(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 382 712**

(51) Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06829087 .3**
(96) Fecha de presentación: **21.11.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1951718**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

(54) Título: **Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina y uso de los mismos**

(30) Prioridad:
21.11.2005 US 739107 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.06.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.06.2012

(73) Titular/es:
PURDUE PHARMA LP
ONE STAMFORD FORUM 201 TRESSER BOULEVARD
STAMFORD CT 06901, US

(72) Inventor/es:
TAFESSE, Laykea

(74) Agente/Representante:
Mir Plaja, Mireia

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 382 712 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina y uso de los mismos

1. Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina, a composiciones que comprenden un Compuesto de 4-oxadiazolil-piperidina y a su uso para prevenir o tratar dolor o diarrea en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de 4-oxadiazolil-piperidina a un animal que necesite dicha prevención o tratamiento.

2. Antecedentes de la invención

[0002] El dolor es el síntoma más común para el cual los pacientes buscan consejo y tratamiento médicos. El dolor puede ser agudo o crónico. Mientras que el dolor agudo es habitualmente autolimitado, el dolor crónico puede persistir durante 3 meses o más tiempo y puede conducir a cambios significativos en la personalidad, el estilo de vida, la capacidad funcional o la calidad de vida global de un paciente (K.M. Foley, *Pain,* en *Cecil Textbook of Medicine* 100-107, eds. J. C. Bennett y F. Plum, ed. 20ª 1996).

[0003] El dolor se ha tratado tradicionalmente administrando un analgésico no opioide, tal como ácido acetilsalicílico, trisalicilato de colina y magnesio, acetaminofeno, ibuprofeno, fenoprofeno, diflusinal y naproxeno; o un analgésico opioide, tal como morfina, hidromorfona, metadona, levorfanol, fentanilo, oxicodona y oximorfona. *Id*.

[0004] La patente de Estados Unidos n.º 6.576.650 B1, la patente de Estados Unidos 6.166.039, y la patente de Estados Unidos n.º 5.849.761, concedidas a Yaksh, y la patente de Estados Unidos n.º 6.573.282, concedida a Yaksh et al., describen derivados de piperidina 1,4-sustituidos útiles supuestamente como opiáceos antihiperalgésicos periféricamente activos.

[0005] La patente de Estados Unidos n.º 6.362.203 B1 concedida a Mogi et al. describe derivados de 4-hidroxi–4–fenilpiperidina que se supone que presentan una acción analgésica periférica.

[0006] La publicación de patente canadiense n.º 949560 de Carron et al. describe derivados de piperidina que portan sustituyentes en las posiciones 1 y 4, que se supone que son útiles como analgésicos.

[0007] La publicación internacional n.º WO 02/38185 A2 de Dunn et al. describe compuestos de piperidina 1,4 sustituidos que supuestamente son útiles como opiáceos antihiperalgésicos.

[0008] El resumen de la publicación internacional n.º WO 01/70689 A1 da a conocer también derivados de piperidina que portan sustituyentes en las posiciones 1 y 4 y que supuestamente son útiles como agonistas de los receptores opioides δ.

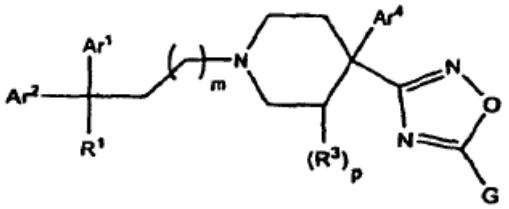
[0009] El documento WO 2004/046 132 describe compuestos de 4-tetrazolil piperidina con la misma actividad.

[0010] Los analgésicos opioides tradicionales ejercen su actividad farmacológica una vez que han pasado a través de la barrera hematoencefálica. No obstante, este paso a través de la barrera hematoencefálica puede derivar en efectos secundarios no deseables mediados por el sistema nervioso central, tales como depresión respiratoria, aumento de la tolerancia a los fármacos, aumento de la farmacodependencia, estreñimiento y una euforia no deseada.

[0011] Sigue existiendo una necesidad evidente de fármacos nuevos que resulten útiles para tratar o prevenir el dolor o la diarrea y que reduzcan o eviten uno o más de los efectos secundarios asociados a la terapia tradicional para el tratamiento del dolor o la diarrea.

3. Resumen de la invención

[0012] La presente invención abarca compuestos que presentan la fórmula (I):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

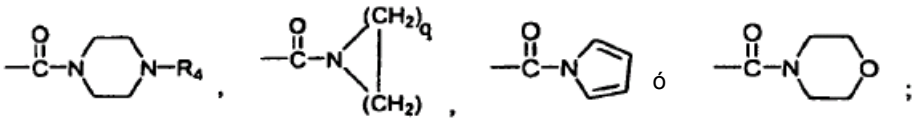
[0013] Ar^1 es fenilo, que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2;

[0014] Ar^2 es fenilo, que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2;

[0015] Ar^4 es fenilo, que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2;

[0016] G es -H, $-C(O)(CH_2)_nCO_2R^4$, $-C(O)(CH_2)_nR^5$, -(alquileno C_1-C_5)CO_2R^4, ó -(alquileno C_1-C_5)R^5;

[0017] R^1 = -H, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, $-CO_2R^4$, -CHO, -CN, -(alquilo C_1-C_4), -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,



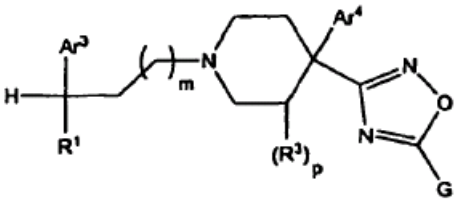
[0018] R^2 y R^3 son cada uno independientemente -halógeno, alquilo -C_1-C_3, -O(alquilo C_1-C_3), -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)2, $-CF_3$, u $-OCF_3$;

[0019] R^4 = -H, -alquilo -C_1-C_{10}, $-CH_2O$(alquilo C_1-C_4), $-CH_2N$(alquilo C_1-C_4)$_2$, ó $-CH_2NH$(alquilo C_1-C_4);

[0020] R^5 = $-NH_2$, $-NHSO_2R_4$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, $-SO_2NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_4), $-SO_2N$(alquilo C_1-C_4)$_2$, -H, -OH, -CN, ó -C_3-C_8 cicloalquilo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, heteroarilo (5 a 7 miembros), no estando sustituido o estando sustituido con uno o más grupos R^2 cada C_3-C_8 cicloalquilo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, heteroarilo (5 a 7 miembros);

m = un entero que va de 0 a 4;
n = un entero que va de 1 a 4;
p = 0 ó 1; y
q = un entero que va de 1 a 6.

[0021] La presente invención abarca también compuestos que presentan la fórmula (II):



(II)

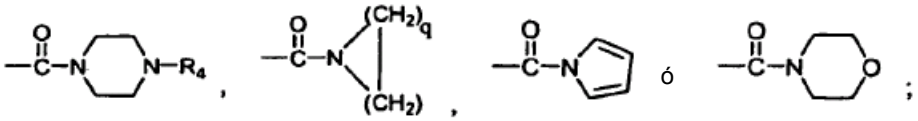
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

[0022] Ar^3 es fenilo, que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2;

[0023] Ar^4 es fenilo, que no está sustituido o está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2;

[0024] G = H, $-C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)(CH_2)_nR^5$, -(alquileno C_1-C_5)$COOR^4$, ó -(alquileno C_1-C_5)R^5;

[0025] R^1 = -H, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, $-CO_2R^4$, -CHO, -CN, -(alquilo C_1-C_4), -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)N(alquilo C_1-C_4), $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,



[0026] R^2 y R^3 son cada uno independientemente -halógeno, alquilo -C_1-C_3, -O(alquilo C_1-C_3), -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)2, -CF_3, ó -OCF_3;

[0027] R^4 = -H, -alquilo -C_1-C_{10}, -CH_2O(alquilo C_1-C_4), -CH_2N(alquilo C_1-C_4)$_2$, ó -CH_2NH(alquilo C_1-C_4);

[0028] R^5 = -NH2, -$NHSO_2R^4$, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -SO_2NH(alquilo C_1-C_4), -SO_2N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -H, -OH, -CN, ó -C_3-C_8 cicloalquilo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, heteroarilo (5 a 7 miembros), no estando sustituido o estando sustituido con uno o más grupos R^2 cada C_3-C_8 cicloalquilo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, heteroarilo (5 a 7 miembros);

m = un entero que va de 0 a 4;
n = un entero que va de 1 a 4;
p = 0 ó 1; y
q = un entero que va de 1 a 6.

[0029] Un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (siendo cada uno de ellos un "Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina") es útil para tratar o prevenir el dolor o la diarrea en un animal.

[0030] La invención se refiere también a composiciones que comprenden un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las presentes composiciones son útiles para tratar o prevenir el dolor o la diarrea en un animal.

[0031] La invención se refiere también a kits que comprenden un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina e instrucciones para usarlo con vistas a tratar o prevenir el dolor o la diarrea.

[0032] La invención se refiere además a un Compuesto de 4-oxadiazolil-piperidina para su uso en la prevención del dolor o la diarrea en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de 4-oxadiazolil-piperidina a un animal que lo necesite. En otros aspectos de esta realización, estos usos para prevenir el dolor o la diarrea en un animal comprenden además administrar una cantidad eficaz de un analgésico opioide, un analgésico no opioide, un agente anti-emético, o una combinación de los mismos.

[0033] La invención se refiere además a un Compuesto de 4-oxadiazolil-piperidina para su uso en el tratamiento del dolor o la diarrea en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un Compuesto de 4-oxadiazolil-piperidina a un animal que lo necesite. En otros aspectos de esta realización, estos usos para tratar el dolor o la diarrea en un animal comprenden además administrar una cantidad eficaz de un analgésico opioide, un analgésico no opioide, un agente anti-emético, o una combinación de los mismos.

[0034] La invención se refiere también al uso de un Compuesto de 4-oxadiazolil-piperidina en la preparación de un medicamento útil para tratar o prevenir el dolor o la diarrea.

[0035] La invención se refiere todavía adicionalmente al uso de un compuesto de acuerdo con la invención, en la preparación de un medicamento para estimular la función de los receptores opioides en una célula, que comprende hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar un receptor opioide con un Compuesto de 4-oxadiazolil-piperidina.

[0036] La invención se refiere todavía adicionalmente a métodos para preparar una composición farmacéutica, que comprenden la etapa en la que se mezcla un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0037] La presente invención se puede entender más detalladamente haciendo referencia a la descripción detallada y ejemplos ilustrativos siguientes, los cuales están destinados a ejemplificar realizaciones no limitativas de la invención.

4. Descripción detallada de la invención

4.1 Definiciones

[0038] Tal como se usan en el presente documento, las expresiones utilizadas anteriormente tienen el siguiente significado:

[0039] "–alquilo C_1–C_3" significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo no cíclico que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Entre los –alquilos C_1–C_3 representativos de cadena lineal y de cadena ramificada se incluyen –metilo, –etilo, –n–propilo e isopropilo.

[0040] "–alquilo C_1–C_4" significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo no cíclico que tiene entre 1 y 4 átomos

de carbono. Entre los –alquilos C_1–C_4 representativos de cadena lineal se incluyen metilo, –etilo, –*n*–propilo, y –*n*–butilo. Entre los –alquilos C_1–C_4 representativos de cadena ramificada se incluyen –isopropilo, –*sec*–butilo, –isobutilo y –*tert*–butilo.

[0041] "–alquilo C_1–C_6" significa una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo no cíclico que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Entre los –alquilos C_1–C_6 representativos de cadena lineal se incluyen metilo, –etilo, –*n*–propilo, –*n*–butilo, –*n*–pentilo y –*n*–hexilo. Entre los –alquilos C_1–C_6 representativos de cadena ramificada se incluyen –isopropilo, –*sec*–butilo, –isobutilo, –*tert*–butilo, –isopentilo, –neopentilo, 1–metilbutilo, 2–metilbutilo, 3–metilbutilo, 1,1–dimetilpropilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–metilpentilo, 2–metilpentilo, 3–metilpentilo, 4–metilpentilo, 1–etilbutilo, 2–etilbutilo, 3–etilbutilo, 1,1–dimetilbutilo, 1,2–dimetilbutilo, 1,3–dimetilbutilo, 2,2–dimetilbutilo, 2,3–dimetilbutilo y 3,3–dimetilbutilo.

[0042] "–alquilo C_1–C_{10}" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Entre los –alquilos(C_1–C_{10}) de cadena lineal representativos se incluyen metilo, –metilo, –*n*–propilo, –*n*–butilo, –*n*–pentilo, –*n*–hexilo, –*n*–heptilo, –*n*–octilo, –*n*–nonilo, y –*n*–decilo. Entre los –alquilos(C_1–C_{10}) ramificados representativos se incluyen isopropilo, *sec*–butilo, isobutilo, *tert*–butilo, isopentilo, neopentilo, 1–metilbutilo, 2–metilbutilo, 3–metilbutilo, 1,1–dimetilpropilo, 1,2–dimetilpropilo, 1–metilpentilo, 2–metilpentilo, 3–metilpentilo, 4–metilpentilo, 1–etilbutilo, 2–etilbutilo, 3–etilbutilo, 1,1–dimetilbutilo, 1,2–dimetilbutilo, 1,3–dimetilbutilo, 2,2–dimetilbutilo, 2,3–dimetilbutilo, 3,3–dimetilbutilo, 1–metilhexilo, 2–metilhexilo, 3–metilhexilo, 4–metilhexilo, 5–metilhexilo, 1,2–dimetilpentilo, 1,3–dimetilpentilo, 1,2–dimetilhexilo, 1,3–dimetilhexilo, 3,3–dimetilhexilo, 1,2–dimetilheptilo, 1,3–dimetilheptilo, y 3,3–dimetilheptilo.

[0043] "–alquileno C_1–C_5" significa un hidrocarburo divalente, no cíclico, de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono. Entre los grupos –alquileno C_1–C_5 representativos de cadena lineal se encuentran $–CH_2–$, $–(CH_2)_2–$, $–(CH_2)_3–$, $–(CH_2)_4–$ y $–(CH_2)_5–$. Entre los grupos –alquileno C_2–C_5 representativos ramificados se incluyen $CH(CH_3)–$, $–C(CH_3)_2–$, $–CH(CH_3)CH_2–$, $–CH_2CH(CH_3)–$, $–CH_2C(CH_3)_2–$, $–C(CH_3)_2CH_2–$, $–CH(CH_3)CH(CH_3)–$, $–CH_2C(CH_3)_2CH_2–$, $–(CH_2)_2C(CH_3)_2–$, $–(CH_3)_2(CH_2)_2C–$ y $–CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)–$.

[0044] "–cicloalquilo C_3–C_8" significa un hidrocarburo cíclico saturado que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Entre los –cicloalquilos C_3–C_8 representativos se encuentran –ciclopropilo, –ciclobutilo, –ciclopentilo, –ciclohexilo, –cicloheptilo y –ciclooctilo.

[0045] "–heteroarilo(de 5 a 7 miembros)" significa un anillo heterocíclico aromático de entre 5 y 7 miembros, en el que por lo menos un átomo de carbono del anillo se sustituye con un heteroátomo seleccionado de forma independiente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo del –heteroarilo(de 5 a 7 miembros) contiene por lo menos un átomo de carbono. Entre los –heteroarilos(de 5 a 7 miembros) representativos se incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo y triazinilo.

[0046] "–Halógeno" significa –F, –Cl, –Br, o –I.

[0047] El término "animal", incluye, aunque sin limitarse a los mismos, vacas, simios, monos, chimpancés, babuinos, caballos, ovejas, cerdos, pollos, pavos, codornices, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, y humanos.

[0048] La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, es una sal formada a partir de un ácido y del grupo nitrógeno básico de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina. Entre las sales ilustrativas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p–toluensulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'–metilen–bis–(2–hidroxi–3–naftoato)). La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere también a una sal de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina que tenga un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Entre las bases ilustrativas se incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metal alcalino térreo tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco; y aminas orgánicas, tales como mono–, di–, o trialquilaminas no sustituidas o hidroxi–sustituidas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N–metil–N–etilamina; dietilamina; trietilamina; mono–, bis–, o tris–(2–hidroxi alquil aminas de cadena corta), tales como mono–, bis–, o tris–(2–hidroxietil)amina, 2–hidroxi–tert–butilamina, o tris–(hidroximetil)metilamina, N, N–di–alquil(cadena corta)–N–(hidroxi alquil(cadena corta))–aminas, tales como N,N–dimetil–N–(2–hidroxietil)amina, o tri–(2–hidroxietil)amina; N–metil–D–glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

[0049] Las expresiones "tratar", "tratamiento de" y "tratando" el dolor o la diarrea incluyen la disminución de la severidad, o el cese, del dolor o la diarrea. En una de las realizaciones, las expresiones "tratar", "tratando" o "tratamiento de" incluyen la inhibición, por ejemplo la reducción, de la frecuencia global de episodios de dolor o diarrea, respectivamente.

[0050] Las expresiones "prevenir", "prevención de" y "previniendo" el dolor o la diarrea incluyen la evitación de la

aparición de dolor o diarrea, respectivamente.

[0051] La expresión “receptor opioide” significa un receptor opioide δ, un receptor opioide κ, un receptor opioide μ o un receptor ORL-1.

[0052] La expresión “cantidad eficaz” cuando se usa en relación con un Compuesto de 4’–oxadiazolil–piperidina significa una cantidad del Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina que es útil para tratar o prevenir el dolor o la diarrea en un animal o estimular la función de los receptores opioides en una célula.

[0053] La expresión “cantidad eficaz” cuando se usa en relación con otro agente terapéutico significa una cantidad útil para proporcionar el efecto terapéutico de ese agente terapéutico particular.

[0054] Cuando un primer grupo se “sustituye con uno o más” segundos grupos, cada uno de entre uno o más de los átomos de hidrógeno del primer grupo se sustituye con un segundo grupo.

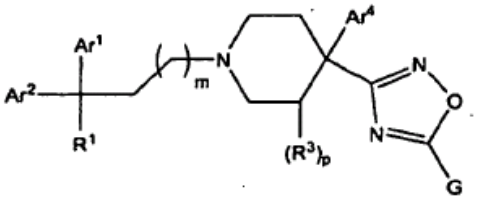
[0055] En una de las realizaciones, un primer grupo se sustituye con hasta tres segundos grupos.

[0056] En otra de las realizaciones, un primer grupo se sustituye con uno o dos segundos grupos.

[0057] En otra de las realizaciones, un primer grupo se sustituye con solamente un segundo grupo.

4. 2 Los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina

[0058] Tal como se ha mencionado anteriormente, la presente invención abarca Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina que presentan la fórmula (1):



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar^1, Ar^2, Ar^4, R^1-R^3, G, n, m, p y q son tal como se han definido anteriormente.

[0059] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -H.

[0060] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -$C(O)(CH_2)_nCO_2R^4$.

[0061] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -$C(O)(CH_2)_nC(O)OH$.

[0062] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -$C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ y R^4 = alquilo -C_1-C_{10}.

[0063] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -$C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ y R^4 = -CH_2O(alquilo C_1-C_4).

[0064] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -$C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ y R^4 = -CH_2NH(alquilo C_1-C_4) ó -CH_2N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0065] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -(alquileno -C_1-C_5)$C(O)OR^4$.

[0066] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$CH_2C(O)OR^4$.

[0067] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$CH_2C(O)OCH_2CH_3$.

[0068] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_2C(O)OR^4$.

[0069] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_3C(O)OR^4$.

[0070] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_4C(O)OR^4$.

[0071] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_5C(O)OR^4$.

[0072] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -$C(O)(CH_2)_nR^5$ y R^5 = -$NHSO_2R^4$.

[0073] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -$C(O)(CH_2)_nR^5$ y R^5 = -$C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó C-(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0074] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -$C(O)(CH_2)_nR^5$ y R^5 = -SO_2NH_2, -SO_2NH(alquilo C_1-C_4), ó -SO_2N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0075] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G es -$C(O)(CH_2)_nR^5$ y R^5 = -$NHSO_2H$.

[0076] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -(alquileno C_1-C_5)R^5.

[0077] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -CH_2-R^5.

[0078] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_2$-R^5.

[0079] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_3$-R^5.

[0080] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_4$-R^5.

[0081] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_5$-R^5.

[0082] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -(alquileno C_1-C_5)R^5 y R^5 =-$C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0083] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -CH_2R^5 y R^5 = -$C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0084] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

[0085] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$CH_2C(O)NH_2$.

[0086] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_2$-R^5 y R^5 = -$C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0087] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_3$-R^5 y R^5 = -$C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0088] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_4$-R^5 y R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0089] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_5$-R^5 y R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0090] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 0.

[0091] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 1.

[0092] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 1 y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (R).

[0093] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 1 y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (S).

[0094] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 1 y R^3 es alquilo -C_1-C_3.

[0095] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 1 y R^3 es -CH_3.

[0096] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 1, R^3 es alquilo-C_1-C_3 y el átomo de carbono al que está unido R_3 está en la configuración (R).

[0097] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 1, R^3 es -CH_3, y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (R).

[0098] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 1, R^3 es alquilo -C_1-C_3, y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (S).

[0099] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que p = 1, y R^3 es -CH_3, y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (S).

[0100] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que Ar^4 es fenilo.

[0101] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que m = 0.

[0102] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que m = 1.

[0103] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que m = 0, y p = 0.

[0104] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que m = 1 y p = 0.

[0105] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que m = 0, y q = 0.

[0106] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que m = 1 y en los que Ar^4 es fenilo.

[0107] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que m = 0, p = 0 y en los que Ar^4 es fenilo.

[0108] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que m = 1, p = 0 y en los que Ar^4 es fenilo.

[0109] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es -Br, -Cl, -I, o -F.

[0110] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es -O(alquilo C_1-C_3).

[0111] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es alquilo -C_1-C_3.

[0112] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es -CF_3 ó -OCF_3.

[0113] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^3 es -CF_3 u -OCF_3.

[0114] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es -NH(alquilo C_1-C_3) o -N(alquilo C_1-C_3)$_2$.

[0115] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^3 es -Br, -Cl, -I, o -F.

[0116] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^3 es -O(alquilo C_1-C_3).

[0117] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^3 es -alquilo C_1-C_3.

[0118] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^3 es-NH(alquilo C_1-C_3), ó -N(alquilo C_1-C_3)$_2$.

[0119] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es H.

[0120] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0121] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -C(O)N(CH_3)$_2$.

[0122] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -C(O)N(CH_2CH_3)$_2$.

[0123] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -C(O)$NHCH_3$.

[0124] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -C(O)NH(CH_2CH_3).

[0125] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -C(O)OR^4.

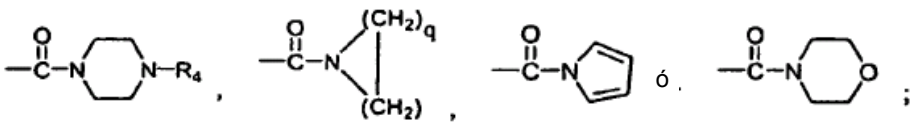
[0126] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -CHO.

[0127] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -CN.

[0128] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -(alquilo C_1-C_4).

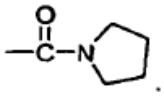
[0129] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -CF_3, -CHF_2, ó -CH_2F.

[0130] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es



[0131] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que

R^1 es



[0132] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que Ar^1 es fenilo.

[0133] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que Ar^1 está sustituido con uno o más grupos R^2.

[0134] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que Ar^2 es fenilo.

[0135] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que Ar^2 está sustituido con uno o más grupos R^2.

[0136] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que Ar^1 y Ar^2 son fenilo.

[0137] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que Ar^4 está sustituido con uno o más grupos R^2.

[0138] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que Ar^4 es fenilo.

[0139] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que Ar^1, Ar^2, y Ar^4 son fenilo.

[0140] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, y p = 0.

[0141] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, y q = 0.

[0142] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, y m = 0.

[0143] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, y m = 1.

[0144] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, y Ar^1 y Ar^2 son fenilo.

[0145] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^4 es fenilo.

[0146] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, p = 0, y m = 0.

[0147] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, p = 0, y m = 1.

[0148] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, p = 0, y Ar^1 y Ar^2 son fenilo.

[0149] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^4 es fenilo, y m = 0.

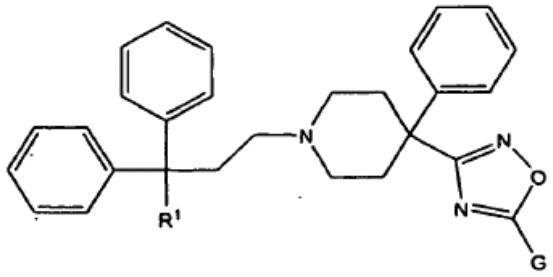
[0150] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^4 es fenilo, y m = 1.

[0151] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^4 es fenilo, y Ar^1 y Ar^2 son fenilo.

[0152] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^2 es fenilo, m = 0, y Ar^1 y Ar^2 son fenilo.

[0153] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^4 es fenilo, m = 1, y Ar^1 y Ar^2 son fenilo.

[0154] Compuestos ilustrativos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) presentan la siguiente estructura:

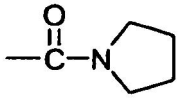
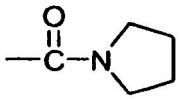
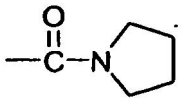
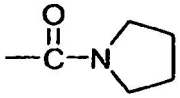
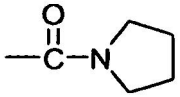
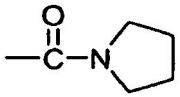
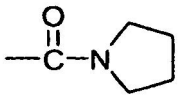
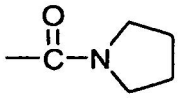
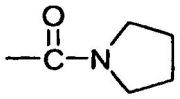
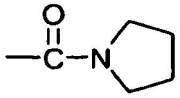
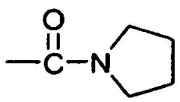
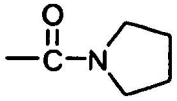


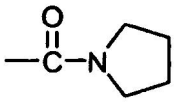
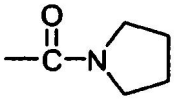
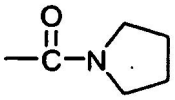
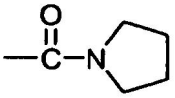
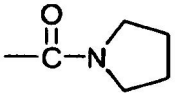
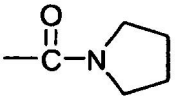
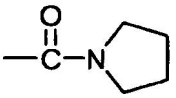
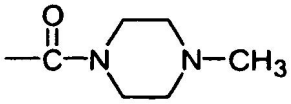
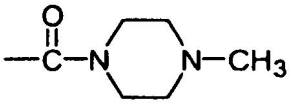
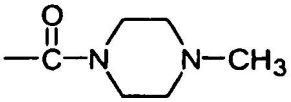
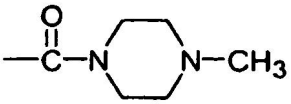
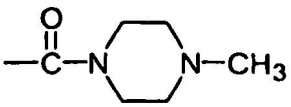
y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,
en donde G y R^1 se presentan de la manera siguiente:

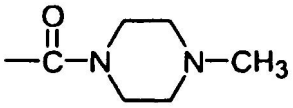
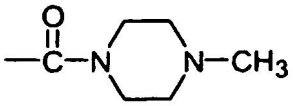
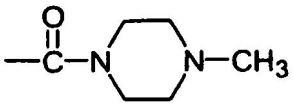
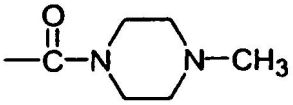
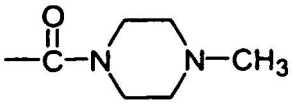
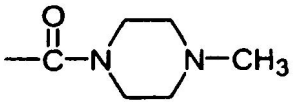
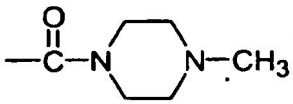
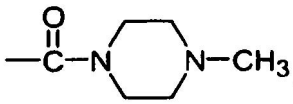
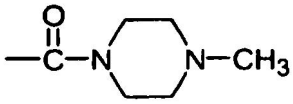
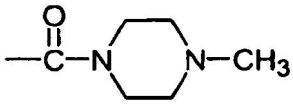
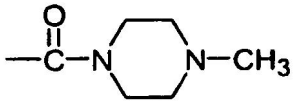
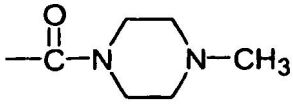
Número de compuesto:	**G:**	**R^1:**
AAA	-H	-H
AAB	$-CH_2C(O)NH_2$	-H
AAC	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	-H
AAD	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	-H
AAE	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	-H
AAF	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	-H
AAG	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-H
AAH	$-CH_2CO_2CH_3$	-H
AAI	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	-H
AAJ	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	-H
AAK	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	-H
AAL	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	-H
AAM	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	-H
AAN	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	-H
AAO	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	-H
AAP	$-CH_2SO_2NH_2$	-H
AAQ	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	-H
AAR	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	-H
AAS	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-H
AAT	- H	$-C(O)NH_2$
AAU	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH_2$
AAV	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH_2$
AAW	$-CH_2NHSO_2CH$	$-C(O)NH_2$
AAX	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH_2$
AAY	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH_2$
AAZ	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
ABA	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
ABB	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
ABC	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
ABD	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
ABE	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$

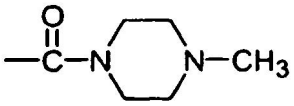
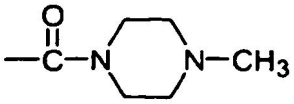
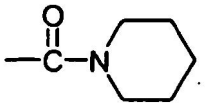
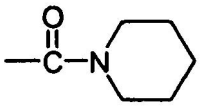
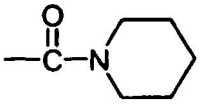
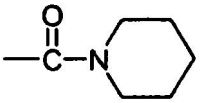
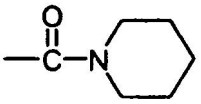
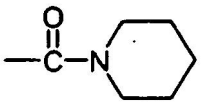
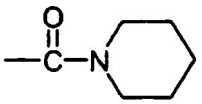
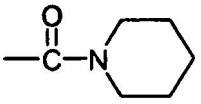
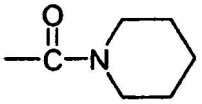
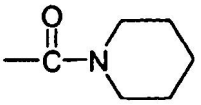
Número de compuesto:	G:	R^1:
ABF	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
ABG	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
ABH	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
ABI	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)NH_2$
ABJ	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)NH_2$
ABK	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)NH_2$
ABL	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
ABM	- H	$-CO_2CH_3$
ABN	$-CH_2C(O)NH_2$	$-CO_2CH_3$
ABO	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CO_2CH_3$
ABP	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ABQ	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-CO_2CH_3$
ABR	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CO_2CH_3$
ABS	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ABT	$-CH_2CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ABU	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ABV	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ABW	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ABX	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ABY	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ABZ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ACA	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ACB	$-CH_2SO_2NH_2$	$-CO_2CH_3$
ACC	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-CO_2CH_3$
ACD	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-CO_2CH_3$
ACE	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
ACF	- H	-CHO
ACG	$-CH_2C(O)NH_2$	-CHO
ACH	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	-CHO
ACI	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	-CHO
ACJ	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	-CHO
ACK	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	-CHO
ACL	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-CHO
ACM	$-CH_2CO_2CH_3$	-CHO
ACN	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	-CHO
ACO	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	-CHO
ACP	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	-CHO
ACQ	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	-CHO
ACR	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	-CHO
ACS	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	-CHO
ACT	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	-CHO
ACU	$-CH_2SO_2NH_2$	-CHO
ACV	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	-CHO
ACW	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	-CHO
ACX	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-CHO
ACY	- H	-CN
ACZ	$-CH_2C(O)NH_2$	-CN
ADA	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	-CN
ADB	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	-CN
ADC	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	-CN
ADD	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	-CN
ADE	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-CN
ADF	$-CH_2CO_2CH_3$	-CN
ADG	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	-CN
ADH	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	-CN
ADI	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	-CN
ADJ	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	-CN
ADK	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	-CN
ADL	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	-CN
ADM	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	-CN

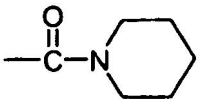
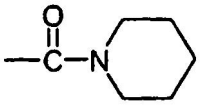
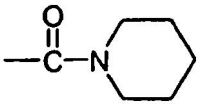
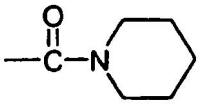
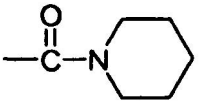
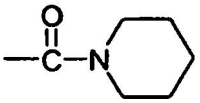
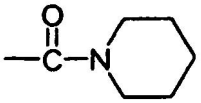
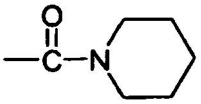
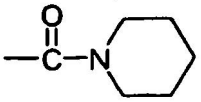
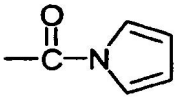
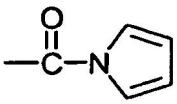
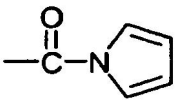
Número de compuesto:	G:	R^1:
AND	$-CH_2SO_2NH_2$	-CN
ADO	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	-CN
ADP	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	-CN
ADQ	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-CN
ADR	-H	$-CH_3$
ADS	$CH_2C(O)NH_2$	$-CH_3$
ADT	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CH_3$
ADU	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-CH_3$
ADV	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-CH_3$
ADW	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CH_3$
ADX	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-CH_3$
ADY	$-CH_2CO_2CH_3$	$-CH_3$
ADZ	$-CH_2CO_2CH_2C$	$-CH_3$
AEA	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_3$
AEB	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$
AEC	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-CH_3$
AED	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$
AEE	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-CH_3$
AEF	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$
AEG	$-CH_2SO_2NH_2$	$-CH_3$
AEH	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-CH_3$
AEI	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-CH_3$
AEJ	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-CH_3$
AEK	- H	$-C(O)NH(CH_3)$
AEL	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEM	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEN	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEO	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEP	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEQ	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AER	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AES	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AET	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEU	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEV	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEW	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEX	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEY	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AEZ	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
AFA	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
AFB	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)NH(CH_3)$
AFC	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
AFD	- H	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFE	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFF	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFG	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFH	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFI	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFJ	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFK	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFL	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFM	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFN	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFO	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFP	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFQ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFR	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFS	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFT	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFU	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)N(CH_3)_2$

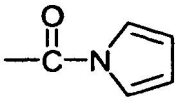
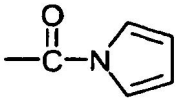
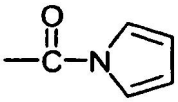
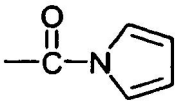
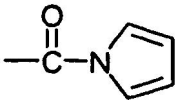
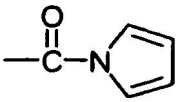
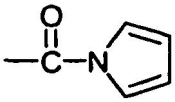
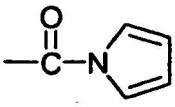
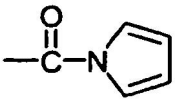
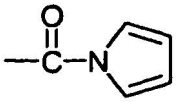
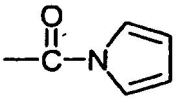
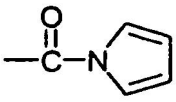
Número de compuesto:	G:	R^1:
AFV	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AFW	- H	
AFX	$-CH_2C(O)NH_2$	
AFY	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
AFZ	$-C(O)CH_2NHSO_2CH$	
AGA	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
AGB	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
AGC	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AGD	$-CH_2CO_2CH_3$	
AGE	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
AGF	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
AGG	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
AGH	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	

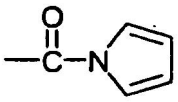
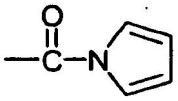
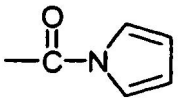
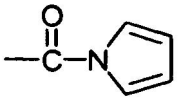
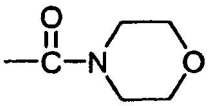
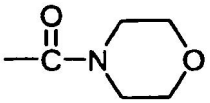
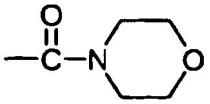
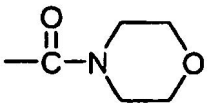
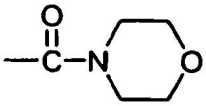
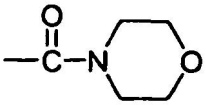
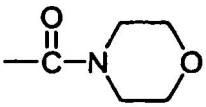
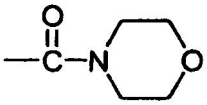
Número de compuesto:	G:	R^1:
AGI	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
AGJ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
AGK	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
AGL	$-CH_2SO_2NH_2$	
AGM	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
AGN	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
AGO	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AGP	-H	
AGQ	$-CH_2C(O)NH_2$	
AGR	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
AGS	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
AGT	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	

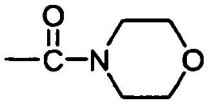
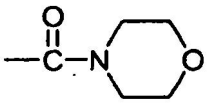
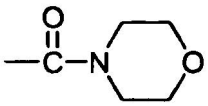
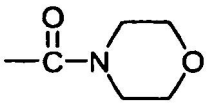
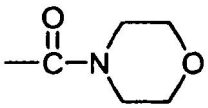
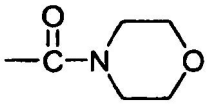
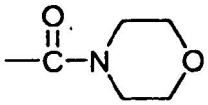
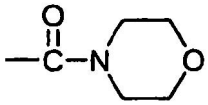
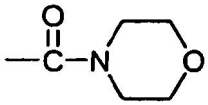
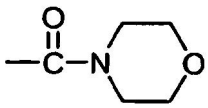
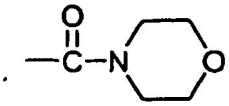
Número de compuesto:	G:	R^1:
AGU	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
AGV	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AGW	$-CH_2CO_2CH_3$	
AGX	$-CH_2CO_2CH_2CH)$	
AGY	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
AGZ	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
AHA	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
AHB	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
AHC	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
AHD	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
AHE	$-CH_2SO_2NH_2$	
AHF	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	

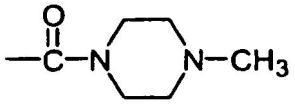
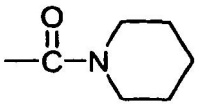
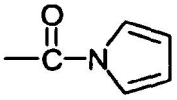
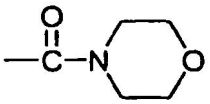
Número de compuesto:	G:	R^1:
AHG	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
AHH	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AHI	-H	
AHJ	$-CH_2C(O)NH_2$	
AHK	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
AHL	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
AHM	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
AHN	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
AHO	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AHP	$-CH_2CO_2CH_3$	
AHQ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
AHR	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

Número de compuesto:	G:	R^1:
AHS	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
AHT	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
AHU	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
AHV	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
AHW	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
AHX	$-CH_2SO_2NH_2$	
AHY	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
AHZ	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
AIA	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AIR	-H	
AIC	$-CH_2C(O)NH_2$	
AID	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	

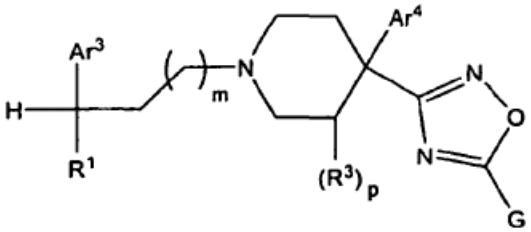
Número de compuesto:	G:	R^1:
AIE	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
AIF	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
AIG	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
AIH	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AII	$-CH_2CO_2CH_3$	
AIJ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
AIK	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
AIL	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
AIM	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
AIN	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
AIO	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
AIP	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	

Número de compuesto:	G:	R^1:
AIQ	$-CH_2SO_2NH_2$	
AIR	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
AIS	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
AIT	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AIU	-H	
AIV	$-CH_2C(O)NH_2$	
AIW	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
AIX	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
AIY	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
AIZ	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
AJA	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AJB	$-CH_2CO_2CH_3$	

Número de compuesto:	G:	R^1:
AJC	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
AJD	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
AJE	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
AJF	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
AJG	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
AJH	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
AJI	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
AJJ	$-CH_2SO_2NH_2$	
AJK	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
AJL	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
AJM	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
AJN	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	-H
AJO	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-C(O)NH_2$
AJP	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-CO_2CH_3$
AJQ	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	-CHO
AJR	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	-CN
AJS	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-CH_3$

Número de compuesto:	G:	R^1:
AJT	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-C(O)NHCH_3$
AJU	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-C(O)N(CH_3)_2$
AJV	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
AJW	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
AJX	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
AJY	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	

[0155] La presente invención abarca además compuestos que presentan la fórmula (II):



(II)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Ar^3, Ar^4, R^1-R^3, G, n, m, p y q son tal como se ha definido anteriormente.

[0156] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G es H.

[0157] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = $-C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$.

[0158] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -(alquileno C_1-C_5)R^5.

[0159] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = $-CH_2$-R^5.

[0160] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = $CH_2)_2$-R^5.

[0161] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = $-(CH_2)_3$-R^5.

[0162] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = $-(CH_2)_4$-R^5.

[0163] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = $-(CH_2)_5$-R^5.

[0164] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ y R^4 = H.

[0165] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ y R^4 = alquilo -C_1-C_{10}.

[0166] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G= -$C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ y R^4 = -CH_2O(alquilo C_1-C_4).

[0167] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = $C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$ y R^4 = - CH_2NH(alquilo C_1-C_4) ó -CH_2N(alquilo C_1-$C_4)_2$.

[0168] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -(alquileno C_1-C_5)$COOR^4$.

[0169] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -CH_2-$COOR^4$.

[0170] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$CH_2COOCH_2CH_3$.

[0171] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G= -$(CH_2)_2$-$COOR^4$.

[0172] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G= -$(CH_2)_3$-$COOR^4$.

[0173] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_4$-$COOR^4$.

[0174] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$(CB_2)_5$-$COOR^4$.

[0175] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -C(O)$(CH_2)_nR^5$ y R^5 = - $NHSO_2R^4$.

[0176] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$C(O)(CH_2)_nR^5$ y R^5 = -$C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-$C_4)_2$.

[0177] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -C(O)$(CH_2)_nR^5$ y R^5 = -SO_2NH_2, -SO_2NH(alquilo C_1-C_4), ó -SO_2N(alquilo C_1-$C_4)_2$.

[0178] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -C(O)$(CH_2)_nR_5$ y R^5 = -$NHSO_2H$.

[0179] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -C(O)$(CH_2)_nR^5$.

[0180] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = (alquileno C_1-C_5)R^5.

[0181] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -(alquileno C_1-C_5)R^5 y R^5 = -$C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó C-(O)N(alquilo C_1-$C_4)_2$.

[0182] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -CH_2R^5 y R^5 = -$C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-$C_4)_2$.

[0183] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

[0184] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que G =-$CH_2C(O)NH_2$.

[0185] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_2$-R^5 y R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0186] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_3$-R^5 y R^5 = -C(O)NH_5, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0187] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = -$(CH_2)_4$-R^5 y R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0188] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = $(CH_2)_5$-R^5 y R^5 = -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0189] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 0.

[0190] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 1.

[0191] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 1 y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (R).

[0192] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 1 y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (S).

[0193] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 1 y R^3 es alquilo -C_1-C_3.

[0194] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 1 y R^3 es -CH_3.

[0195] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 1, R^3 es alquilo-C_1-C_3 y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (R).

[0196] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 1, R^3 es -CH_3, y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (R).

[0197] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 1, R^3 es alquilo -C_1-C_3, y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (S).

[0198] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que p = 1, R^3 es -CH_3, y el átomo de carbono al que está unido R^3 está en la configuración (S).

[0199] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que Ar^4 es fenilo.

[0200] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que m = 0.

[0201] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que m = 1.

[0202] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que m = 0, y p = 0.

[0203] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que m = 1 y p = 0.

[0204] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que m = 0 y en los que Ar^4 es fenilo.

[0205] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que m = 1 y Ar^4 es fenilo.

[0206] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que m = 0, p = 0 y Ar^4 es fenilo.

[0207] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que m = 1, p = 0 y Ar^4 es fenilo.

[0208] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^2 es -Br, -Cl, -I, o -F.

[0209] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^2 es –O(alquilo -C_1-C_3).

[0210] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^2 es –alquilo -C_1-C_3.

[0211] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^2 es -CF_3 u -OCF_3.

[0212] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^3 es -CF_3 u -OCF_3.

[0213] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^3 es -NH(alquilo C_1-C_3) o -N(alquilo C_1-C_3)$_2$.

[0214] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^3 es -Br, -Cl, -I, o -F.

[0215] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^3 es -O(alquilo C_1-C_3).

[0216] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^3 es -alquilo C_1-C_3.

[0217] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^3 es-NH(alquilo C_1-C_3), ó -N(alquilo C_1-C_3)$_2$.

[0218] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es H.

[0219] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$.

[0220] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es -C(O)N(CH_3)$_2$.

[0221] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es -C(O)N(CH_2CH_3)$_2$.

[0222] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es -C(O)$NHCH_3$.

[0223] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es -C(O)$NHCH_2CH_3$.

[0224] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es -$COOR_4$.

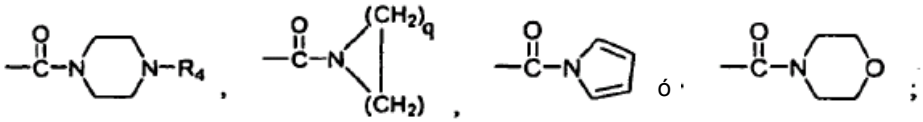
[0225] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es -CHO.

[0226] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es -CN.

[0227] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es -CF_3, -CHF_2, ó -CH_2F.

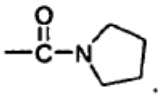
[0228] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es -(alquilo C_1-C_4).

[0229] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que R^1 es



[0230] En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que

R^1 es



[0231] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que Ar^3 es fenilo.

[0232] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que Ar^3 está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2.

[0233] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que Ar^4 es fenilo.

[0234] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que Ar^4 está sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2.

[0235] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, y p = 0.

[0236] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, y Ar^4 es fenilo.

[0237] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, y m = 0.

[0238] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, y m = 1.

[0239] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, y Ar^3 es fenilo.

[0240] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, p = 0 y Ar^4 es fenilo.

[0241] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, p = 0, y m = 0.

[0242] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, p = 0, y m = 1.

[0243] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, p = 0, y Ar^3 es fenilo.

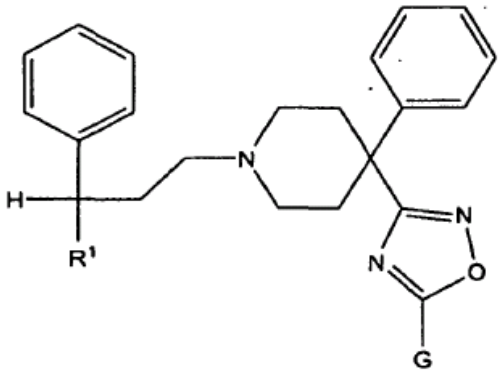
[0244] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^4 es fenilo, y m = 0.

[0245] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^4 es fenilo, y m = 1.

[0246] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^4 es fenilo, y Ar^3 es fenilo.

[0247] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) son aquellos en los que G = H, p = 0, Ar^4 es fenilo, m = 0, y Ar_3 es fenilo.

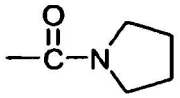
[0248] Compuestos ilustrativos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula (II) presentan la siguiente estructura:

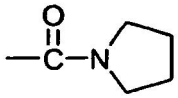
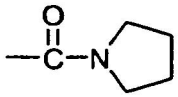
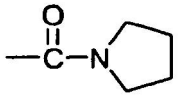
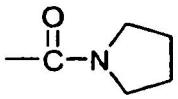
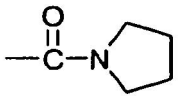
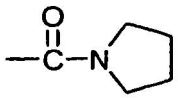
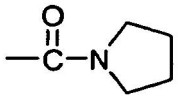
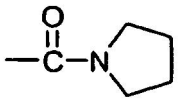
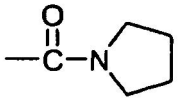
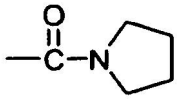
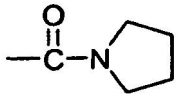
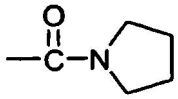


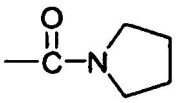
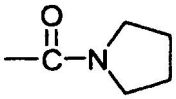
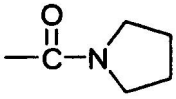
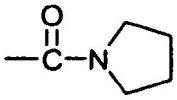
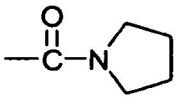
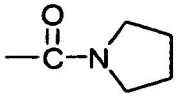
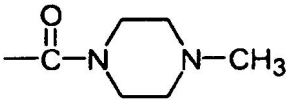
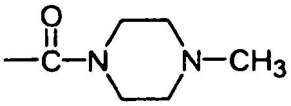
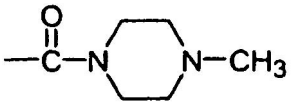
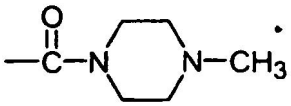
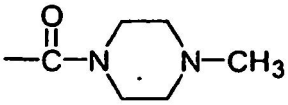
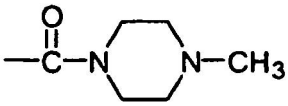
en donde G y R^1 se presentan de la manera siguiente:

Número de Compuesto:	G:	R^1:
BAA	-H	-H
BAB	$-CH_2C(O)NH_2$	-H
BAC	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	-H
BAD	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	-H
BAE	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	-H
BAF	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	-H
BAG	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-H
BAH	$-CH_2CO_2CH_3$	-H
BAI	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	-H
BAJ	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	-H
BAK	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	-H
BAL	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	-H
BAM	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	-H
BAN	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	-H
BAO	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	-H
BAP	$-CH_2SO_2NH_2$	-H
BAQ	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	-H
BAR	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	-H
BAS	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-H
BAT	- H	$-C(O)NH_2$
BAU	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH_2$
BAV	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH_2$
BAW	$-CH_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BAX	$-(CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH_2$
BAY	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH_2$
BAZ	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBA	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBB	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBC	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBD	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBE	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBF	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBG	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBH	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBI	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)NH_2$
BBJ	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)NH_2$
BBK	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)NH_2$
BBL	$=(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH_2$
BBM	- H	$-CO_2CH_3$

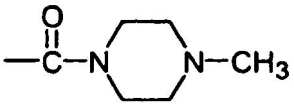
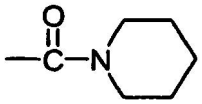
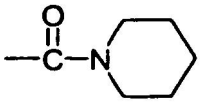
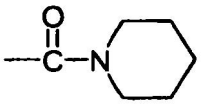
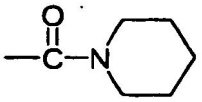
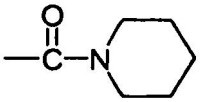
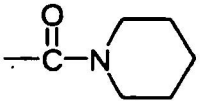
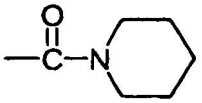
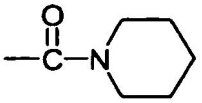
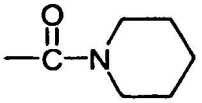
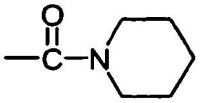
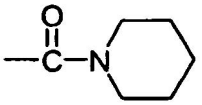
Número de Compuesto:	G:	R^1:
BBN	$-CH_2C(O)NH_2$	$-CO_2CH_3$
BBO	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CO_2CH_3$
BBP	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BBQ	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-CO_2CH_3$
BBR	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CO_2CH_3$
BBS	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BBT	$-CH_2CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BBU	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BBV	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CO_2CH)$
BBW	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BBX	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BBY	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BBZ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BCA	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BCB	$-CH_2SO_2NH_2$	$-CO_2CH_3$
BCC	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-CO_2CH_3$
BCD	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-CO_2CH_3$
BCE	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-CO_2CH_3$
BCF	- H	-CHO
BCG	$-CH_2C(O)NH_2$	-CHO
BCH	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	-CHO
BCI	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	-CHO
BCJ	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	-CHO
BCK	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	-CHO
BCL	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-CHO
BCM	$-CH_2CO_2CH_3$	-CHO
BCN	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	-CHO
BCO	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	-CHO
BCP	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	-CHO
BCQ	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	-CHO
BCR	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	-CHO
BCS	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	-CHO
BCT	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	-CHO
BCU	$-CH_2SO_2NH_2$	-CHO
BCV	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	-CHO
BCW	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	-CHO
BCX	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-CHO
BCY	- H	-CN
BCZ	$-CH_2C(O)NH_2$	-CN
BDA	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	-CN
BDB	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	-CN
BDC	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	-CN
BDD	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	-CN
BDE	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-CN
BDF	$-CH_2CO_2CH_3$	-CN
BDG	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	-CN
BDH	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	-CN
BDI	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	-CN
BDJ	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	-CN
BDK	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	-CN
BDL	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	-CN
BDM	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	-CN
BND	$-CH_2SO_2NH_2$	-CN
BDO	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	-CN
BDP	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	-CN
BDQ	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	-CN
BDR	- H	$-CH_3$
BDS	$-CH_2C(O)NH_2$	$-CH_3$
BDT	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CH_3$
BDU	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-CH_3$

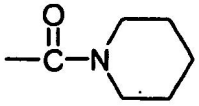
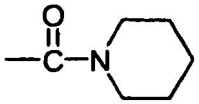
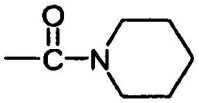
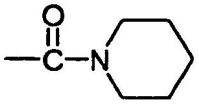
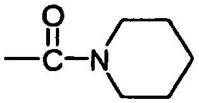
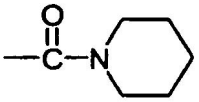
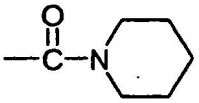
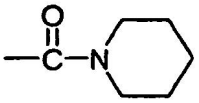
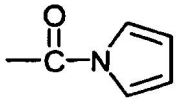
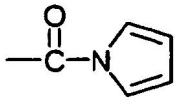
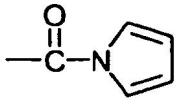
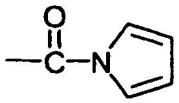
Número de Compuesto:	G:	R^1:
BDV	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-CH_3$
BDW	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-CH_3$
BDX	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-CH_3$
BDY	$-CH_2CO_2CH_3$	$-CH_3$
BDZ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$
BEA	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_3$
BEB	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$
BEC	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-CH_3$
BED	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$
BEE	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-CH_3$
BEF	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-CH_3$
BEG	$-CH_2SO_2NH_2$	$-CH_3$
BEH	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-CH_3$
BEI	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-CH_3$
BEJ	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-CH_3$
BEK	- H	$-C(O)NH(CH_3)$
BEL	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEM	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEN	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEO	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEP	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEQ	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BER	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BES	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BET	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEU	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEV	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEW	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEX	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEY	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BEZ	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BFA	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)NH(CH_3)$
BFB	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)NH(CH_3)$
BFC	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)NH(CH_3)$
BFD	- H	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFE	$-CH_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFF	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFG	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFH	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFI	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFJ	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFK	$-CH_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFL.	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFM	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFN	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFO	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFP	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFQ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFR	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFS	$-CH_2SO_2NH_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFT	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFU	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFV	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	$-C(O)N(CH_3)_2$
BFW	- H	

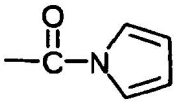
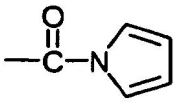
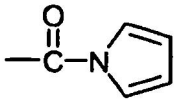
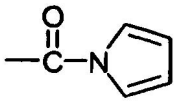
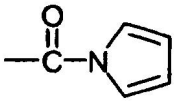
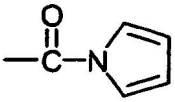
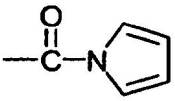
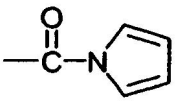
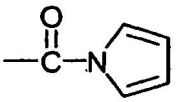
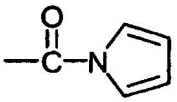
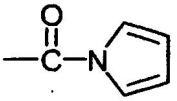
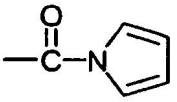
Número de Compuesto:	G:	R^1:
BFX	$-CH_2C(O)NH_2$	
BFY	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
BFZ	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
BGA	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
BGB	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
BGC	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BGD	$-CH_2CO_2CH_3$	
BGE	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
BGF	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
BGG	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
BGH	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
BGI	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	

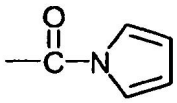
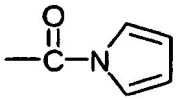
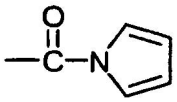
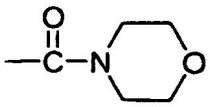
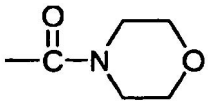
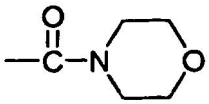
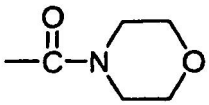
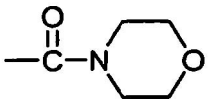
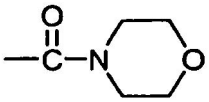
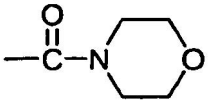
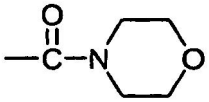
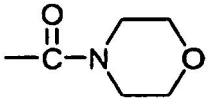
Número de Compuesto:	G:	R^1:
BGJ	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
BGK	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
BGL	$-CH_2SO_2NH_2$	
BGM	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
BGN	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
BGO	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BGP	-H	
BGQ	$-CH_2C(O)NH_2$	
BGR	$-CN_2C(O)N(CH_3)_2$	
BGS	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
BGT	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
BGU	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	

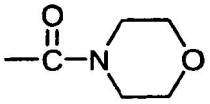
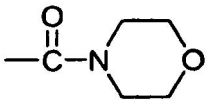
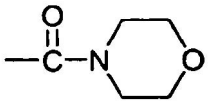
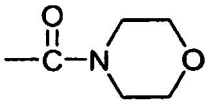
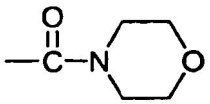
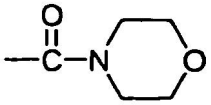
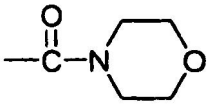
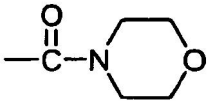
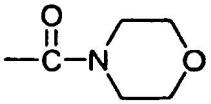
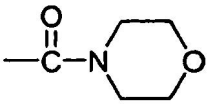
Número de Compuesto:	G:	R^1:
BGV	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BGW	$-CH_2CO_2CH_3$	
BGX	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
BGY	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
BGZ	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
BHA	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
BHB	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
BHC	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
BHD	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
BHE	$-CH_2SO_2NH_2$	
BHF	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
BHG	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	

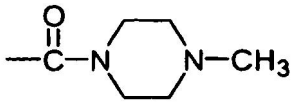
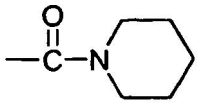
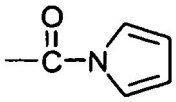
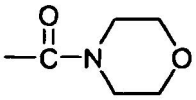
Número de Compuesto:	G:	R^1:
BHH	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BHI	-H	
BHJ	$-CH_2C(O)NH_2$	
BHK	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
BHL	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
BHM	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
BHN	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
BHO	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BHP	$-CH_2CO_2CH_3$	
BHQ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
BHR	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
BHS	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	

Número de Compuesto:	G:	R^1:
BHT	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
BHU	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
BHV	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
BHW	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
BHX	$-CH_2SO_2NH_2$	
BHY	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
BHZ	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
BIA	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BIB	-H	
BIC	$-CH_2C(O)NH_2$	
BID	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
BIE	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	

Número de Compuesto:	G:	R^1:
BIF	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
BIG	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
BIH	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BII	$-CH_2CO_2CH_3$	
BIJ	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	
BIK	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
BIL	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
BIM	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
BIN	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
BIO	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
BIP	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
BIQ	$-CH_2SO_2NH_2$	

Número de Compuesto:	G:	R^1:
BIR	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
BIS	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
BIT	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BIU	-H	
BIV	$-CH_2C(O)NH_2$	
BIW	$-CH_2C(O)N(CH_3)_2$	
BIX	$-C(O)CH_2NHSO_2CH_3$	
BIY	$-(CH_2)_2C(O)NH_2$	
BIZ	$-(CH_2)_2C(O)N(CH_3)_2$	
BJA	$-C(O)(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BJB	$-CH_2CO_2CH_3$	
BJC	$-CH_2CO_2CH_2CH_3$	

Número de Compuesto:	G:	R^1:
BJD	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	
BJE	$-(CH_2)_2CO_2CH_2CH_3$	
BJF	$-(CH_2)_3CO_2CH_3$	
BJG	$-(CH_2)_3CO_2CH_2CH_3$	
BJH	$-(CH_2)_4CO_2CH_3$	
BJI	$-(CH_2)_4CO_2CH_2CH_3$	
BJJ	$-CH_2SO_2NH_2$	
BJK	$-CH_2SO_2N(CH_3)_2$	
BJL	$-(CH_2)_2NHSO_2H$	
BJM	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_3$	
BJN	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	-H
BJO	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-C(O)NH_2$
BJP	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-CO_2CH_3$
BJQ	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	-CHO
BJR	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	-CN
BJS	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-CH_3$
BJT	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-C(O)NHCH_3$
BJU	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	$-C(O)N(CH_3)_2$

Número de Compuesto:	G:	R^1:
BJV	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
BJW	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
BJX	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	
BJY	$-(CH_2)_3NHSO_2H$	

4.3 Métodos para realizar los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina

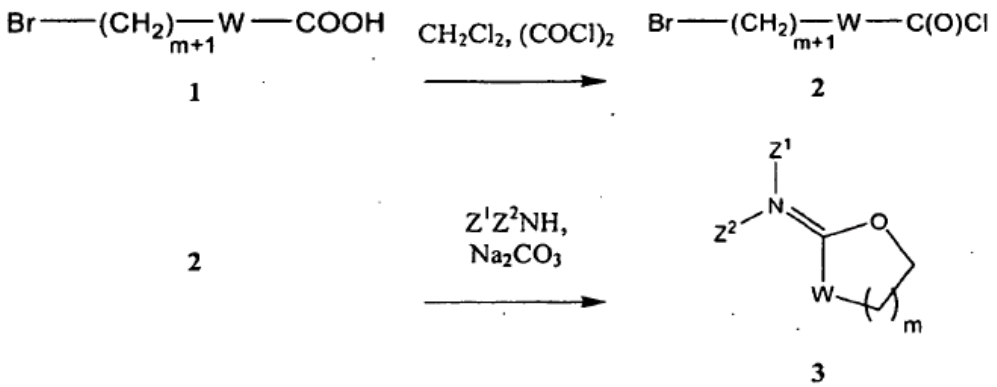
[0249] Los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina de la presente invención se pueden realizar usando síntesis orgánica convencional así como a través de los siguientes métodos ilustrativos.

4.3.1 Síntesis de compuestos de estructura 3

[0250] El esquema 1 representa métodos para realizar intermedios útiles en la síntesis de Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina de fórmula I y fórmula II, en los que R^1 es $-C(O)NZ^1Z^2$, donde Z^1 y Z^2 son cada uno de ellos independientemente un grupo –(alquilo C_1–C_4) o Z^1 y Z^2 y el átomo de nitrógeno al cual están unidos se consideran conjuntamente para formar N–(4–R^4)–N'–1–piperazinilo, aziridilo, azetidilo, pirrolidilo, piperidilo, homopiperidilo, pirrolilo o morfolinilo.

[0251] Los bromoácidos 1 se convierten en cloruros 2 de bromoácido usando cloruro de tionilo (J. S. Pizey, *Synthetic Reactions* 2: 65 (1974)), o, tal como se representa, usando cloruro de oxalilo. Los cloruros 2 de bromoácidos se hacen reaccionar con Z^1Z^2NH, opcionalmente en presencia de una base tal como Na_2CO_3, para proporcionar intermedios reactivos 3.

Esquema 1



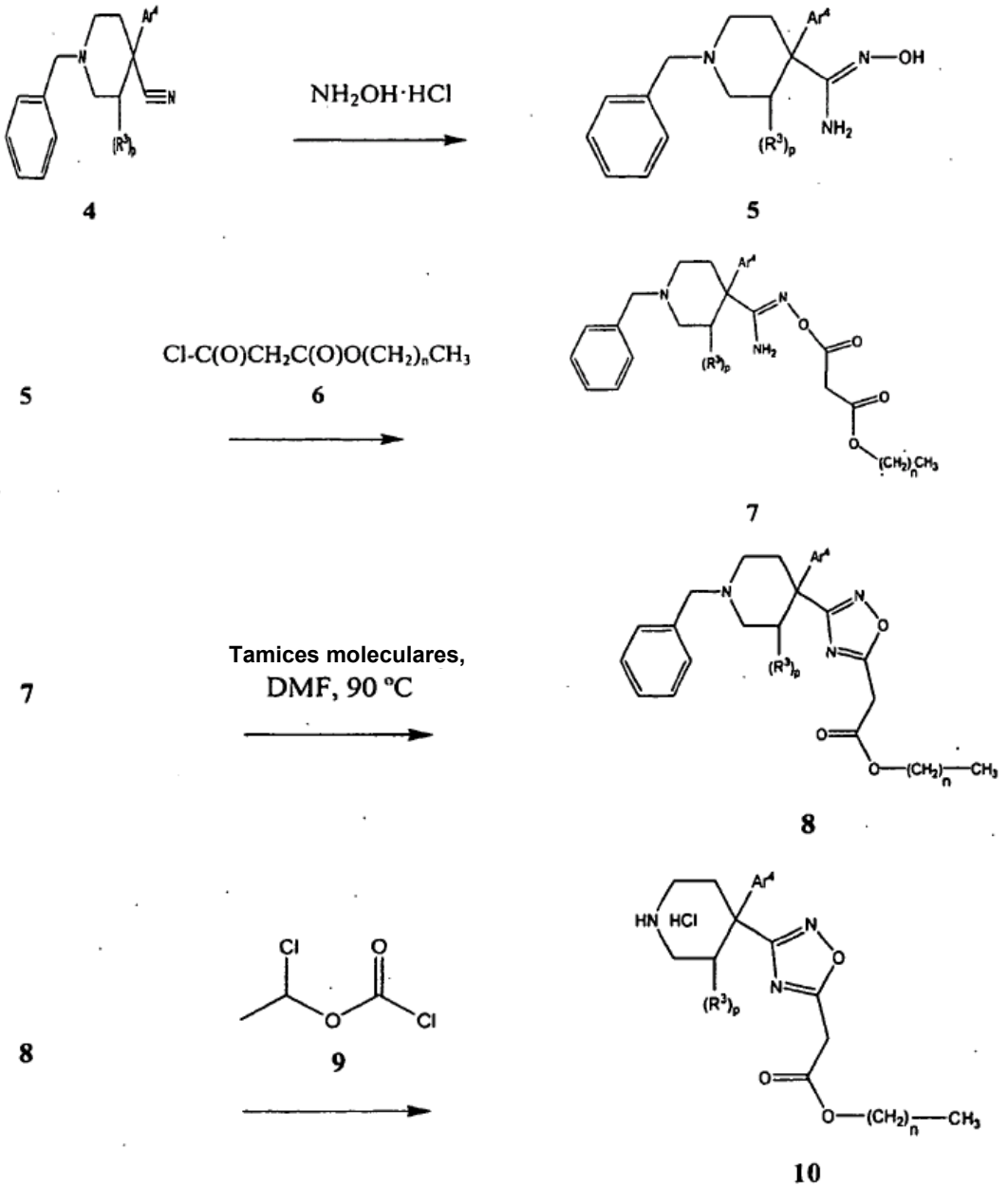
donde -W- es $-C(Ar^1)(Ar^2)-$ ó $-C(H)(Ar^3)-$, y m, Ar^1, Ar^2, y Ar^3 son tal como se han definido anteriormente.

4.3.2 Síntesis de Compuestos de estructura 10

[0252] El Esquema 2 representa métodos para realizar intermedios útiles en la síntesis de Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula I y fórmula II, en las que G es, por ejemplo, $-CH_2C(O)(CH_2)_nCH_3$ y donde n, p, R^3 y Ar^4 son tal como se han definido anteriormente.

[0253] Se adicionan nitrilos 4 a una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y carbonato potásico. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente y, a continuación, a temperatura de reflujo, para proporcionar el producto de amidoxima 5. Las amidoximas 5 se hacen reaccionar con derivados de cloruro de malonilo 6 para proporcionar el producto compuestos de N-bencil-piperidinilo 7. Los N-bencil-piperidiniloxadiazoles 7 se calientan en DMF en presencia de tamices moleculares para proporcionar los compuestos de N-bencil-oxadiazolil-piperidina 8, los cuales se hacen reaccionar con cloroformiato de 1-cloroetilo 9 para eliminar la fracción de bencilo y proporcionar las piperidinas de oxadiazolilo 10.

Esquema 2



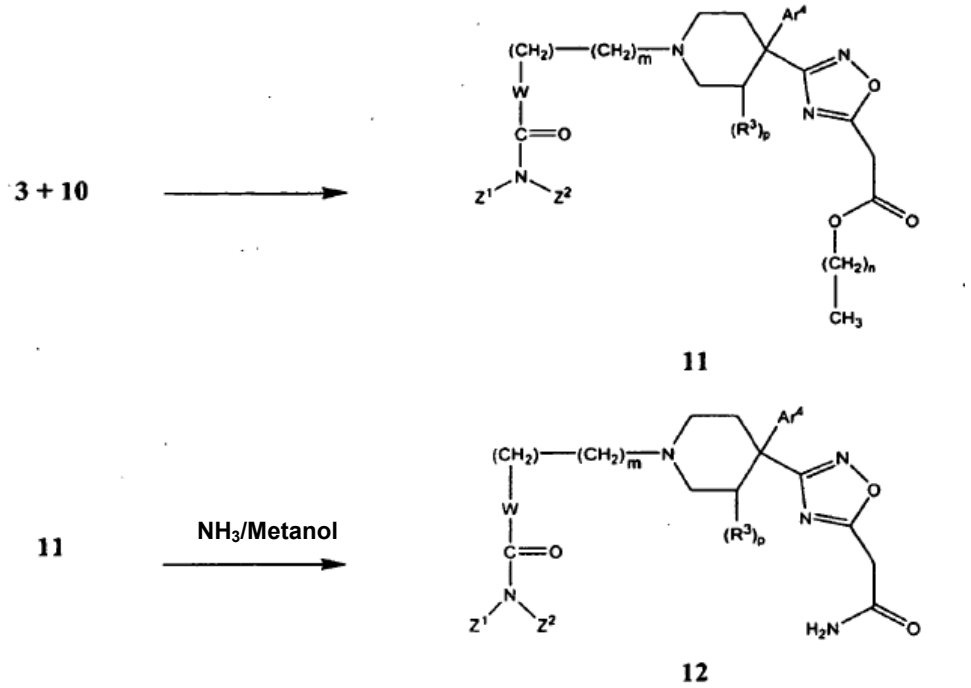
4.3.3 Síntesis de compuestos de estructura 12

[0254] El Esquema 3 representa métodos para ser usados en la síntesis de Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula I y fórmula II, en las cuales R^1 es, por ejemplo, -C(O)NZ^1Z^2, donde Z^1 y Z^2 son cada una independientemente un grupo -(alquilo C_1-C_4) o Z^1 y Z^2 y el átomo de nitrógeno al que están unidas se toman conjuntamente para formar N-(4-R^4)-N'-1-piperacinilo, aziridilo, azetidilo, pirrolidilo, piperidilo, homopiperidilo, pirrolilo o morfolinilo; y en las cuales G es,

por ejemplo, $-CH_2C(O)(CH_2)_nCH_3$; donde -W- es $–C(Ar^1)(Ar^2)$- ó $–C(H)(Ar^3)$-; y n, m, p, Ar^1, Ar^2, Ar^3, Ar^4, y R^3 son tal como se han definido anteriormente.

[0255] Intermedios reactivos 3 y oxadiazolilpiperidinas 10 se combinan y se agitan, inicialmente a 0ºC, y a continuación a temperatura ambiente para proporcionar compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina 11. Los compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina 11 se pueden disolver en amoniaco en metanol (por ejemplo, 7N, Aldrich) y se pueden agitar a temperatura de reflujo para proporcionar las amidas correspondientes 12.

Esquema 3

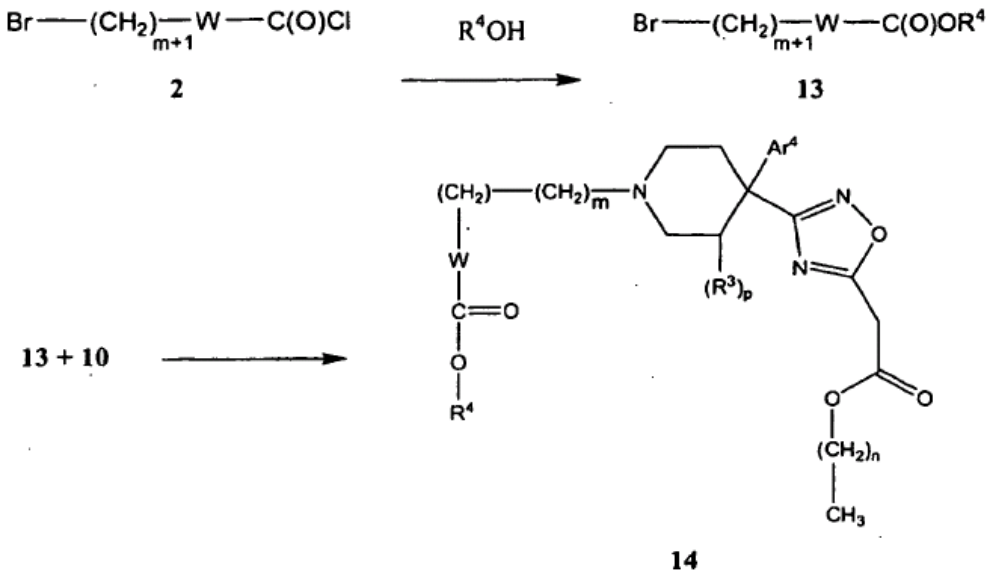


4.3.4 Síntesis de Compuestos de estructura 14

[0256] El Esquema 4 representa métodos para ser usados en la síntesis de Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de fórmula I y fórmula II, en las cuales R^1 es $-CO_2R^4$ y G es, por ejemplo, $-CH_2C(O)(CH_2)nCH_3$; donde -W- es $–C(Ar^1)(Ar^2)$- ó $-C(H)(Ar^3)$-; y n, m, p, Ar^1, Ar^2, Ar^3, Ar^4 y R^3 son tal como se han definido anteriormente.

[0257] Cloruros de bromoácido 2 (Esquema 1) se hacen reaccionar con R^4OH, opcionalmente en presencia de una base tal como piridina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina o base de Hunig, para proporcionar bromoésteres 13. Los bromoésteres 13 se hacen reaccionar con oxadiazolilpiperidinas 10 (Esquema 2) para proporcionar 4-oxadiazolil-piperidinas 14.

Esquema 4



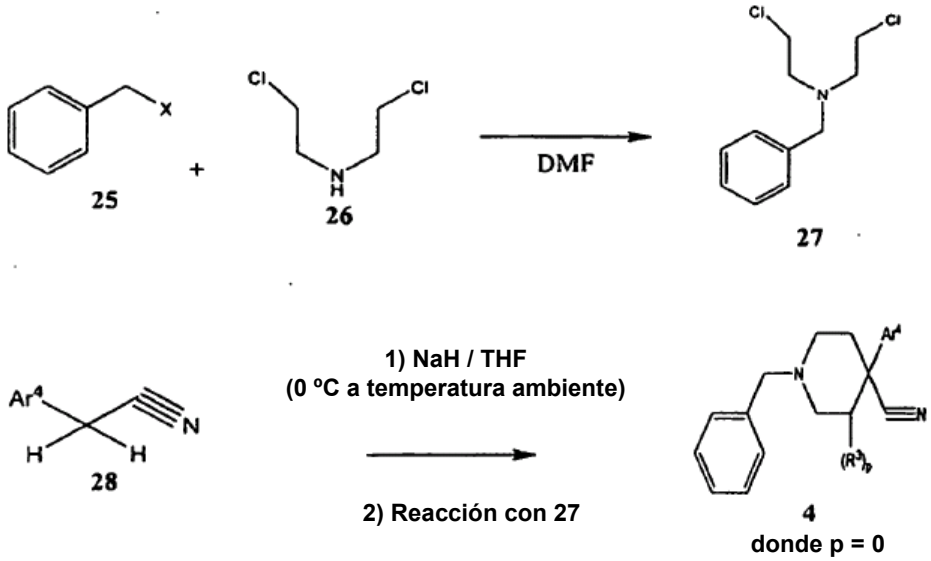
4.3.5 Síntesis de Compuestos de Estructura 4

[0258] En ciertas realizaciones, se preparan según el Esquema 5 compuestos de acuerdo con la estructura 4 (por ejemplo, aquellos en los que p es 0), que se pueden usar en la síntesis de Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina de la invención.

[0259] Compuestos de bencilo 25 disponibles comercialmente (Aldrich), donde X es -Cl ó -Br, se hacen reaccionar con bis(2-cloroetil) amina 26 (Aldrich) en DMF en presencia de trietilamina a una temperatura dentro del intervalo de temperatura ambiente a 80ºC, para proporcionar la amina protegida con bencilo 27.

[0260] Acetonitrilo sustituido 28, disuelto en THF, se trata en primer lugar con NaH a temperatura ambiente y, a continuación, se hace reaccionar con amina protegida con bencilo 27 a temperatura de reflujo en THF, para proporcionar el nitrilo 4, que se puede usar, por ejemplo, en la síntesis representada en el Esquema 2 anterior.

Esquema 5



[0261] Cada estructura representada en la presente está destinada a abarcar todos los estereoisómeros y tautómeros de la misma, entendiéndose que cada uno de ellos está incluido en la presente invención, ya se haya dado a conocer o

no de forma específica, y ya represente o no el estereoisómero o tautómero ilustrado en el presente documento un estereoisómero o tautómero en exceso con respecto a cualquier otro estereoisómero o tautómero del mismo. Por consiguiente, la invención también abarca Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina y sus usos según se ha descrito en el presente documento en forma de sus estereoisómeros o tautómeros individuales. Adicionalmente, uno o más hidrógenos, carbonos u otros átomos de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden sustituir por un isótopo del hidrógeno, el carbono u otros átomos, respectivamente. Dichos compuestos, los cuales incluye la presente invención, son útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos de metabolismo y en ensayos de unión.

4.4 Usos terapéuticos de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina

[0262] Según la invención, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se administran a un animal, en una de las realizaciones un mamífero, en otra de las realizaciones un humano, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor. Los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden usar para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico. Por ejemplo, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden usar, aunque sin imitaciones, para tratar o prevenir el dolor por cáncer, el dolor central, el dolor de parto, el dolor por infarto de miocardio, el dolor pancreático, el dolor cólico, el dolor postoperatorio, el dolor de cabeza, el dolor muscular, y el dolor asociado a cuidados intensivos.

[0263] Los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina también se pueden usar para inhibir, prevenir, o tratar el dolor asociado a una inflamación o a una enfermedad inflamatoria en un animal. El dolor a inhibir, tratar o prevenir puede estar asociado a una inflamación asociada a una enfermedad inflamatoria, la cual puede aparecer cuando existe una inflamación del tejido corporal, y la cual puede ser una respuesta inflamatoria local y/o una inflamación sistémica. Por ejemplo, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden usar para inhibir, tratar, o prevenir el dolor asociado a enfermedades inflamatorias incluyendo, aunque sin limitarse a las mismas: el rechazo en el transplante de órganos; lesiones por reoxigenación resultantes del transplante de órganos (véase *J. Mol. Cell Cardiol.* 31:297 303 (1999), de Grupp *et al.*) incluyendo, aunque sin limitarse a los mismos, el transplante del corazón, pulmones, hígado, o riñones; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas a un aumento de la resorción ósea; enfermedades inflamatorias intestinales, tales como la ileítis, la colitis ulcerosa, el síndrome de Barrett, y la enfermedad de Crohn; enfermedades inflamatorias de los pulmones, tales como el asma, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, y la enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas; enfermedades inflamatorias del ojo, incluyendo la distrofia corneal, el tracoma, la oncocercosis, la uveítis, la oftalmitis simpática y la endoftalmitis; enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo esclerodermatitis, soriasis y eccemas; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración asociada al SIDA y la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, y la encefalitis viral o autoinmune; enfermedades autoinmunes, incluyendo diabetes mellitus de Tipo I y Tipo II; complicaciones diabéticas, incluyendo, aunque sin limitarse a las mismas, catarata diabética, glaucoma, retinopatía, nefropatía (tal como microaluminuria y nefropatía diabética progresiva), polineuropatía, mononeuropatías, neuropatía autonómica, gangrena de los pies, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperglicémico-hiperosmolar no cetósico, úlceras en los pies, problemas en las articulaciones, y una complicación en la piel o en la membrana mucosa (tal como una infección, máculas tibiales, una infección candidiásica o una necrobiosis lipoídica diabeticorum); vasculitis por inmunocomplejos, lupus eritematoso sistémico (SLE); enfermedades inflamatorias del corazón, tales como una cardiomiopatía, una enfermedad cardiaca isquémica, hipercolesterolemia, y arterioesclerosis; así como otras diversas enfermedades que puedan tener componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclampsia, insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, y cáncer. Los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina también se pueden usar para inhibir, tratar, o prevenir el dolor asociado a una enfermedad inflamatoria que, por ejemplo, puede ser una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por un shock gram-positivo o gram-negativo, un shock hemorrágico o anafiláctico, o un shock inducido por la quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, un shock asociado a citoquinas proinflamatorias. Dicho shock lo puede inducir, por ejemplo, un agente quimioterapéutico que se administre como tratamiento para el cáncer.

[0264] En otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se administran a un animal, en una de las realizaciones un mamífero, en otra de las realizaciones un humano, para su uso en el tratamiento o la prevención de la diarrea. Los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la diarrea aguda o crónica. Por ejemplo, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden usar, aunque sin limitaciones, para tratar o prevenir la diarrea aguda provocada por un virus, tal como, aunque sin limitarse a los mismos, el virus Norwalk, un virus de tipo Norwalk, el Rotavirus, y el Citomegalovirus; protozoarios, tales como, aunque sin limitarse a los mismos, *Girardia lamlia*, *Cryptosporidium* y *Entamoeba histolytica*; y bacterias, que incluyen, aunque sin limitarse a las mismas, *Stapylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens, E. coli* enterotoxigénica*, Vibrio cholera, E. coli O157:H5* enterohemorrágica*, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile, Campylobacter jejuni, Salmonella, E. coli* enteroinvasiva*, Aeromonas, Plesiomonas, Yersinia enterocolitica, Chlamydia, Nisseria gonorrhoeae, y Listeria monocytogenes*. Por ejemplo, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden usar para tratar o prevenir la

diarrea crónica clasificada como aquella que incluye, aunque sin limitaciones, la diarrea osmótica, la diarrea secretora, o la resultante de una condición inflamatoria, un síndrome de malabsorción, un trastorno de la movilidad, y una infección crónica.

[0265] El presente inventor cree que, a diferencia de los agonistas opioides y los agentes antiinflamatorios no esteroideos tradicionales, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina no cruzan significativamente la barrera hematoencefálica. Por consiguiente, la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina a un animal debería dar como resultado menos efectos secundarios, incluyendo, por ejemplo, la depresión respiratoria, la euforia no deseada, sedación, aumento de la tolerancia a los fármacos, y aumento de la farmacodependencia, que pueden derivarse de la administración de agonistas opioides o agentes antiinflamatorios no esteroideos tradicionales. En una de las realizaciones, la administración de una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina a un animal no da como resultado ninguno de los efectos secundarios antes mencionados. Por esta razón, en ciertas realizaciones, los presentes usos abarcan el tratamiento o la prevención del dolor, al mismo tiempo que reducen o eliminan uno o más de los efectos secundarios antes mencionados.

[0266] Sin entrar en discusiones teóricas, se cree que los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina son agonistas de un receptor opioide y, por consiguiente, son capaces de estimular el mismo. En una realización, el receptor opioide es un receptor μ. En otra realización, el receptor opioide es un receptor ORL-1. En una realización adicional, el receptor opioide es un receptor δ.

[0267] La invención se refiere también al uso en la preparación de un medicamento para estimular la función de los receptores opioides en una célula, que comprende hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar un receptor opioide con una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina. El uso resulta también útil para estimular la función de los receptores opioides en una célula *in vivo*, en un animal, en una de las realizaciones un humano, haciendo entrar en contacto una célula capaz de expresar un receptor opioide, en un animal, con una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina. En una de las realizaciones, el uso resulta útil para tratar o prevenir el dolor o la diarrea en un animal. El tejido cerebral, el tejido de la médula espinal, las células del sistema inmune, las células del tracto gastrointestinal, y las células de los nervios aferentes primarios son ejemplos de tejidos y/o células que son capaces de expresar un receptor opioide. Este uso se puede llevar a la práctica *in vitro*, por ejemplo, como ensayo para seleccionar células que expresen un receptor opioide.

4.4.1 Administración terapéutica/profiláctica y composiciones de la invención

[0268] Debido a su actividad, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina resultan beneficiosamente útiles en la medicina veterinaria y humana. Tal como se ha descrito anteriormente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina resultan útiles para tratar o prevenir el dolor o la diarrea en un animal que lo necesite.

[0269] Cuando se administran a un animal, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden administrar como un componente de una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las presentes composiciones, que comprenden un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina, se administran, en una de las realizaciones, oralmente. Las composiciones de la invención también se pueden adaptar para y administrar por cualquier otra vía adecuada, por ejemplo, mediante infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epitelial o mucocutáneo (por ejemplo, la mucosa oral, rectal, e intestinal, etcétera) y se pueden administrar de forma individual o junto con otro agente terapéutico. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas; cápsulas, *etcétera*, y los mismos se pueden usar para administrar los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina.

[0270] Entre los métodos de administración se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación, o tópico, particularmente en los oídos, nariz, ojos, o piel. El modo de administración se deja a discreción del profesional. En la mayoría de los casos, la administración dará como resultado la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina hacia la corriente sanguínea.

[0271] En realizaciones específicas, puede que sea deseable administrar localmente los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina. Esta opción se puede alcanzar, por ejemplo, mediante infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en combinación con un apósito después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas de *sialastic*, o fibras.

[0272] También se puede utilizar la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o un nebulizador, y una formulación con un agente aerosolizante, o a través de perfusión en un surfactante pulmonar de fluorocarbono o sintético. En ciertas realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales tales como triglicéridos.

[0273] En otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden administrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase *Science* 249:1527-1533 (1990), de Langer, y *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 y 353-365 (1989), de Treat et al.).

[0274] Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden administrar en un sistema de liberación controlada (véase, por ejemplo, *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, págs. 115 a 138 (1984), Goodson). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada descritos en el estudio de Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990). En una de las realizaciones, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al., Surgery* 88:507 (1980); y Saudek *et al*., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). En otra de las realizaciones, se pueden usar materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger y 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); y Howard et al*., J. Neurosurg*. 71:105 (1989)). Todavía en otra de las realizaciones, un sistema de liberación controlada se puede situar en las proximidades de un objetivo de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina, siendo necesaria de este modo solamente una fracción de la dosis sistémica. En otras realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden administrar a través de unos medios de liberación controlada o de liberación sostenida o por dispositivos de administración que son conocidos para aquellos con conocimientos habituales en la materia. Entre los ejemplos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, los correspondientes descritos en las patentes U.S. n.º: 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; y 5.733.566. Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseada en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas, conocidas para aquellos con conocimientos habituales en la materia, incluyendo las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para ser usadas con los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina. De este modo, la invención abarca formas individuales de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral tales como, aunque sin limitarse a las mismas, comprimidos, cápsulas, *gelcaps*, y *caplets* que están adaptados para la liberación controlada.

[0275] Las presentes composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable con vistas a proporcionar la forma correspondiente a una administración adecuada para el animal. Dichos excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los correspondientes de origen petrolífero, animal, vegetal, o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos pueden ser solución salina, goma arábiga, gelatina, engrudo de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y colorantes. Cuando se administran a un animal, los excipientes farmacéuticamente aceptables son preferentemente estériles. El agua es un excipiente particularmente útil cuando el Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina se administra intravenosamente. Como excipientes líquidos, particularmente para disoluciones inyectables, también se pueden utilizar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol. Entre los excipientes farmacéuticos adecuados se incluyen también almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón de pH.

[0276] Entre los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración intravenosa de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, solución salina normal (aproximadamente del 0,9 %), polietilenglicol ("PEG") entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 30 % diluido con solución salina o agua, e hidroxipropil β–ciclodextrina entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 30 % diluida con agua. En una realización, las composiciones para administración intravenosa comprenden el compuesto disuelto en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lidocaína para reducir el dolor en el lugar de la inyección. En general, los ingredientes se suministran o bien por separado o bien mezclados conjuntamente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado exento de agua en un envase herméticamente sellado tal como una ampolla o un sobre que indique la cantidad de agente activo. Cuando los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se deban administrar mediante infusión, los mismos se pueden dispensar, por ejemplo, desde una botella de infusión que contenga solución salina o agua de calidad farmacéutica estéril. Cuando los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se administren mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o de solución salina de manera que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

[0277] Entre los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración intraperitoneal de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, solución salina normal (aproximadamente del 0,9 %), PEG entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 30 % diluido con solución

salina o agua, propilenglicol (PG) entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 30 % diluido con solución salina o agua, e hidroxipropil β–ciclodextrina entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 30 % diluida con agua.

[0278] Entre los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración subcutánea e intramuscular de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, agua, solución salina normal (aproximadamente del 0,9 %), PEG entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 30 % diluido con solución salina o agua, y PG entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 30 % diluido con solución salina o agua.

[0279] Entre los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración oral de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, agua, solución salina normal (aproximadamente del 0,9 %), polietilenglicol PEG entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 30 % diluido con solución salina o agua, hidroxipropil β–ciclodextrina entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 30 % diluida con agua, PG entre aproximadamente el 25 y aproximadamente el 30 % diluido con solución salina o agua, y metilcelulosa entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 5 % diluida con agua.

[0280] Entre los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración intracerebroventricular e intratecal de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, solución salina normal (aproximadamente del 0,9 %).

[0281] Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, pellets, cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una de las realizaciones, la composición se presenta en forma de una cápsula (véase por ejemplo, la patente U.S. n.º 5.698.155). En la publicación *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19ª ed. 1995), incorporada al presente documento a título de referencia, se describen otros ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados.

[0282] En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se formulan según procedimientos rutinarios en forma de una composición adaptada para su administración oral a un animal, particularmente un ser humano. Las composiciones para administración oral se pueden presentar, por ejemlo, en forma de comprimidos, losanges, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires. Las composiciones administradas oralmente pueden contener agentes conservantes, agentes colorantes, y uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina y agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Por otra parte, cuando se encuentren en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir, o formular de otra manera, para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para composiciones administradas oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar el agente o la composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, y carbonato magnésico. En una de las realizaciones, estos excipientes son de calidad farmacéutica.

[0283] Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada pueden tener un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la alcanzada por sus homólogos no controlados. En una de las realizaciones, una composición de liberación controlada comprende una cantidad mínima de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina para curar o controlar la condición en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las composiciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida, y un aumento del cumplimiento del paciente. Adicionalmente, las composiciones de liberación controlada pueden influir favorablemente en el tiempo del comienzo de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina, y por lo tanto pueden reducir la aparición de efectos secundarios adversos.

[0284] En una de las realizaciones, las composiciones de liberación controlada pueden liberar inicialmente una cantidad de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina que trate o prevenga puntualmente el dolor o la diarrea, y que, a continuación, libere de forma gradual y continua otras cantidades del Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener este nivel constante del Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina en el cuerpo, el Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina se puede liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituirá la cantidad de Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina que esté siendo metabolizada y excretada desde el cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por varias condiciones, incluyendo aunque sin limitarse a las mismas, cambios del pH, cambios de temperatura, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones

fisiológicas o compuestos.

[0285] La cantidad de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina que resulta eficaz en el tratamiento o la prevención del dolor o la diarrea puede depender de la naturaleza o gravedad del trastorno o condición que provoque el dolor, y se puede determinar a través de técnicas clínicas normalizadas. Adicionalmente, se pueden utilizar opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar las cantidades de dosificación eficaces óptimas. La dosis precisa a utilizar también puede depender de la vía de administración deseada, y del grado o la gravedad del dolor o la diarrea y la misma se puede determinar según el criterio del profesional médico teniendo en cuenta las circunstancias de cada paciente y los estudios clínicos publicados. Las cantidades de dosificación eficaces adecuadas están comprendidas entre aproximadamente 10 microgramos y aproximadamente 2.500 miligramos aproximadamente cada 4 horas, aunque típicamente de forma aproximada 100 mg o menos. En una de las realizaciones, la cantidad de dosificación eficaz está comprendida entre aproximadamente 0,01 miligramos y aproximadamente 100 miligramos de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina aproximadamente cada 4 horas, en otra de las realizaciones entre aproximadamente 0,020 miligramos y aproximadamente 50 miligramos aproximadamente cada 4 horas, y en otra de las realizaciones entre aproximadamente 0,025 miligramos y aproximadamente 20 miligramos aproximadamente cada 4 horas. Las cantidades de dosificación descritas en el presente documento hacen referencia a cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina, las cantidades de dosificación eficaces se corresponden con la cantidad total administrada.

[0286] Cuando se haga entrar en contacto un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina *in vitro* con una célula capaz de expresar un receptor opioide, la cantidad eficaz para la estimulación del receptor opioide estará comprendida típicamente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg/L, en una de las realizaciones entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 50 mg/L, y en otra de las realizaciones entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg/L, de una solución o suspensión de un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el receptor opioide es un receptor μ. En otra realización, el receptor opioide es un receptor ORL-1. En una realización adicional, el receptor opioide es un receptor opioide δ.

[0287] Cuando se haga entrar en contacto un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina *in vivo* con una célula capaz de expresar un receptor opioide, la cantidad eficaz para la estimulación del receptor opioide estará comprendida típicamente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, en una de las realizaciones entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y en otra de las realizaciones entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. En una realización, el receptor opioide es un receptor μ. En otra realización, el receptor opioide es un receptor ORL-1. En una realización adicional, el receptor opioide es un receptor opioide δ.

[0288] Los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden someter a ensayo *in vitro* o *in vivo* en relación con su capacidad de tratar o prevenir el dolor o la diarrea antes de su uso en humanos. Para demostrar la seguridad o eficacia de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se pueden usar sistemas de modelos animales.

[0289] Los presentes métodos para tratar o prevenir el dolor o la diarrea en un animal pueden comprender además la administración, al animal, de una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina en combinación con una cantidad eficaz de otro agente terapéutico.

[0290] Los presentes métodos para estimular la función de los receptores opioides en una célula pueden comprender además hacer entrar en contacto la célula con una cantidad eficaz de otro agente terapéutico.

[0291] Entre los ejemplos de otros agentes terapéuticos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de la Cox-II, un antiemético, un bloqueante β–adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un bloqueante de los canales de Ca^{2+}, un agente anticancerígeno, un agente contra la ansiedad, un agente para tratar o prevenir un trastorno adictivo y mezclas de los mismos.

[0292] Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos son bien conocidas para aquellos expertos en la materia. No obstante, queda claramente dentro del ámbito de los profesionales cualificados la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del otro agente terapéutico. En una de las realizaciones de la invención, en la que se administra a un animal otro agente terapéutico, la cantidad eficaz del Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina es menor de lo que sería su cantidad eficaz en el caso de que no se administrase el otro agente terapéutico. En este caso, sin entrar en discusiones teóricas, se cree que el Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina y el otro agente terapéutico actúan de forma sinérgica para tratar o prevenir el dolor o la diarrea.

[0293] Entre los ejemplos de agonistas opioides útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alfentanilo, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocina, etoheptacina, etilmetiltiambuteno,

etilmorfina, fentanilo de etonitaceno, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptacinol, metazocina, metadona, metopón, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptacina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

[0294] En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de entre codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

[0295] Entre los ejemplos de analgésicos no opioides útiles se incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, y sales de los mismos, y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de otros analgésicos no opioides adecuados se incluyen las siguientes clases químicas, no limitativas, de fármacos analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios no esteroideos: derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados del para–aminofenol incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol e indeno acéticos, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroaril acéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y ketorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinadionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona. Para obtener una descripción más detallada de los NSAIDs, consúltese *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout,* de Paul A. Insel, en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman & Gilman *617-57* (Perry B. Molinhoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996) y *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs* en Remington*: The Science and Practice of Pharmacy* Vol II 1196-1221, de Glen R. Hanson (ed. A. R. Gennaro, 19ª ed. 1995) los cuales se incorporan en su totalidad al presente documento a título de referencia. En la patente U.S. n.º 6.136.839, entre otros sitios, se describen inhibidores de la Cox-II e inhibidores de la 5–lipoxigenasa adecuados, así como combinaciones de los mismos. Entre los inhibidores de Cox-II se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, rofecoxib y celecoxib.

[0296] Entre los ejemplos de agentes antimigrañosos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, alpiroprida, dihidroergotamina, dolasetrón, ergocornina, ergocorninina, ergocriptina, cornezuelo, ergotamina, acetato de flumedroxona, dimetotiazina, lisurida, lomerizina, oxetorona de metisergida, pizotilina, y mezclas de los mismos.

[0297] El otro agente terapéutico también puede ser alternativamente un agente antiemético. Entre los agentes antieméticos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclicina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclicina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperacina, tioproperacina, tropisetrón, y mezclas de los mismos.

[0298] Entre los ejemplos de bloqueantes β–adrenérgicos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronetalol, propranolol, sotalol, sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

[0299] Entre los ejemplos de anticonvulsivantes útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acetilfeneturida, albutoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4–amino–3–hidroxibutírico, atrolactamida, beclamida, buramato, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonacepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenitroína, eterobarbo, etadiona, etosuximida, etotoína, felbamato, fluoresona, gabapentina, 5–hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5–metil–5–(3–fenantril)–hidantoína, 3–metil–5–fenilhidantoína, narcobarbital, nimetacepam, nitracepam, oxcarbacepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbiturico, fenitoína, fetenilato sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiamo, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

[0300] Entre los ejemplos de antidepresivos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)–citalopram, dimetazano, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxacina, nefopam,

nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiacesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxacida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtacepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinóxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibencepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, fluacicina, imipramina, N–óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitraceno, metapramina, nortriptilina, noxiptilina, opipramol, pizotilina; propicepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinil, benacticina, bupropión, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnaciprano, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirisuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L–triptofano, venlafaxina, viloxacina, y cimeldina.

[0301] Entre los ejemplos de bloqueantes útiles de los canales de Ca^{2+} se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, bepridil, clentiacem, diltiacem, fendilina, galopamil, mibefradil, prenilamina, semotiadil, terodilina, verapamil, amlodipina, aranidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, efonidipina, elgodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, cinaricina, flunaricina, lidoflacina, lomericina, benciclano, etafenona, fantofarona, y perhexilina.

[0302] Entre los ejemplos de agentes anticancerígenos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acivicina, aclarubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramicina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastato, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sodio, bropirimina, busulfano, cactinomicina, calusterona, caracemida, carbetimero, carboplatino, carmustina, clorhidrato de carubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucil, cirolemicina, cisplatino, cladribina, mesilato de crisnatol, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, clorhidrato de daunorubicina, decitabina, dexormaplatino, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquona, docetaxel, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, duazomicina, edatrexato, clorhidrato de eflornitina, elsamitrucina, enloplatino, enpromato, epipropidina, clorhidrato de epirubicina, erbulozol, clorhidrato de esorubicina, estramustina, fosfato sódico de estramustina, etanidazol, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, clorhidrato de fadrozol, fazarabina, fenretinida, floxuridina, fosfato de fludarabina, fluorouracil, flurocitabina, fosquidona, fostriecina sodio, gemcitabina, clorhidrato de gemcitabina, hidroxiurea, clorhidrato de idarubicina, ifosfamida, ilmofosina, interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II o rIL2), interferón alfa–2a, interferón alfa–2b, interferón alfa–n1, interferón alfa–n3, interferón beta-I a, interferón gamma-1 b, iproplatino, clorhidrato de irinotecano, acetato de lanreotida, letrozol, acetato de leuprolida, clorhidrato de liarozol, lometrexol sodio, lomustina, clorhidrato de losoxantrona, masoprocol, maitansina, clorhidrato de mecloretamina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalano, menogaril, mercaptopurina, metotrexato, metotrexato sodio, metoprina, meturedepa, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitomalcina, mitomicina, mitosper, mitotano, clorhidrato de mitoxantrona, ácido micofenólico, nocodazol, nogalamicina, ormaplatino, oxisurano, paclitaxel, pegaspargasa, peliomicina, pentamustina, peplomicina sulfato, perfosfamida, pipobromano, piposulfano, clorhidrato de piroxantrona, plicamicina, plomestano, porfimer sodio, porfiromicina, prednimustina, clorhidrato de procarbazina, puromicina, clorhidrato de puromicina, pirazofurina, riboprina, rogletimida, safingol, clorhidrato de safingol, semustina, simtrazeno, sparfosato sodio, esparsomicina, clorhidrato de espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, estreptonigrina, streptozocina, sulofenur, talisomicina, tecogalano sodio, tegafur, clorhidrato de teloxantrona, temoporfina, tenipósido, teroxirona, testolactona, tiamiprina, tioguanina, tiotepa, tiazoturina, tirapazamina, citrato de toremifeno, acetato de trestolona, fosfato de triciribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, clorhidrato de tubulozol, uramustina, uredepa, vapreotida, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, sulfato de vinzolidina, vorozol, zeniplatino, zinostatina, clorhidrato de zorubicina.

[0303] Entre los ejemplos de otros fármacos anticancerígenos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 20–epi–1,25 dihidroxivitamina D3; 5–etiniluracil; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adocelesina; aldesleucina; antagonistas de la ALL–TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarélix; proteína–1 morfogenética anti–dorsal; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara–CDP–DL–PTBA; deaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de la baccatina III; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonistas; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados del beta lactam; beta–aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor del bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfostina C; derivados de la camptotecina; canaripox IL–2; capecitabina; carboxamida–amino–triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis–porfirina; cladribina; análogos del clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de la combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina;

ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro–5–azacitidina; dihidrotaxol; 9–dioxamicina; espiromustina de difenil; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de la estramustina; agonistas de los estrógenos; antagonistas de los estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de los receptores del factor de crecimiento 1 de tipo insulina; agonistas de los interferones; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4–ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalido F; triacetato de lamelarina–N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; disacárido péptido lipófilo; compuestos lipofílicos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; mannostatina A; marimastato; masoprocol; maspina; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor del MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; ARN de doble cadena con errores de emparejamiento; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; mitotoxina de saporina-factor de crecimiento fibroblástico; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de pared celular miobacteriana; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor de múltiples tumores 1; agente anticancerígeno a base de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N–acetildinalina; benzamidas N–sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6–bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos del paclitaxel; derivados del paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosán polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejos de platino; compuestos de platino; complejo de platino–triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis–acridona; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador inmunológico basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, en microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de la raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farnesil transferasa en los ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras–GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rhizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión para antígenos, de cadena única; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión para la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidores de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de la estromelisina; sulfinosina; antagonistas superactivos de los péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; yodometilato (*methiodide*) de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de las células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreótida; variolina B; terapia con genes eritrocitarios, sistema de vectores; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; cilascorbo; y zinostatina estimalámero.

[0304] Entre los agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir un trastorno adictivo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiáceo, 3–fenoxipiridina, o un antagonista de la serotonina.

[0305] Entre los ejemplos de agentes útiles contra la ansiedad se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, benzodiacepinas, tales como alprazolam, clordiacepóxido, clonacepam, cloracepato, diacepam, halacepam, loracepam, oxacepam, y pracepam; agentes no benzodiacepínicos, tales como buspirona; y tranquilizantes, tales como barbitúricos.

[0306] Entre los ejemplos de otros agentes antidiarreicos útiles se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, loperamida, difenoxilato con atropina, clonidina, octreotida, y colestiramina.

[0307] Uno de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina y el otro agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, en una de las realizaciones, de forma sinérgica. En una de las realizaciones, uno de los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina se administra simultáneamente con otro agente terapéutico; por ejemplo, se puede administrar una composición que comprenda tanto una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina como una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. Alternativamente, se pueden administrar simultáneamente una composición que comprenda una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina y una composición diferente que comprenda una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. En otra de las realizaciones, se administra una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina antes o después de la administración de una cantidad eficaz de otro agente terapéutico de manera que se logra el beneficio de la combinación. En esta realización, el Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina se administra mientras el otro agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el otro agente terapéutico se administra mientras el Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina ejerce su efecto preventivo o terapéutico para tratar o prevenir el dolor o la diarrea.

[0308] Una composición de la invención se prepara a través de un método que comprende mezclar un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla se puede lograr usando métodos conocidos para mezclar un compuesto (o sal) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una de las realizaciones, la composición se prepara de tal manera que el Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina está presente en la composición en una cantidad eficaz.

[0309] La utilidad de los compuestos según la invención en el tratamiento de las condiciones se puede demostrar mediante la unión a los receptores μ, ORL-1, δ y κ.

[0310] En una realización de la invención, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 300 ó menor, para la unión a los receptores opioides μ. En otra realización, los compuestos tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra realización, los compuestos tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10 ó menor. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 6 ó menor. En una realización adicional, los compuestos tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 2 ó menor. Todavía en otra realización, los compuestos tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1 ó menor. Aún en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 0,1 ó menor.

[0311] La EC_{50} GTP μ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor μ. Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina que tienen una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 5.000 ó menor estimulan la función de los receptores opioides μ. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 20 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 10 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 8 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 2 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 1 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP μ (nM) de aproximadamente 0,1 ó menor.

[0312] El % Emax GTP μ es el efecto máximo obtenido por un compuesto con respecto al efecto obtenido por la [D–Ala2, N–metil–Phe4, Gly–o15]–encefalina (“DAMGO”), un agonista μ estándar. En general, el valor de Emax GTP μ (%) mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir el dolor o la diarrea. Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que el 50 %. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que el 75 %. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que el 88 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que el 100 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que el 110 %. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP μ (%) mayor que el 115 %.

[0313] Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10.000 ó menor para los receptores ORL–1. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 2.000 ó menor. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1.500 ó menor. En otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 700 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 100 ó menor.

Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10 ó menor.

[0314] La EC_{50} GTP ORL–1 es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL–1. Los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina que tienen una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 10.000 ó menor estimulan la función de los receptores opioides ORL–1. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 50 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 10 ó menor.

[0315] El % Emax GTP ORL–1 es el efecto máximo obtenido por un compuesto con respecto al efecto obtenido por la nociceptina, un agonista ORL–1 estándar. En general, el valor de Emax GTP ORL–1 (%) mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir el dolor o la diarrea. Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tienen un Emax GTP ORL–1 (%) mayor que el 50 %. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP ORL–1 (%) mayor que el 75 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP ORL–1 (%) mayor que el 88 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP ORL–1 (%) mayor que el 100 %.

[0316] Típicamente, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10.000 ó menor para receptores δ. En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 4.000 ó menor. En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 2.500 ó menor. En otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. En una realización, realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 500 ó menor. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 350 ó menor. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 250 ó menor. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10 ó menor.

[0317] La EC_{50} GTP δ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor δ. Los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina que tienen una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 10.000 ó menor estimulan la función de los receptores opioides δ. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 90 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 50 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 25 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP δ (nM) de aproximadamente 10 ó menor.

[0318] El % Emax GTP δ es el efecto máximo obtenido por un compuesto con respecto al efecto obtenido por la met-encefalina. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tienen un Emax GTP δ (%) mayor que el 50 %. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP δ (%) mayor que el 75 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP δ (%) mayor que el 90 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP δ (%) mayor que el 100 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP δ (%) mayor que el 110 %.

[0319] En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10.000 ó menor para receptores κ. En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 5.000 ó menor. En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 500 ó menor. En una realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 400 ó menor. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 200 ó menor. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 50 ó menor. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10 ó menor. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1 ó menor.

[0320] La EC_{50} GTP κ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor κ. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 10.000 ó menor. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 5.000 ó menor. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 2.000 ó menor. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 50 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 25 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP κ (nM) de aproximadamente 10 ó menor.

[0321] El % Emax GTP κ es el efecto máximo obtenido por un compuesto con respecto al efecto obtenido por U69.593. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tienen un Emax GTP κ (%) mayor que el 50 %. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que el 75 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que el 90 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP κ (%) mayor que el 100 %.

4.4.2 Kits

[0322] La invención abarca además kits que pueden simplificar la administración de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina a un animal.

[0323] Uno de los kits típicos de la invención comprende una forma de dosificación unitaria de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina. En una de las realizaciones, la forma de dosificación unitaria se proporciona en un envase, en una de las realizaciones un envase estéril, que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que expliquen el uso del Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina para tratar o prevenir el dolor o la diarrea. El kit también puede comprender además una forma de dosificación unitaria de otro agente terapéutico, por ejemplo, proporcionado en un envase que contenga una cantidad eficaz del otro agente terapéutico. En una de las realizaciones, el kit comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de un Compuesto de 4–oxadiazolil–piperidina y una cantidad eficaz de otro agente terapéutico. Entre los ejemplos de otros agentes terapéuticos se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, los correspondientes enumerados anteriormente.

[0324] Los kits de la invención pueden comprender además un dispositivo útil para administrar la forma de dosificación unitaria. Entre los ejemplos de los dispositivos de este tipo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, jeringuillas, bolsas de goteo, parches, bolsas de enema, e inhaladores.

[0325] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y evidentemente no deberían considerarse como limitativos específicamente de la invención descrita y reivindicada en el presente documento. Aquellas variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes conocidos en la actualidad o que se desarrollen posteriormente, que se situarían dentro del ámbito correspondiente a los expertos en la materia, y los cambios en la formulación o cambios menores en el diseño experimental, deben considerarse incluidos dentro del alcance de la invención incorporado al presente documento.

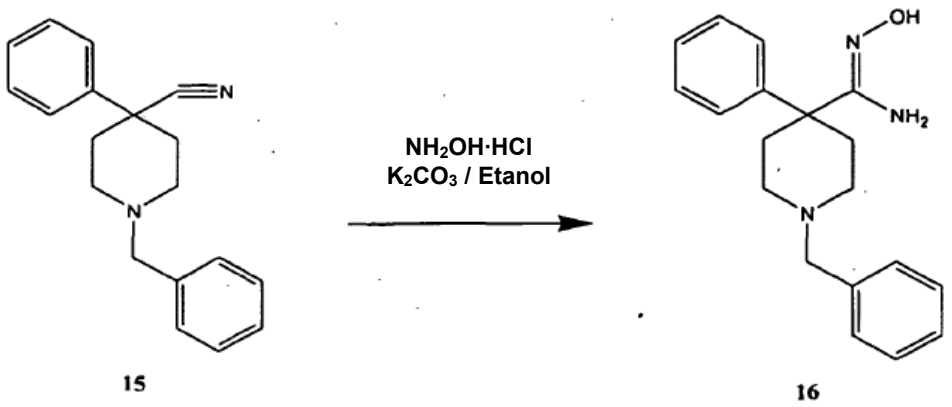
5. Ejemplos

[0326] Los siguientes ejemplos se refieren a la síntesis de Compuestos ilustrativos de 4-oxadiazolil-piperidina de la presente invención así como a la síntesis de intermedios útiles en la síntesis de Compuestos ilustrativos de 4-oxadiazolil-piperidina de la presente invención.

5.1 Ejemplo 1: síntesis del compuesto 16

[0327]

Esquema 6

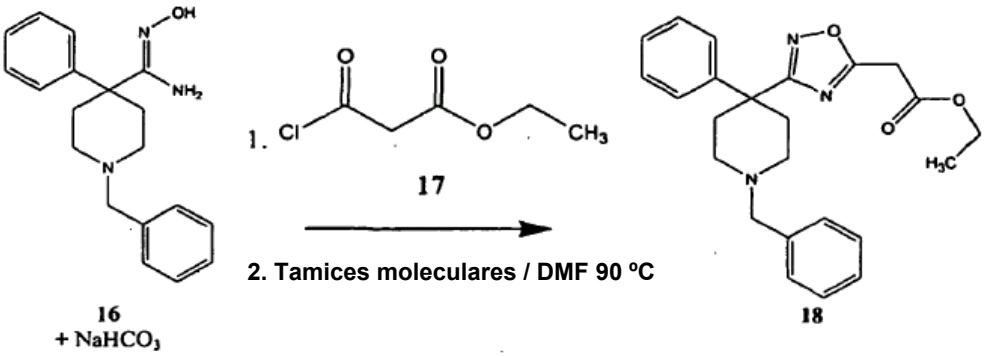


[0328] A una suspensión de 50 g (719,53 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina (Aldrich; St. Louis, MO) en etanol (500 ml) a 0 ºC se le adicionaron 99,0 g (719,53 mmol) de carbonato potásico. La suspensión resultante se agitó a 0ºC durante 15 minutos y se adicionaron 40,0 g (144,73 mmol) del nitrilo 15 (Acros Organics, Morris Plains, NJ). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y, a continuación, se sometió a reflujo durante 12 horas. Después de este periodo, la mezcla de reacción se dejó a enfriar a temperatura ambiente y se filtraron las sales inorgánicas. El filtrado se concentró con un evaporador rotativo y el residuo se purificó mediante cromatografía *flash* usando un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar 14,1 g de la amidoxima 16: *m/z* 310, ^{1}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. Ejemplo 2: síntesis del Compuesto 18

[0329]

Esquema 7



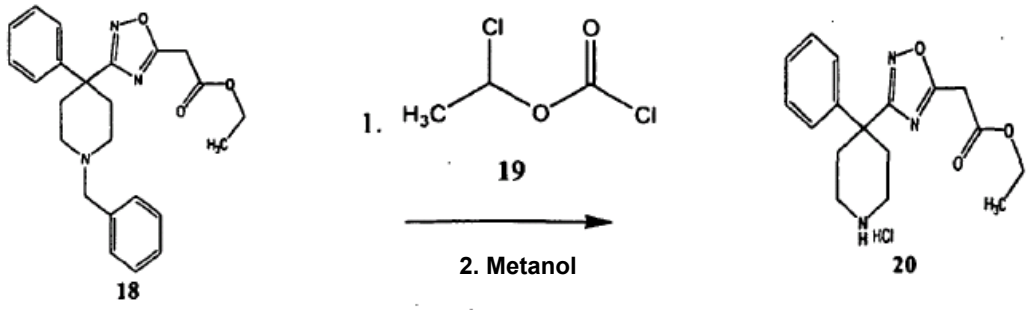
[0330] La amidoxima 16 (11,02 g, 55,64 mmol) y $NaHCO_3$ (6,58 g, 78,41 mmol) se suspendieron en THF (500 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0ºC y se adicionó cloruro de etilmalonilo 17 (Aldrich) gota a gota durante 20 minutos (5,6 ml, 6,44 g, 42,77 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0ºC durante 30 minutos y se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de este periodo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtraron las sales inorgánicas. El cloruro de ácido en exceso en el filtrado se templó (*quenched*) con 50 ml de metanol y la solución resultante se concentró con un evaporador rotativo. El residuo se redisolvió en DMF (100 ml) y se calentó a 90ºC durante 10 horas en presencia de 2,0 g de tamices moleculares de 4 Å. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y es eliminaron volátiles *in vacuo* para proporcionar una muestra cruda que se purificó por cromatografía *flash* usando un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar 2,5 g del

oxadiazol 18: *m/z* 406, ^{1}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 Ejemplo 3: síntesis del Compuesto 20

[0331]

Esquema 8

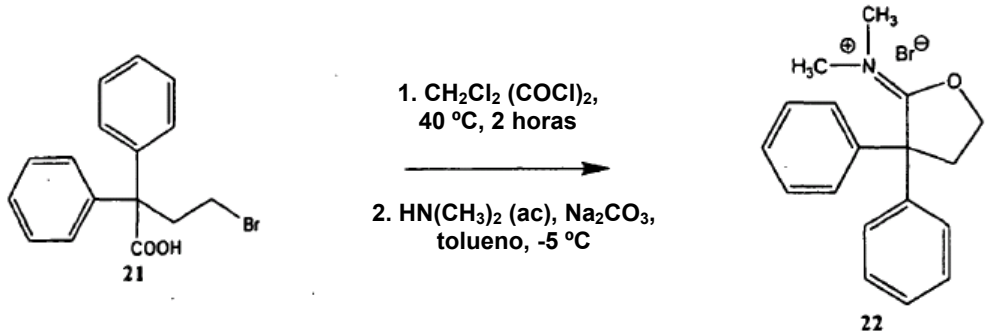


[0332] El piperidiniloxadiazol 18 (0,735 g, 1,82 mmol) se disolvió en 100 ml de dicloroetano y se adicionaron 0,3 ml (2,18 mmol) de trietilamina bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a 0ºC y se adicionó cloroformiato de 1-cloroetilo 19 (Aldrich) (0,24 ml, 2,18 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0ºC durante 10 minutos y se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de este periodo, los volátiles se eliminaron con un evaporador rotativo y, a continuación, el residuo resultante se redisolvió en 100 ml de metanol. La solución resultante se agitó a reflujo durante 2 horas y los volátiles se eliminaron usando un evaporador rotativo. El residuo se redisolvió en DCM y se concentró nuevamente mediante un evaporador rotativo para proporcionar 0,5 g de 20: *m/z* 316.

5.4 Ejemplo 4: síntesis del Compuesto 22

[0333]

Esquema 9

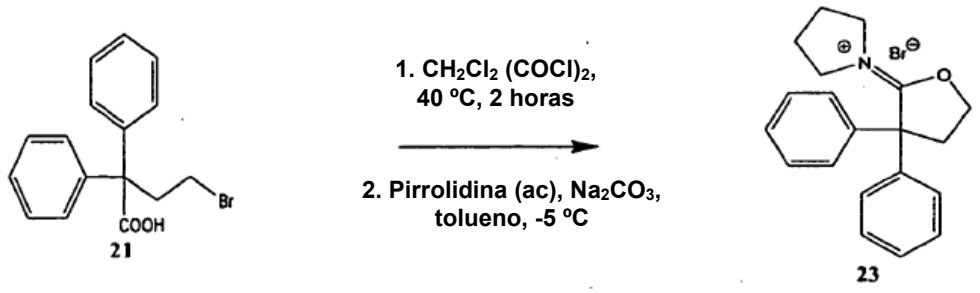


[0334] Una porción de 50 g (156,7 mmol) de ácido 4-Bromo-2,2-difenil butírico 21 (Aldrich) se suspendió en diclorometano (250 ml). Se adicionó cloruro de oxalilo (14,4 ml, 164,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo argón durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se eliminaron volátiles *in vacuo* para proporcionar el cloruro de ácido crudo, el cual fue usado inmediatamente. Se disolvió carbonato sódico (19,9 g, 188,04 mmol) en agua (200 mL) y la solución se enfrió a -5ºC (hielo-acetona). Se adicionó dimetilamina acuosa al 40% peso/peso 7,9 M (24 mL, 188,04 mmol), seguida por tolueno (200 mL). El cloruro de ácido en tolueno (250 mL) se adicionó durante 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 0ºC durante la adición, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a esta temperatura. La capa orgánica se separó (descartada para eliminar impurezas) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 500 mL), se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó *in vacuo* para dejar un sólido blanquecino que se dejó en el evaporador rotativo a 50ºC durante 20 minutos. El sólido se trituró con acetato de etilo (250 mL) para proporcionar 22 (37,5 g, 69,4%) en forma de un sólido blanco: ^{1}H 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 Ejemplo 5: síntesis del Compuesto 23

[0335]

Esquema 10

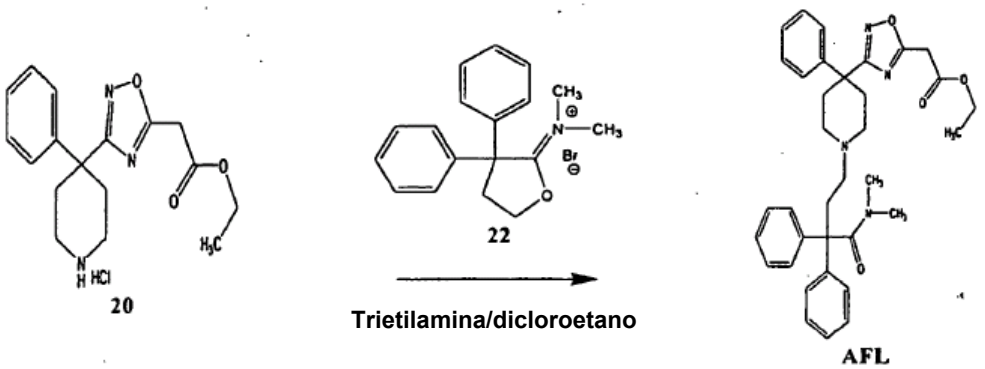


[0336] A una suspensión de 100 g (313,293 mmol) de ácido 4-bromo-2,2-difenil butírico 21 (Aldrich) en diclorometano (300 mL) se le adicionó cloruro de oxalilo (328,958 mmol, es decir, 164,48 ml de una solución 2M en diclorometano (Aldrich)) y la mezcla se calentó a reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se eliminaron volátiles *in vacuo* para proporcionar el cloruro de ácido crudo, el cual se redisolvió en 400 ml de tolueno. A una suspensión de pirrolidina (26,74 g, 375,95 mmol) en agua (400 ml) se le adicionó carbonato sódico (39,84 g, 375,95 mmol), y la solución resultante se enfrió a -5ºC (hielo-acetona). El cloruro de ácido en tolueno (400 mL) se adicionó durante 40 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 0ºC durante la adición, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a esta temperatura. La capa orgánica se decantó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 500 mL), se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó *in vacuo* para dejar un sólido blanquecino que se dejó en el evaporador rotativo a 50ºC durante 20 minutos. El sólido se trituró con acetato de etilo (250 mL) para proporcionar 23 (74,5 g, 63%) en forma de un sólido blanco: ^{1}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).

5.6 Ejemplo 6: síntesis del Compuesto AFL

[0337]

Esquema 11

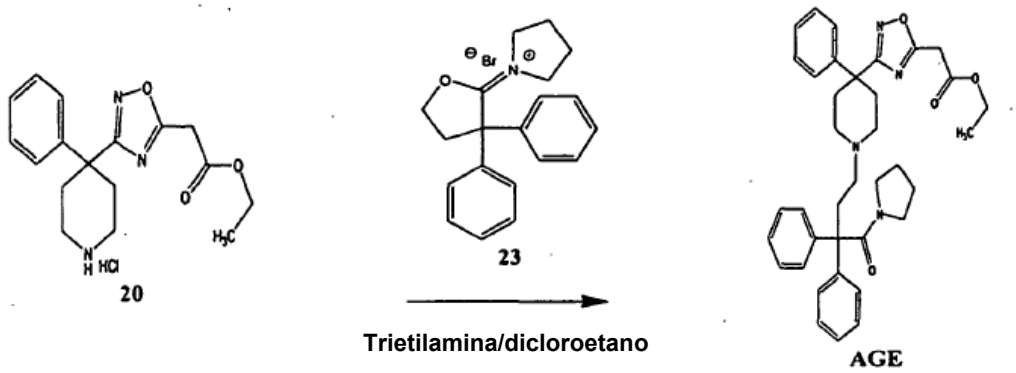


[0338] Una porción de 0,3 ml (4,36 mmol) de trietilamina se adicionó a una solución en 1,2-dicloroetano (50 ml) de 20 (0,63 g, 1,82 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a 0ºC y se adicionó 22 (0,75 g, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de este periodo, los volátiles se eliminaron con un evaporador rotativo y el residuo se purificó por cromatografía *flash* usando un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar 0,7 g de AFL: *mlz* 581, ^{1}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).

5.7 Ejemplo 7: síntesis del Compuesto AGE

[0339]

Esquema 12

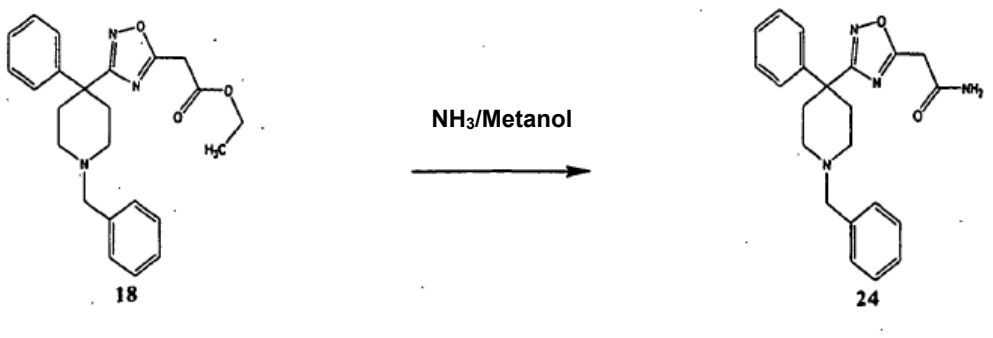


[0340] Una porción de 2,88 ml (20,72 mmol) de trietilamina se adicionó a una solución en 1,2-dicloroetano (50 ml) de 20 (1,75 g, 5,1 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a 0ºC y se adicionó 23 (2,2 g, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de este periodo, los volátiles se eliminaron con un evaporador rotativo y el residuo se purificó por cromatografía *flash* usando un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar 1,2 g de AGE: *m*/*z* 607, ^{1}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).

5.8 Ejemplo 8: síntesis del Compuesto 24

[0341]

Esquema 13

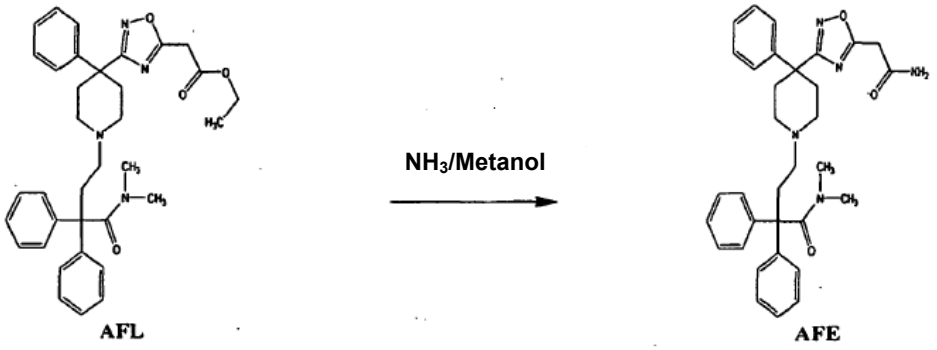


[0342] Una muestra de 0,1 g (0,25 mmol) de 18 se disolvió en 8,0 ml de amoniaco en metanol (7N, Aldrich). La solución resultante se agitó a reflujo durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se eliminaron volátiles *in vacuo* para proporcionar una muestra cruda. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa usando metanol al 2% en DCM para proporcionar 50 mg de 24 en forma de sólido blanco: *mlz* 377, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,41-7,18 (m, 10 H + $CHCl_3$), 7,02 (bs, 1 H), 5,53 (bs, 1H), 3,85 (s, 2 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 Ejemplos 9: síntesis del Compuesto AFE

[0343]

Esquema 14

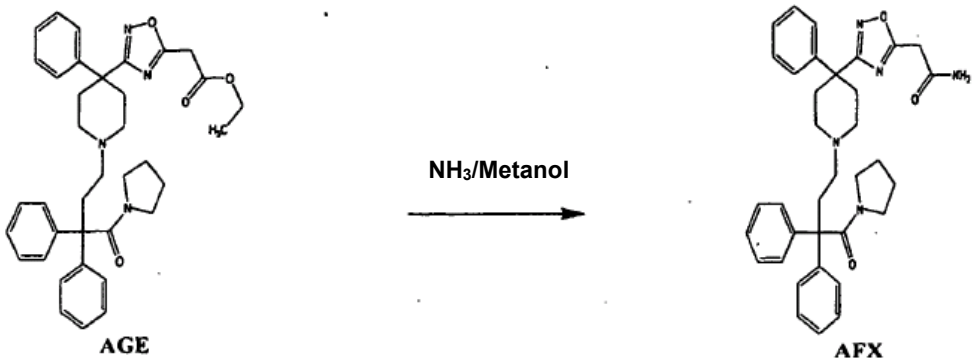


[0344] Una muestra de 0,31 g (0,55 mmol) de AFL se disolvió en 20,0 ml de amoniaco en metanol (7N, Aldrich). La solución resultante se agitó a reflujo durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se eliminaron volátiles *in vacuo* para proporcionar una muestra cruda. El producto crudo se purificó por cromatografía *flash* usando un gradiente de acetato de etilo / hexano como eluyente con el fin de proporcionar 0,25 g de AFE en forma de un sólido blanco: *m/z* 552, ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,46-7,17 (m, 15 H + $CHCl_3$), 6,93 (bs, I 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 Ejemplo 10: síntesis del Compuesto AFX

[0345]

Esquema 15



[0346] Una muestra de 0,30 g (0,50 mmol) de AGE se disolvió en 20,0 ml de amoniaco en metanol (7N, Aldrich). La solución resultante se agitó a reflujo durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se eliminaron volátiles *in vacuo* para proporcionar una muestra cruda. El producto crudo se purificó por cromatografía *flash* usando un gradiente de acetato de etilo/hexano como eluyente para proporcionar 0,251 g de AFX en forma de un sólido blanco: *m/z* 578, ^{1}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, 4 H), 1,67-1,57 (m, 2 H), 1,54-1,43 (m, 2 H).

5.11 Ejemplo 11: ensayos de afinidad de unión de los receptores μ y ORL-1

[0347] El siguiente ejemplo demostrará que los Compuestos de 4-oxadiazolil-piperidina se unen a receptores μ u ORL-1 y, por consiguiente, son útiles para tratar o prevenir el dolor o la diarrea.

5.11 Materiales y métodos

Preparación de la membrana de los receptores ORL–1

[0348] Todos los reactivos se obtienen en Sigma (St. Louis, MO) a no ser que se indique lo contrario. Se preparan membranas de células HEK–293 recombinantes que expresan el receptor de tipo receptor opioide humano (ORL–1) (Perkin Elmer, Boston, MA) lisando células en un tampón hipotónico helado (2,5 mM $MgCl_2$, 50 mM HEPES, pH 7,4)

(bandeja de 10 mL/10 cm), seguida por una homogeneización con triturador de tejido/ mano de mortero de teflón. Las membranas se recogen por centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 ºC, y los pellets se resuspenden en un tampón hipotónico hasta una concentración final de entre 1 y 3 mg/mL. Las concentraciones de proteínas se determinan usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad (Hercules, CA) con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenan alícuotas de las membranas del receptor ORL–1 a -80 ºC.

Procedimientos del ensayo de unión de los receptores μ y ORL–1

[0349] Los ensayos de unión de dosis-desplazamiento con radioligandos para los receptores ORL–1 y μ hacen uso de [^{3}H]–nociceptina 0,1 nM o [^{3}H]–diprenorfina 0,2 nM (NEN, Boston, MA), respectivamente, con entre 5 y 20 mg de proteína de membrana/pocillo en un volumen final de 500 ml de tampón de unión ($MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM, DMSO 5 %, HEPES 50 mM, pH 7,4). Las reacciones se llevan a cabo en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de nociceptina no marcada (American Peptide Company, Sunnyvale, CA) o naloxona, para ORL–1 y μ, respectivamente. Todas las reacciones se efectúan en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante entre 1 y 2 horas a temperatura ambiente. Las reacciones de unión finalizan mediante filtración rápida en placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard, Meriden, CT) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguidas por tres lavados de filtración con 500 μL de tampón de unión helado. Subsiguientemente, las placas de filtración se secan a 50 ºC durante entre 2 y 3 horas. Se adiciona (50 gl/pocillo) un cóctel de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finlandia), y se realiza un recuento de las placas usando un Packard Top-Count durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizan usando las funciones de ajuste de curvas de competición en un sitio, en el GraphPad PRISM v.3.0 (San Diego, CA).

Procedimiento de los ensayos de unión del receptor opioide δ

[0350] Los ensayos de dosis-desplazamiento con radioligandos usaron [^{3}H]-Naltrindol 0,2 nM (NEN; 33,0 Ci/mmol) con entre 10 y 20 μg de proteína de membrana (receptor opioide delta recombinante expresado en células CHO-K1; Perkin Elmer) en un volumen final de 500 μl de tampón de unión ($MgCl_2$ 5 mM, DMSO 5 %, Trizma base 50 mM, pH 7,4). En presencia de naloxona no marcada 25 μM se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos profundos durante 1 h a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se determinaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por cinco lavados de filtración con 500 μl de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 ºC durante entre 1 y 2 horas. Se adicionaron cincuenta μl/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint, Packard) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

Procedimiento de los ensayos de unión del receptor opioide κ

[0351] Se prepararon membranas a partir de células HEK-293 recombinantes que expresan el receptor opioide kappa humano (kappa) (clonado internamente) lisando células en tampón hipotónico helado ($MgCl_2$ 2,5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) (bandeja de 10 ml/10 cm) seguido por una homogeneización con triturador de tejido/mano de mortero de teflón. Se recogieron membranas mediante centrifugación a 30.000 x g durante 15 minutos a 4 ºC y se resuspendieron pellets en tampón hipotónico a una concentración final de entre 1 y 3 mg/ml. Se determinaron concentraciones de proteínas usando el reactivo para ensayo de proteínas BioRad con seroalbúmina bovina como patrón. Se almacenaron alícuotas de membranas del receptor kappa a -80 ºC.

[0352] Los ensayos de dosis-desplazamiento con radioligandos usaron [^{3}H]-U69.593 0,4-0,8 nM (NEN; 40 Ci/mmol) con entre 10 y 20 μg de proteína de membrana (receptor opioide kappa recombinante expresado en células HEK 293; prep interna) en un volumen final de 200 μl de tampón de unión (DMSO 5 %, Trizma base 50 mM, pH 7,4). En presencia de U69.593 ó naloxona no marcada 10 μM se determinó una unión no específica. Todas las reacciones se efectuaron en placas de polipropileno de 96 pocillos durante 1 h a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se determinaron mediante filtración rápida sobre placas de filtración Unifilter GF/C de 96 pocillos (Packard) empapadas previamente en polietilenimina 0,5 % (Sigma). La recolección se realizó usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) seguido por cinco lavados de filtración con 200μl de tampón de unión helado. Posteriormente, las placas de filtración se secaron a 50 ºC durante entre 1 y 2 horas. Se adicionaron cincuenta μl/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint, Packard) y se realizó un recuento de las placas en un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

5.11.2 Datos de unión del receptor μ

[0353] En general, cuanto menor sea el valor Ki, más eficaces serán los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina en el tratamiento o la prevención del dolor o la diarrea. Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 300 ó menor para la unión a los receptores opioides μ. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 100 ó menor. En otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina de la presente invención tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina

tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 0,1 ó menor. Los compuestos AFL, AGE, AFE, y AFX (es decir, Compuesto ilustrativos de 4–oxadiazolil–piperidina) tienen, respectivamente, una Ki (nM) de 1,1, 1,3, 5,9 y 4,8 para la unión a receptores opioides μ.

5.11.3 Datos de unión del receptor ORL–1

[0354] Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10.000 ó menor para los receptores ORL–1. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 2.000 ó menor. En otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10 ó menor.

Datos de unión del receptor δ

[0355] Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos para receptores δ. En una realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 4.000 ó menos. En una realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 2.500 ó menos. En otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En una realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 500 ó menos. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 350 ó menos. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 250 ó menos. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 100 ó menos. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

Datos de unión del receptor κ

[0356] Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10.000 ó menos para receptores κ. En una realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 5.000 ó menos. En una realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 1.000 ó menos. En otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 500 ó menos. En una realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 400 ó menos. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 200 ó menos. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 100 ó menos. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 50 ó menos. Todavía en otra realización, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Ki (nM) de aproximadamente 10 ó menos.

5.12 Ejemplo 12: actividad funcional de la GTPγS con receptores opioides μ y ORL–1

[0357] El siguiente ejemplo demostrará que los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina estimulan la función de los receptores μ u ORL–1 así como la función de los receptores δ y κ, y por consiguiente, serán útiles para tratar o prevenir el dolor o la diarrea.

5.12.1 Materiales y métodos

[0358] Se efectúan ensayos funcionales de la [^{35}S]GTPγS usando membranas de receptores ORL–1 o μ recién descongeladas, según sea adecuado. Las reacciones de los ensayos se preparan adicionando secuencialmente los siguientes reactivos a tampón de unión (NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 10 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4) en hielo (concentraciones finales indicadas): proteína de membrana (0,066 mg/mL para el receptor ORL–1 y 0,026 mg/mL para el receptor μ), saponina (10 mg/ml), GDP (3 mM) y [^{35}S]GTPγS (0,20 nM; NEN). Alicuotas de la solución de membrana preparada (190 μL/pocillo) se transfieren a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contienen 10 μL de soluciones madre concentradas 20x de la nociceptina agonista preparada en sulfóxido de dimetilo ("DMSO"). Las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones finalizan mediante filtración rápida en placas de filtración Unifilter GF/B de 96 pocillos (Packard, Meriden CT) usando un recolector de tejido de 96 pocillos (Brandel, Gaithersburg, MD) seguido por tres lavados de filtración con 200 μL de tampón de unión helado (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Subsiguientemente, las placas de filtración se secan a 50 ºC durante entre 2 y 3 horas. Se adiciona (50 μL/pocillo) un cóctel de centelleo BetaScint (Wallac, Turku, Finlandia) y se realiza un recuento de las placas usando un Top-Count Packard durante 1 minuto/pocillo. Los datos se analizan usando las funciones de ajuste de curvas dosis-respuesta sigmoideas en el GraphPad PRISM v.3.0.

[0359] Los ensayos funcionales de unión de [^{35}S]GTPγS con receptores opioides δ y κ se efectuaron de la manera siguiente. Se preparó solución de membrana de receptor opioide kappa o delta adicionando secuencialmente concentraciones finales de 0,026 µg/pl de proteína de membrana (kappa: interna, delta: Perkin Elmer), 10 µg/ml de saponina, GDP 3 µM y [^{35}S]GTPγS 0,20 nM a tampón de unión (NaCl 100mM, $MgCl_2$ 10mM, HEPES 20mM, pH 7,4) en hielo. La solución de membrana preparada (190 µl/pocillo) se transfirió a placas de polipropileno de 96 pocillos llanos que contenían 10 µl de soluciones madre concentradas 20x de agonista preparado en DMSO. Las placas se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente con agitación. Las reacciones se finalizaron por filtración rápida en un recolector de tejido de 96 pocillos (Packard) y seguido por tres lavados de filtración con 200 µl de tampón de unión helado (NaH_2PO_4 10 mM, Na_2HPO_4 10 mM, pH 7,4). Las placas de filtración se secaron posteriormente a 50ºC durante entre 2 y 3 horas. Se adicionaron cincuenta µl/pocillo de cóctel de centelleo (MicroScint20, Packard) y se realizó un recuento de las placas usando un Top-Count Packard durante 1 min/pocillo.

5.12.2 Datos de la función de los receptores µ

[0360] La EC_{50} GTP µ es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor µ. Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina que tienen una EC_{50} GTP µ (nM) de aproximadamente 5.000 ó menor estimulan la función de los receptores opioides µ. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP µ (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP µ (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP µ (nM) de aproximadamente 10 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP µ (nM) de aproximadamente 1 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP µ (nM) de aproximadamente 0,1 ó menor.

[0361] El % Emax GTP µ es el efecto máximo obtenido por un compuesto con respecto al efecto obtenido por la [D–Ala2, N–metil–Phe4, Gly–o15]–encefalina ("DAMGO"), un agonista µ estándar. En general, el valor de Emax GTP µ (%) mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir el dolor o la diarrea. Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP µ (%) mayor que el 50 %. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP µ (%) mayor que el 75 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP µ (%) mayor que el 88 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una Emax GTP µ (%) mayor que el 100 %.

5.12.3 Datos de la función de los receptores ORL–1

[0362] La EC_{50} GTP ORL–1 es la concentración de un compuesto que proporciona el 50 % de la respuesta máxima para el compuesto en un receptor ORL–1. Los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina que tienen una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 10.000 ó menor estimulan la función de los receptores opioides ORL–1. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 1.000 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 100 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 50 ó menor. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán una EC_{50} GTP ORL–1 (nM) de aproximadamente 10 ó menor.

[0363] El % Emax GTP ORL–1 es el efecto máximo obtenido por un compuesto con respecto al efecto obtenido por la nociceptina, un agonista ORL–1 estándar. En general, el valor de Emax GTP ORL–1 (%) mide la eficacia de un compuesto para tratar o prevenir el dolor o la diarrea. Típicamente, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tienen un Emax GTP ORL–1 (%) mayor que el 50 %. En una de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP ORL–1 (%) mayor que el 75 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP ORL–1 (%) mayor que el 88 %. Todavía en otra de las realizaciones, los Compuestos de 4–oxadiazolil–piperidina tendrán un Emax GTP ORL–1 (%) mayor que el 100 %.

[0364] En la siguiente Tabla 1, se resumen los parámetros respectivos Ki, EC 50 GTP y Emax GTP para el receptor µ, ORL-1, δ y κ, para los compuestos AFE, AFL, AFX y AGE.

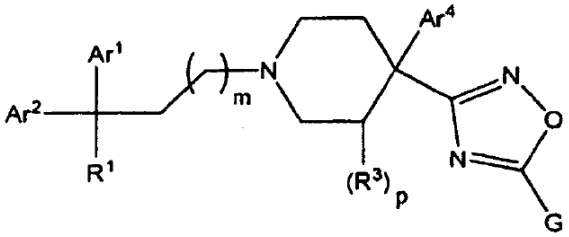
Tabla 1

Compuesto	µ			**ORL1**		
	Ki (nM)	EC50 GTP (nM)	Emax GTP	Ki (nM)	EC50 GTP (nM)	Emax GTP
AFE	5,92	16,11	116,50	1.840,74		
AFL	1,11	1,04	116,67	695,88	>20 µm	28,00
AFX	4,82	8,09	90,00	1.293,04		

AGE	1,29	2,03	103,33	3.846,20		
Compuesto	δ			K		
	Ki (nM)	EC50 GTP (nM)	Emax GTP	Ki (nM)	EC50 GTP (nM)	Emax GTP
AFE	3.619,47			151,62	1.256,66	44,67
AFL	223,18	84,04	114,5	32,91	1.681,48	52,67
AFX	2.321,18			365,15	3.832,77	41,67
AGE	340,64	21,53	104,33	91,91	703,59	56,00

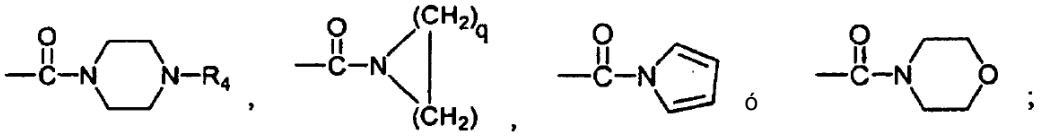
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



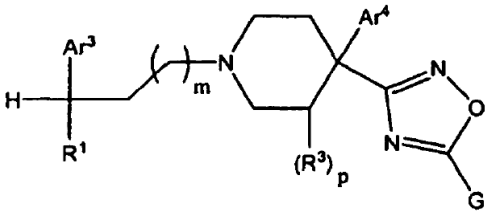
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Ar^1 es fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos R_2;
Ar^2 es fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2;
Ar^4 es fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2;
G es -H, $-C(O)(CH_2)_nCO_2R^4$, $-C(O)(CH_2)_nR^4$, -(alquileno C_1-C_5)$C(O)OR^4$, ó -(alquileno C_1-C_5)R^5;
R^1 = -H, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, $-CO_2R^4$, -CHO, -CN, -(alquilo C_1-C_4), -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)N(alquilo C_1-$C_4)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,



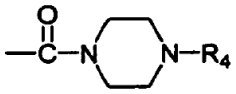
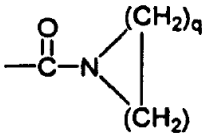
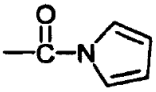
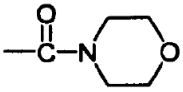
R^2 y R^3 son cada uno independientemente -halógeno, alquilo -C_1-C_3, -O(alquilo C_1-C_3), -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-$C_3)_2$, $-CF_3$, u $-OCF_3$;
R^4 = -H, -alquilo -C_1-C_{10}, $-CH_2O$(alquilo C_1-C_4), $-CH_2N$(alquilo C_1-$C_4)_2$, ó $-CH_2NH$(alquilo C_1-C_4);
R^5 = $-NH_2$, $-NHSO_2R^4$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, $-SO_2NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)N(alquilo C_1-$C_4)_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_4), $-SO_2N$(alquilo C_1-$C_4)_2$, -H, -OH, -CN, -C_3-C_8 cicloalquilo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (5 a 7 miembros), no estando sustituido o estando sustituido con uno o más grupos R^2 cada C_3-C_8 cicloalquilo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (5 a 7 miembros);
m = un entero que va de 0 a 4;
n = un entero que va de 1 a 4;
p = 0 ó 1; y
q = un entero que va de 1 a 6.

2. Compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Ar^3 es fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2;
Ar^4 es fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos R^2;
G = H, $-C(O)(CH_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)(CH_2)_nR^5$, -(alquileno C_1-C_5)$C(O)OR^4$, ó -(alquileno C_1-C_5)R^5;
R^1 = -H, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHOH, $-CO_2R_4$, -CHO, -CN, -(alquilo C_1-C_4), -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)N(alquilo C_1-$C_4)_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$,


,

,

ó

;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente -halógeno, alquilo -C_1-C_3, -O(alquilo C_1-C_3), -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)$_2$, -CF_3, u -OCF_3;
R^4 = -H, -alquilo -C_1-C_{10}, -CH_2O(alquilo C_1-C_4), -CH_2N(alquilo C_1-C_4)$_2$, ó -CH_2NH(alquilo C_1-C_4);
R^5 = -NH2, -$NHSO_2R^4$, -C(O)NH_2, -C(O)NHOH, -SO_2NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -SO_2NH(alquilo C_1-C_4), -SO_2N(alquilo C_1-C_4)$_2$, -H, -OH, -CN, -C_3-C_8 cicloalquilo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (5 a 7 miembros), no estando sustituido o estando sustituido con uno, dos o tres grupos R^2 cada C_3-C_8 cicloalquilo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, o heteroarilo (5 a 7 miembros);
m = un entero que va de 0 a 4;
n = un entero que va de 1 a 4;
p = 0 ó 1; y
q = un entero que va de 1 a 6.

3. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que m = 1 y G = H.

4. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 es -C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_4), ó -C(O)N(alquilo C_1-C_4) (alquilo C_1-C_4).

5. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R^1 es -CN.

6. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que m = 1, p = 0 y q = 3.

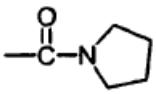
7. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que G = -$(CH_2)_2NHSO_2H$.

8. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que G = -CH_2C(O)NH_2, -CH_2C(O)NH(alquilo C_1-C_4) ó -CH_2C(O)N(alquilo C_1-C_4) (alquilo C_1-C_4), preferentemente -CH_2C(O)NH_2.

9. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que G = -CH_2C(O)OCH_2CH_3.

10. Compuesto de la reivindicación 8 ó 9, en el que R^1 = -C(O)N$(CH_3)_2$.

11. Compuesto de la reivindicación 8 ó 9, en el que R^1 es



12. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que G = -$(CH_2)_2$C(O)OCH_2CH_3.

13. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que G = -$(CH_2)_4$C(O)OCH_2CH_3.

14. Compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que p = 1.

15. Composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Composición de la reivindicación 15, que comprende además por lo menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en un analgésico opioide, un analgésico no opioide, y un agente antiemético.

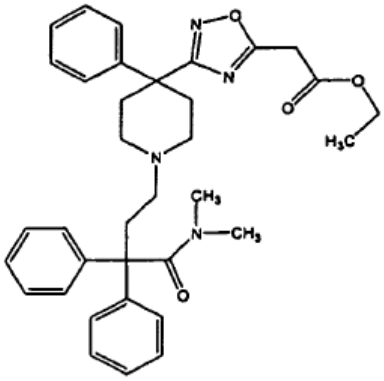
17. Método para preparar una composición, comprendiendo el método mezclar un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Kit que comprende un envase que contiene la composición de la reivindicación 15, preferentemente que comprende además un agente antidiarreico.

19. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento en el tratamiento o prevención del dolor o la diarrea.

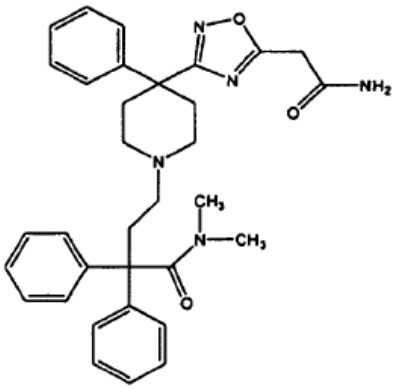
20. Uso según la reivindicación 19, que comprende además administrar una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en un analgésico opioide, un analgésico no opioide, y un agente antiemético.

21. Compuesto de la reivindicación 1, descrito por la siguiente fórmula



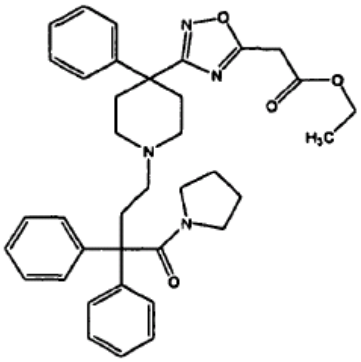
o una sal farmacéutica del mismo.

22. Compuesto de la reivindicación 1, descrito por la siguiente fórmula



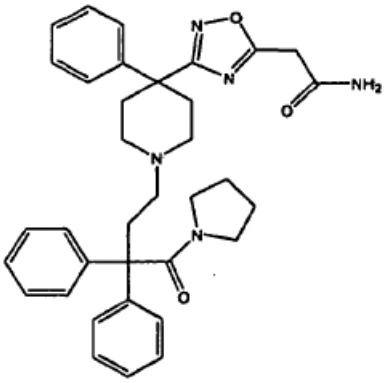
o una sal farmacéutica del mismo.

23. Compuesto de la reivindicación 1, descrito por la siguiente fórmula



o una sal farmacéutica del mismo.

24. Compuesto de la reivindicación 1, descrito por la siguiente fórmula



o una sal farmacéutica del mismo.

25. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como medicamento.

26. Uso de un compuesto para la reivindicación 1 ó 2 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para estimular la función de los receptores opioides en una célula, que comprende hacer entrar en contacto una célula capaz de expresar un receptor opioide con una cantidad eficaz del compuesto de la reivindicación 1 ó 2 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del dolor o la diarrea.

27. Uso según la reivindicación 26, en el que el receptor se selecciona del grupo consistente en un receptor opioide κ, un receptor opioide μ, un receptor opioide δ o un receptor ORL-1 para el tratamiento del dolor o la diarrea.

28. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del dolor o la diarrea.

29. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la estimulación de una función de los receptores opioides en una célula, para el tratamiento del dolor o la diarrea.