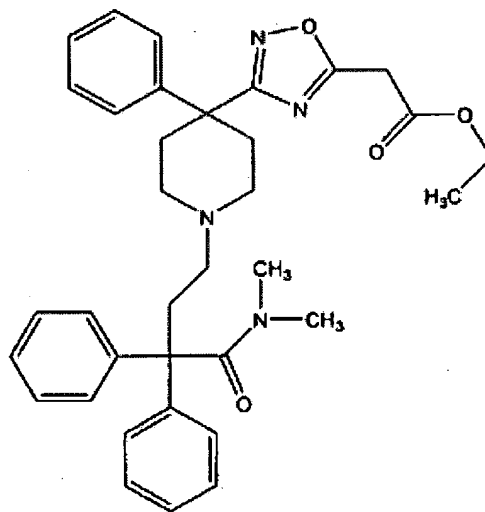
20 23. Kit compreendendo um recipiente contendo a composição de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que de preferência ainda compreende um agente antidiarréico.

24. Um composto de fórmula, caracterizado pelo fato de que



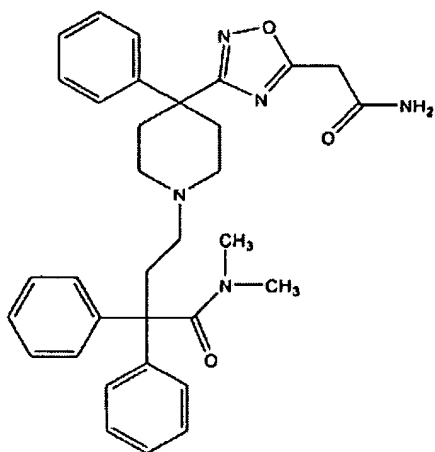
ou um seu sal farmacêutico.

25. Um composto de fórmula, caracterizado pelo fato de que



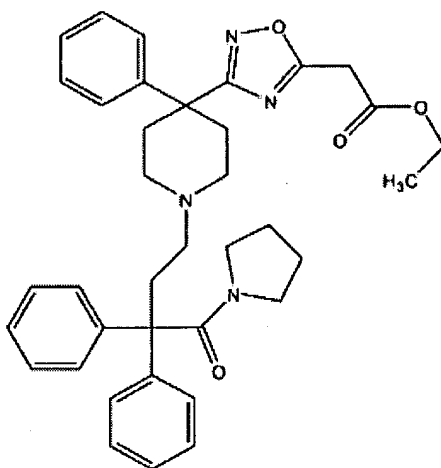
ou um seu sal farmacêutico.

5 26. Um composto de fórmula, caracterizado pelo fato de que



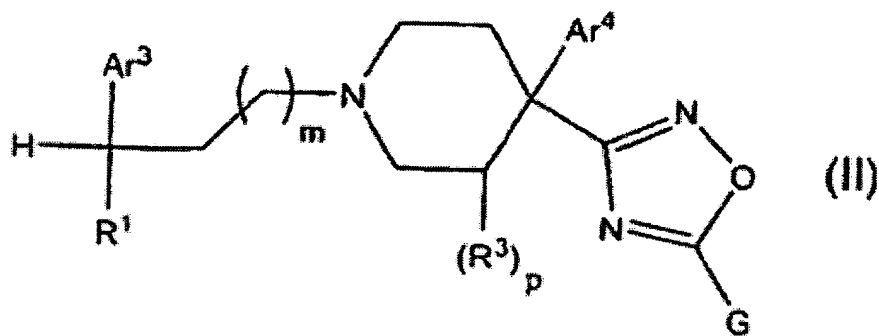
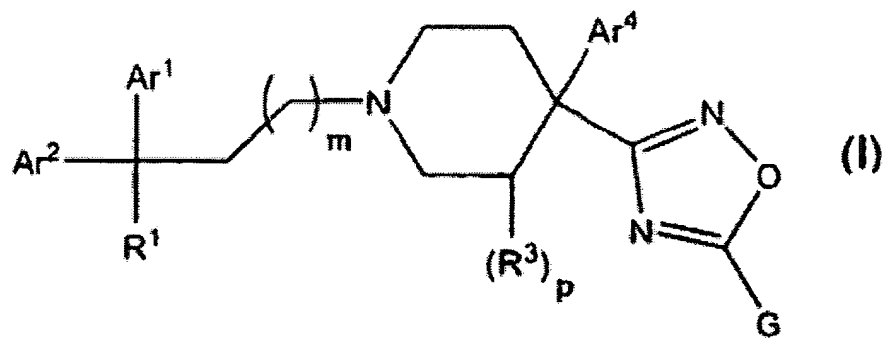
ou um seu sal farmacêutico.

27. Um composto de fórmula, caracterizado pelo fato de que



5

ou um seu sal farmacêutico.



P50619679-9

RESUMO

COMPOSTOS 4-OXADIAZOLIL-PIPERIDINA E SEUS USOS.

Compostos 4-Oxadiazolil-piperidina da fórmula (I) e (II), suas composições e usos para o tratamento da dor e da
5 diarreia.