(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 696 516**

(21) Número de solicitud: 201730924

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4523 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN CON EXAMEN B2

(22) Fecha de presentación:

12.07.2017

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

16.01.2019

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

08.03.2019

Fecha de concesión:

12.06.2019

(45) Fecha de publicación de la concesión:

19.06.2019

(73) Titular/es:

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (100.0%)
C/ Serrano, 117
28006 Madrid (Madrid) ES

(72) Inventor/es:

GIL AYUSO-GONTÁN, Carmen;
MARTÍNEZ GIL, Ana;
SEBASTIÁN PÉREZ, Victor y
HERRERA DIAZ, Julie C

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

(54) Título: **Compuestos derivados de piperidina como inhibidores de PDE8A**

(57) Resumen:
Compuestos derivados de piperidina como inhibidores de PDE8A.
La presente invención se refiere a derivados de piperidina como inhibidores de la enzima PDE8A. Estos compuestos, por tanto, son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en las que PDE8A esté implicada, tales como, enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas entre las que se encuentran el Alzheimer y Parkinson.

ES 2 696 516 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

Compuestos derivados de piperidina como inhibidores de PDE8A

La presente invención se refiere a inhibidores de la enzima PDE8A y su uso para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas tales como Alzheimer y Parkinson. Por tanto, la invención se podría encuadrar en el campo de la química farmacéutica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los compuestos guanosín y adenosín monofosfato-3',5' cíclicos (cAMP y cGMP) son los segundos mensajeros que median la respuesta de las células a una amplia variedad de hormonas y neurotransmisores y modulan muchos procesos metabólicos. Las fosfodiesterasas (PDE) son las únicas enzimas que hidrolizan estos nucleótidos cíclicos y juegan así papeles cruciales en los procesos fisiológicos que implican la ruta de señalización de estos nucleótidos. La fosfodiesterasa-8 (PDE8) es una enzima específica de cAMP y juega un papel importante en muchos procesos biológicos, incluyendo la activación de células T, la producción de testosterona, la hiperplasia adrenocortical y la función tiroidea. Véase Wang et al., Biochemistry, 2008, 47 (48), 12760-8.

Los inhibidores selectivos de PDE han sido ampliamente estudiados como agentes terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades humanas (Maurice, D. H. *et al*. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014,** *13*, 290-314). Por ejemplo, en el documento WO2011058478 se divulgan triazolopirimidina sustituidas como inhibidores de la enzima PDE8 y su aplicación en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas, tales como el Alzheimer.
En la publicación siguiente: Michael P. DeNinno et al.”1,5-Substituted nipecotic amides: Selective PDE8 inhibitors displaying diastereomer-dependent microsomal stability” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21 (2011) 3095–3098, se divulgan compuestos como inhibidores de PDE8B que podrían tener utilidad en el tratamiento de la diabetes.

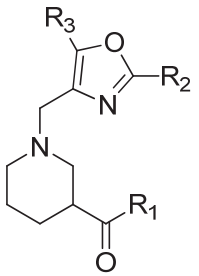
La presente invención se refiere a compuestos derivados de piperidina como inhibidores de la enzima PDE8A útiles para el tratamiento de enfermedades

neurodegenerativas y/o neurológicas donde esta enzima esté sobreexpresada. Se presenta, por tanto, una alternativa o mejora a los compuestos ya conocidos para el tratamiento de este tipo de enfermedades.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención presenta una familia de compuestos que poseen la capacidad de inhibir la enzima PDE8A en orden micromolar, resultando útiles para el tratamiento de enfermedades neurológicas y/o neurodegenerativas mediadas por dicha enzima.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus isómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables



(I)

donde

R_1 se selecciona de entre -(O)-alquilo C_1-C_3 y -NH-$(CH_2)_n$-R_1';

n es un valor de entre 0 y 2 y

R_1' es un arilo opcionalmente sustituido por un -(O)-alquilo C_1-C_3, por un halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo o por un alquilo C_1-C_3,

R_2 es un arilo opcionalmente sustituido por un alquilo C_1-C_3 o por un halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo,

R_3 es un alquilo C_1-C_3,

con la condición de que cuando R_1 es –NH-$(CH_2)_n$-R_1', el compuesto es el isómero R,

para el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas mediadas por la enzima PDE8A.

En una realización preferida de la presente invención, R_1 es -NH-$(CH_2)_n$-R_1' (R_1' como se ha definido anteriormente) y n es un valor de entre 1 y 2, más preferiblemente 1.

En una realización preferida de la presente invención, R_1 es –NH-$(CH_2)_n$-R_1', n es 1 y

R_1' es un fenilo opcionalmente sustituido por un -(O)-alquilo C_1-C_3 o por un halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.
En una realización más preferida R_1' es fenilo no sustituido.

En otra realización más preferida R_1' es *meta*- o *para*-metoxifenilo.

En otra realización más preferida R_1' es *meta*- o *para*-clorofenilo.

En una realización preferida de la presente invención R_1 es -(O)-alquilo C_1-C_3, más preferiblemente R_1 es -O-etilo.

En otra realización preferida de la presente invención R_2 es un es un fenilo.
En otra realización preferida de la presente invención R_2 es un es un fenilo sustituido por alquilo C_1-C_3, preferiblemente metilo; preferiblemente la sustitución por alquilo C_1-C_3 es en posición *meta* y más preferiblemente R_2 es un *meta*-metilfenilo.

En otra realización preferida de la presente invención R_2 es un es un fenilo sustituido por un halógeno, preferiblemente flúor; más preferiblemente la sustitución por halógeno es en posición *orto* y más preferiblemente R_2 es un *orto*-fluorofenilo.

En otra realización preferida de la presente invención, R_1 es –NH-$(CH_2)_n$-R_1', siendo n 1 y R_1' un fenilo opcionalmente sustituido por un -(O)-alquilo C_1-C_3 o por un halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo, más preferiblemente R_1'es seleccionado entre fenilo no sustituido, *meta*- o *para*-metoxifenilo y *meta*- o *para*-clorofenilo, y R_2 es un *orto*-fluorofenilo.

En otra realización preferida de la presente invención, R_1 es –NH-$(CH_2)_n$-R_1' , siendo n 1 y R_1' un fenilo opcionalmente sustituido por un -(O)-alquilo C_1-C_3 o por un halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo, más preferiblemente R_1'es seleccionado entre fenilo no sustituido, *meta*- o *para*-metoxifenilo y *meta*- o *para*-clorofenilo, y R_2 es un *meta*-metilfenilo.

En una realización preferida de la presente invención R_1 es -(O)-alquilo C_1-C_3, preferiblemente -O-etilo y R_2 es un fenilo no sustituido.

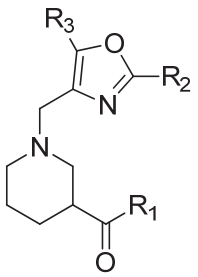
En una realización preferida de la presente invención R_1 es-(O)-alquilo C_1-C_3, preferiblemente -O-etilo y R_2 es un fenilo sustituido por un alquilo C_1-C_3, más preferiblemente R_2 es *meta*-metilfenilo.

En una realización preferida de la presente invención R_3 es metilo.

En una realización más preferida de este primer aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) seleccionados de la lista que comprende:

- (*R*)-*N*-bencil-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (R)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)-*N*-(3-metoxibencil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(3-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(4-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- (*R*)-1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo y
- 1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo.

Un segundo aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II) o cualquiera de sus isómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula (II)

donde

R_1 es -(O)-alquilo C_1-C_3,

R_2 es un arilo opcionalmente sustituido por un alquilo C_1-C_3,

R_3 es un alquilo C_1-C_3,

para la preparación de un medicamento.

En una realización preferida de este segundo aspecto de la presente invención, R_1 es -O-etilo.

En otra realización preferida de este segundo aspecto de la presente invención, R_3 es un metilo.

En otra realización preferida de este segundo aspecto de la presente invención, R_2 es un fenilo no sustituido.

En otra realización preferida de este segundo aspecto de la presente invención, R_2 es un fenilo sustituido por un alquilo C_1-C_3, más preferiblemente R_2 es *meta*-metilfenilo.

En una realización preferida de este segundo aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) es una mezcla racémica.

En una realización preferida de este segundo aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) es el isómero R.

En una realización más preferida de este segundo aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (II) seleccionados de la lista que comprende:

- (*R*)-1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- (*R*)-1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo y
- 1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo.

Los compuestos de la presente invención, tanto de fórmula general (I) como de fórmula general (II) son inhibidores de la enzima PDE8A, por tanto, estos compuestos se utilizan para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en las que está implicada esta enzima.
Las enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas se pueden seleccionar de la lista que comprende, pero sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefalítico, distonías, síndrome de Tourette, patologías de

movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, epilepsia y combinaciones de las mismas.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (II) junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En general, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) o (II) a administrar dependerá, entre otros factores, del individuo que vaya a ser tratado, de la severidad de la enfermedad que padezca dicho individuo, de la forma de administración elegida, etc. Por este motivo, las dosis mencionadas en esta invención deben ser consideradas tan solo como guías para el experto en la materia, y éste debe ajustar las dosis en función de las variables citadas anteriormente. No obstante, se puede administrar un compuesto de fórmula (I) o (II), una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 veces al día, en una cantidad típica total diaria comprendida entre 0.1 y 1000 mg/kg masa corporal/día, preferentemente 10 mg/kg masa corporal/día.

Un último aspecto de la presente invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula (I):

- (*R*)-*N*-bencil-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (R)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)-*N*-(3-metoxibencil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(3-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(4-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- (*R*)-1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo.

Los compuestos de la presente invención de fórmula (I) y fórmula (II) presentan la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, tal y como se muestra más adelante en los ejemplos. Esto supone una ventaja adicional de los compuestos a la

hora de emplearlos en tratamientos terapéuticos de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como las enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas.

Los compuestos de la invención representados por la fórmula (I) o por la fórmula (II) pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término “solvato”, tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) y (II) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los técnicos en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II) para uso terapéutico se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración del compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el “Tratado de Farmacia Galénica”, C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, u en otros habituales o similares de la Farmacopeas Española y en Estados Unidos.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma

de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N, están dentro del alcance de esta invención.

En la presente invención, el término “alquilo C_1-C_3” se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 3 átomos de carbono y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, propilo, etilo, metilo, isopropilo, undecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, etc. Estos radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por uno o más grupos tales como hidroxilo, aminas, amidas, oxo, ciano, halógenos, arilo, etc.

El término “arilo” se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, en este último caso con anillos separados y/o condensados. Un ejemplo, no limitante, de arilo es un grupo fenilo.

La expresión “tratamiento o prevención” tal y como se usa aquí, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica en tales términos, uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

La expresión “excipientes, adyuvantes y/o vehículos” se refiere a entidades moleculares o sustancias con las que se administra el ingrediente activo. Tales excipientes, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como aguas y aceites, incluyendo aquellas de petróleo o de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Se

describen excipientes y vehículos farmacéuticos adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin.

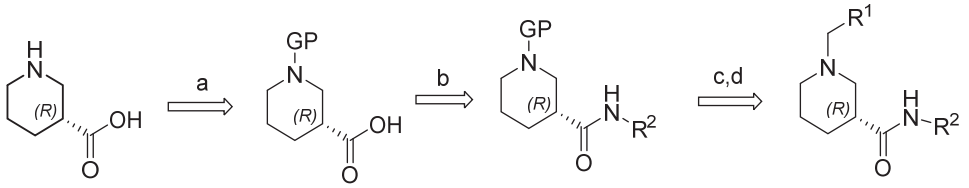
A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

Ejemplo 1: Procedimiento general de síntesis de derivados de piperidin-carboxamidas *N*-sustituidas (compuestos 1 a 5):

La síntesis de esta familia de compuestos se llevó a cabo mediante una ruta sintética que consta de 4 etapas a partir del ácido 3-piperidincarboxílico comercial (Esquema 1). La primera etapa de síntesis consiste en la reacción de protección del grupo amino de la piperidina (a) para obtener el derivado de piperidina *N*-protegido con el grupo protector (GP) Boc. A partir de esta etapa inicial el ácido carboxílico se transforma en amida mediante reacción con la amina correspondiente (b). Finalmente la desprotección de la amina (c) seguida de la *N*-alquilación con el haluro de alquilo correspondiente (d) permite la obtención del producto final.



Esquema 1. Ruta sintética para obtener los nuevos derivados 1,3 disustituidos propuestos.

En un matraz de 25 mL se adiciona el derivado de carboxamida *N*-sustituida correspondiente (1eq.), y se disuelven en 5 ml de diclorometano, una vez disuelto se añade el ácido trifluoroacético (4 eq.) a temperatura ambiente y se deja en agitación durante 2 horas. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en dimetilformamida (DMF), se traspasa a un vial de microondas, se añade diisopropiletilamina (DIPEA) (4eq.) y el haluro correspondiente (1 eq.). Se somete a irradiación de microondas durante 1 hora y 10 minutos a 130 °C. A continuación, el crudo de reacción se adiciona sobre 30 ml de una disolución de $NaCl_{sat}$ y se extrae con acetato de etilo (3x25mL). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía la mezcla de eluyentes indicada en cada caso.

(*R*)-*N*-bencil-1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida (1)

Reactivos: 1-(*R*)-(3-(bencilcarbamoil)piperidin) carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.95 mmol), ácido trifluoroacético (0.29 mL, 3.8 mmol), diclorometano (5 mL). DIPEA (0,65 mL, 3,76 mmol), 4-(clorometil)-5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol (210 mg, 0,95 mmol) y DMF (5 mL). Purificación: equipo IsoleraOne, empleando una mezcla de AcOEt/Metanol (9:1) como eluyentes, obteniéndose un aceite. Rendimiento: 229 mg (54%). **^{1}H-RMN** (300 MHz, Acetona-d_6): δ 7,83 – 7,65 (m, 2H), 7,40 – 7,06 (m, 7H), 4,42-4,23 (m, 2H), 3,52-3,33 (m, 2H), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 7H), 1,82-1,56 (m, 4H). **^{13}C-NMR** (75 MHz, Methanol-d_4): δ 177,2, 161,5, 148,5, 140,3, 140,1, 133,2, 132,4, 130,1, 129,7, 128,6, 128,5, 128,3, 127,7, 124,4, 56,4, 54,9, 54,2, 44,1, 44,0, 28,5, 25,0, 21,6, 10,4. **HRMS** (ESI) calcd ($C_{25}H_{29}N_3O_2$): 403,2264, hallado $[M+H]^+$: 404,2337.

(*R*)-*N*-bencil-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida (2)

Reactivos: 1-(*R*)-(3-(bencilcarbamoil)piperidin) carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,95 mmol), ácido trifluoroacético (0,29 mL, 3,8 mmol), diclorometano (5 mL). DIPEA (0,65 mL, 3,76 mmol), 4-(clorometil)-2-(2-fluorometil)-5-metiloxazol (210 mg, 0,95 mmol) y DMF (5 mL). Purificación: equipo IsoleraOne, empleando una mezcla de AcOEt/Metanol (9:1) como eluyentes, obteniéndose un aceite. Rendimiento: 135 mg (45%). **^{1}H-NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 – 7,80 (m, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 7H), 4,51 – 4,28 (m, 2H), 3,53 – 3,24 (m, 2H), 3,07 – 2,77 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,29 (s, 5H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,78 – 1,51 (m, 3H). **^{13}C-RMN** (75 MHz,

$CDCl_3$): δ 174,9, 159,8 (d, *J* = 255,2 Hz), 156,2 (d, *J* = 4,7 Hz), 146,6, 139,2, 132,1, 131,6 (d, *J* = 8,1 Hz), 129,4 (d, *J* = 1,7 Hz), 128,4, 127,3, 126,9, 124,3 (d, *J* = 3,7 Hz), 116,8 (d, *J* = 21,5 Hz), 115,8 (d, *J* = 13,4 Hz) 54,3, 54,2, 53,4, 43,0, 42,8, 27,1, 22,8, 10,2. **HRMS** (ESI) calcd ($C_{24}H_{26}FN_3O_2$): 407,2024, hallado $[M+H]^+$: 408,2096.

(R)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)-*N*-(3-metoxibencil)piperidin-3-carboxamida (3)

Reactivos: (*R*)-3-((3-metoxibencil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (315 mg, 0,90 mmol), ácido trifluoroacético (0,28 mL, 3,62 mmol), diclorometano (5 mL). DIPEA (0,6 mL, 3,62 mmol), 4-(clorometil)-2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol (203 mg, 0,90 mmol) y DMF (5 mL). Purificación: columna cromatográfica, empleando una mezcla de AcOEt/Metanol (9:1) como eluyentes, obteniéndose un aceite amarillo. Rendimiento: 105,5 mg (26,5 %)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 – 7,80 (m, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 7H), 4,51 – 4,28 (m, 2H), 3,53 – 3,24 (m, 2H), 3,07 – 2,77 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,29 (s, 5H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,78 – 1,51 (m, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,1, 159,6 (d, *J* = 257,9 Hz), 159,6, 156,3 (d, *J* = 4,6 Hz), 146,5, 140,7, 132,3, 131,5 (d, *J* = 8,4 Hz), 129,3, 129,3 (d, *J* = 1,9 Hz), 124,2 (d, *J* = 3,7 Hz), 119,4, 116,7 (d, *J* = 21,5 Hz), 115,7 (d, *J* = 11,0 Hz), 112,6, 112,4, 55,0, 54,2, 54,0, 53,2, 42,7, 41,5, 27,0, 22,7, 10,2. **HRMS** (ESI) calcd ($C_{25}H_{28}FN_3O_3$): 437,2148, hallado $[M+H]^+$: 438,2187.

(*R*)-*N*-(3-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida (4)

Reactivos: (*R*)-3-((3-clorobencil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 0,81 mmol), ácido trifluoroacético (0,23 mL, 3,08 mmol), diclorometano (5 mL). DIPEA (0,5 mL, 3,08 mmol), 4-(clorometil)-2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol (174 mg, 0,77 mmol) y DMF (5 mL). Purificación: columna cromatográfica, empleando una mezcla de AcOEt/Metanol (9:1) como eluyentes, obteniéndose un aceite amarillo. Rendimiento: 74 mg (21%). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (td, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 3H), 7,04 – 6,95 (m, 3H), 4,40 – 4,33 (m, 2H), 3,55 – 3,23 (m, 2H), 3,07 – 2,85 (m, 2H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,29 (s, 5H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,80 – 1,50 (m, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,1, 159,6 (d, *J* = 256,4 Hz), 156,2 (d, *J* = 4,6 Hz), 146,3, 141,2, 133,9, 132,2, 131,4 (d, *J* = 8,4 Hz), 129,4, 129,0 (d, *J* = 1,9 Hz), 126,9, 126,7, 124,9, 124,0 (d, *J* = 3,7 Hz), 116,6 (d, *J* = 21,5 Hz), 115,4 (d, *J* = 10,9 Hz), 54,2, 53,6, 53,0, 41,9, 41,2, 26,8, 22,5, 10,0. **HRMS** (ESI) calcd ($C_{24}H_{25}ClFN_3O_2$):

441,1616, hallado $[M+H]^+$: 442,1652.

(*R*)-*N*-(4-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida (5)

Reactivos: (*R*)-3-((4-clorobencil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (273 mg, 0,77 mmol), ácido trifluoroacético (0,23 mL, 3,09 mmol), diclorometano (5 mL). DIPEA (0,54 mL, 3,09 mmol), 4-(clorometil)-2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol (174 mg, 0,77 mmol) y DMF (5 mL). Purificación: columna cromatográfica, empleando una mezcla de AcOEt/Metanol (9:1) como eluyentes, obteniéndose un aceite amarillo. Rendimiento: 88,5 mg (26%). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (td, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 2H), 7,08 – 7,01 (m, 4H), 4,39 – 4,33 (m, 2H), 3,54 – 3,22 (m, 2H), 3,07 – 2,84 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 5H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,73 – 1,50 (m, 3H).**^{13}C-RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,2, 159,7 (d, *J* = 256,4 Hz), 156,3 (d, *J* = 4,8 Hz), 146,5, 137,8, 132,4, 131,7 (d, *J* = 8,4 Hz), 129,1 (d, *J* = 1,8 Hz), 128,4, 128,4, 124,3 (d, *J* = 3,7 Hz), 116,8 (d, *J* = 21,4 Hz), 115,6 (d, *J* = 10,9 Hz), 54,4, 53,7, 53,1, 42,0, 41,3, 27,0, 22,6, 10,2. **HRMS** (ESI) calcd ($C_{24}H_{25}ClFN_3O_2$): 441,1619, hallado $[M+H]^+$: 442,1676.

Ejemplo 2: Procedimiento general de síntesis de derivados de piperidin-3-carboxilato de etilo *N*-sustituido (compuestos 6 a 9):

Se disuelve el piperidin-3-carboxilato de etilo (1 equiv) correspondiente en 5 mL de acetonitrilo, añadiéndose K_2CO_3 (1,2 equiv) y el derivado de oxazol (1 equiv). La mezcla de reacción se calienta bajo irradiación microondas 75 min a 95ºC. Transcurrido este tiempo, se lleva a cabo una extracción con acetato de etilo 3x15mL. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía empleando una mezcla de Hexano:AcOEt como eluyentes.

(*R*)-1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo (6)

Reactivos: (*R*)-piperidin-3-carboxilato de etilo (0,398 mg, 2,59 mmol), acetonitrilo (5 mL), carbonato potásico (429 mg, 3,11 mmol), 4-(clorometil)-5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol (600 mg, 2,71 mmol). Purificación: columna cromatográfica, empleando una mezcla de Hexano:AcOEt (9:1) como eluyentes, obteniéndose un aceite amarillo. Rendimiento:

492 mg (56%). **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,88 (m, 2H), 1,79 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,35 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174,3, 159,7, 146,2, 138,4, 132,3, 130,7, 128,6, 127,6, 126,7, 123,2, 60,3, 55,3, 53,9, 53,5, 41,8, 27,0, 24,5, 21,4, 14,2, 10,5.

1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo (7)

Reactivos: piperidin-3-carboxilato de etilo (0,313 mL, 2,04 mmol), acetonitrilo (5 mL), carbonato potásico (337 mg, 2,45 mmol), 4-(clorometil)-5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol (450 mg, 2,04 mmol). Purificación: columna cromatográfica, empleando una mezcla de Hexano:AcOEt (9:1) como eluyentes, obteniéndose un aceite amarillo. Rendimiento: 535 mg (76,5%). **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,49 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,13 – 3,00 (m, 1H), 2,85 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,69 – 2,52 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,04 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,79 – 1,50 (m, 2H), 1,51 – 1,30 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **^{13}C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174,3, 159,6, 146,0, 138,3, 132,4, 130,6, 128,5, 127,6, 126,7, 123,1, 60,2, 55,3, 53,9, 53,4, 41,8, 27,0, 24,4, 21,3, 14,2, 10,4. **HRMS** (ESI) calcd ($C_{24}H_{25}ClFN_3O_2$): 343,20162, hallado $[M+H]^+$: 343,20165

(*R*)-1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo (8)

Reactivos: (*R*)-piperidin-3-carboxilato de etilo (0,221 mL, 1,44 mmol), acetonitrilo (5 mL), carbonato potásico (165,5 mg, 1,78 mmol), 4-(clorometil)-5-metIl-2-feniloxazol (300 mg, 1,44 mmol). Purificación: columna cromatográfica, empleando una mezcla de Hexano:AcOEt (9:1) como eluyentes, obteniéndose un aceite amarillo. Rendimiento: 348,5 mg (73,8%). **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 – 7,86 (m, 2H), 7,41 – 7,25 (m, 3H), 4,03 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,62 – 2,46 (m, 1H), 2,36 (s, 3H) 2,12 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,03 – 1,75 (m, 2H), 1,73 – 1,44 (m, 2H), 1,44 – 1,24 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174,3, 159,5, 146,2, 132,6, 129,8, 128,6, 127,8, 126,1, 60,3, 55,4, 54,0, 53,5, 41,9, 27,1, 24,5, 14,3, 10,5.

1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo (9)

Reactivos: piperidin-3-carboxilato de etilo (0,296 mL, 1,92 mmol), acetonitrilo (5 mL), carbonato potásico (317 mg, 2,30 mmol), 4-(clorometil)-5-metIl-2-feniloxazol (400 mg,

1,92 mmol). Purificación: columna cromatográfica, empleando una mezcla de Hexano:AcOEt (9:1) como eluyentes, obteniéndose un aceite amarillo. Rendimiento: 543 mg (86%). **^{1}H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 – 7,85 (m, H12, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 3H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,51 (tt, *J* = 10,6, 3,8 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,02 – 1,78 (m, 2H), 1,68 – 1,42 (m, 2H), 1,40-1,23 (m, 1H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174,0, 159,2, 145,9, 132,4, 129,6, 128,4, 127,5, 125,9, 60,0, 55,2, 53,7, 53,3, 41,6, 26,8, 24,3, 14,0, 10,2.

Ejemplo 3: Medida de la inhibición de PDE8A

La medida de la inhibición de la PDE8A se llevó a cabo utilizando un kit comercial de medida de actividad fosfodiesterasa.

Los compuestos de la presente invención (ejemplos 1 y 2) fueron evaluados. Para ello, dichos compuestos se incubaron (en un rango de concentraciones de 0,1 nM a 100 μM) en presencia de 0,02 U/pocillo de PDE8A y 0,05 μCi de [^{3}H] cAMP, durante 20 min a 30ºC en el buffer de ensayo suministrado con el kit (volumen total por pocillo = 100 μL). Transcurrido este tiempo se añadieron 50 μL de una suspensión de 20 mg/mL de microesferas de SPA de silicato de vidrio y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se dejó reposar la placa durante 20 min y se detectó la radiactividad en un detector de centelleo. En todos los ensayos se incluyeron dos puntos en ausencia de PDE8A (blanco/control negativo) y dos puntos con PDE8A en ausencia de inhibidores (control positivo).

Análisis de los datos: Todos los compuestos se evaluaron inicialmente a la concentración de 10 μM y se calculó el porcentaje de inhibición de la PDE8A de acuerdo con la siguiente fórmula:

% inhibición = ((cpm control – cpm muestra) x 100)/(cpm control – cpm blanco)

Para aquellos compuestos con valores de % de inhibición superiores al 45% se calculó su potencia inhibitoria (CI_{50}) construyendo una curva concentración-respuesta, siguiendo el protocolo explicado anteriormente (concentración del compuesto analizado de 0,1 nM a 100 μM). Los datos se ajustaron con un software utilizando un ajuste no lineal.

Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 1:

Tabla 1. Concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) de la enzima PDE8A de los compuestos

sintetizados (1-9)

Compuesto	CI_{50} (µM)
1	0,06
2	0,008
3	0,07
4	0,03
5	0,07
6	3,67
7	3,30
8	3,72
9	4,49

Ejemplo 4: Predicción del paso de barrera hematoencefálica

Un requisito imprescindible que deben cumplir los fármacos destinados al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas es la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) ya que, en caso contrario, no podrían actuar sobre la diana de interés. Por tanto, para los compuestos no permeables o situados en la zona de incertidumbre, podría ser necesario que fueran vehiculizados adecuadamente un su formulación farmacéutica mediante métodos conocidos por un experto en la materia como por ejemplo mediante encapsulación. Esta capacidad puede predecirse *in vitro* utilizando un método conocido con las siglas PAMPA (*Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*) descrito por Di y colaboradores (Di, L.; Kerns, E. H.; Fan, K.; McConnell, O. J.; Carter, G. T. *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38 (3), 223-232) y que posteriormente ha sido puesto a punto en nuestro grupo de investigación. Dicho método permite predecir la permeabilidad efectiva a través de membranas artificiales mediante un proceso de difusión pasiva.

En primer lugar, es preciso validar el método, para lo cual se utilizan 10 compuestos comerciales (se especifican a continuación), cuya capacidad de penetración en el sistema nervioso central (SNC) es conocida, obteniéndose en este caso una buena correlación lineal entre los valores de permeabilidad (*Pe*) experimentales y los descritos. La recta de correlación obtenida siguiendo el patrón descrito en la bibliografía permite establecer los límites para predecir si un compuesto puede atravesar o no la barrera hematoencefálica. Así, se considera que un compuesto es permeable a la BHE (SNC+) si presenta una permeabilidad > $4{,}48 \times 10^{-6}$ $cm \cdot s^{-1}$.

Para el procedimiento, se tomaron entre 3-5 mg de cafeína, desipramina, enoxacino, hidrocortisona, ofloxacino, piroxicam y testosterona, 12 mg de promazina y 25 mg de atenolol y verapamilo, y se disolvieron en EtOH (1000 µL). Se tomaron 100 µL de estas disoluciones y se añadieron EtOH (1400 µL) y tampón fosfato (PBS) pH = 7,4 (3500 µL) con el fin de alcanzar una concentración final de EtOH del 30% v/v en disolución. Por último, se filtraron las disoluciones.

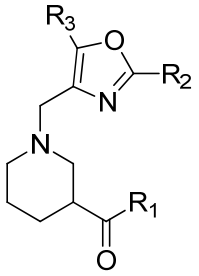
Por otro lado, se añadió una disolución de PBS/EtOH (70:30) a cada pocillo de la placa aceptora (180 µL). La placa donadora fue impregnada con una disolución de lípido de cerebro porcino (4 µL) disuelto en dodecano (20 $mg \cdot mL^{-1}$). Una vez transcurridos 5 min, se añadió disolución de cada compuesto sobre esta placa (180 µL).

De los compuestos 1 a 9 evaluados, se tomaron entre 1-2 mg y se disolvieron en EtOH (1500 µL) y tampón fosfato (PBS) pH = 7,4 (3500 µL), se filtraron y se añadieron a la placa donadora. Con estas disoluciones, se determinan las longitudes de onda a las cuales absorben los compuestos y se miden los niveles de absorbancia inicial a estas longitudes de onda empleando un lector de absorbancia de UV. Cada muestra fue analizada de dos a cinco longitudes de onda, en tres pocillos y en dos experimentos independientes.

A continuación, la placa donadora se depositó sobre la aceptora formando una especie de “sándwich” y se dejaron incubar durante 2 h y 30 min a 25 °C. De esta forma, los compuestos irán pasando de la placa donadora a la placa aceptora a través del lípido de cerebro porcino mediante difusión pasiva. Transcurrido ese tiempo, se retira cuidadosamente la placa donadora y se determinan la concentración y absorbancia final tanto de los compuestos comerciales como de los sintetizados. Los resultados obtenidos demostraron que los compuestos evaluados (1-3 y 6-9) son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o cualquiera de sus isómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables



(I)

donde

R_1 se selecciona de entre -(O)-alquilo C_1-C_3 y -NH-$(CH_2)_n$-R_1'; n es un valor de entre 0 y 2 y R_1' es un arilo opcionalmente sustituido por un -(O)-alquilo C_1-C_3, por un halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo, o por un alquilo C_1-C_3,

R_2 es un arilo opcionalmente sustituido por un alquilo C_1-C_3 o por un halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo,

R_3 es un alquilo C_1-C_3,

con la condición de que cuando R_1 es –NH-$(CH_2)_n$-R_1', el compuesto es el isómero R,

para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas mediadas por la enzima PDE8A.

2. Compuesto para su uso según reivindicación 1, donde R_1 es -NH-$(CH_2)_n$-R_1' y n es un valor de entre 1 y 2.

3. Compuesto para su uso según reivindicación 2, donde R_1 es -NH-$(CH_2)_n$-R_1' y n es 1.

4. Compuesto para su uso según reivindicación 3, donde R_1' es un fenilo opcionalmente sustituido por un -(O)-alquilo C_1-C_3 o por un halógeno seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

5. Compuesto para su uso según reivindicación 4, donde R_1' es fenilo no sustituido.

6. Compuesto para su uso según reivindicación 4, donde R_1' es un *meta*- o *para*-metoxifenilo.

7. Compuesto para su uso según reivindicación 4, donde R_1' es un *meta*- o *para*-clorofenilo.

8. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R_2 es un *orto*-fluorofenilo.

9. Compuesto para su uso, según reivindicaciones 1-7, donde R_2 es un *meta*-metilfenilo.

10. Compuesto para su uso según reivindicación 1, donde R_1 es -(O)-alquilo C_1-C_3.

11. Compuesto para su uso según reivindicación 10, donde R_1 es -O-etilo.

12. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11, donde R_2 es un fenilo sustituido por alquilo C_1-C_3.

13. Compuesto para su uso según reivindicación 12, donde R_2 es un *meta*-metilfenilo.

14. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11, donde R_2 es un fenilo no sustituido.

15. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R_3 es metilo.

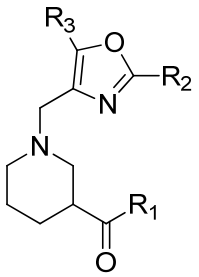
16. Compuesto para su uso según reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (I) es seleccionado de la lista que comprende:

- (*R*)-*N*-bencil-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (R)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)-*N*-(3-metoxibencil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(3-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(4-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;

- (*R*)-1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo y
- 1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo.

17. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las enfermedades neurodegenerativas y/o neurológicas mediadas por la enzima PDE8A son seleccionadas del grupo que comprende Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, isquemia cerebral, parkinsonismos post-encefalítico, distonías, síndrome de Tourette, patologías de movimientos límbicos periódicos, síndrome de piernas inquietas, epilepsia o combinaciones de las mismas.

18. Compuesto de fórmula (II) o cualquiera de sus isómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables:



(II)

donde

R_1 es -(O)-alquilo C_1-C_3,

R_2 es un arilo opcionalmente sustituido por un alquilo C_1-C_3

R_3 es un alquilo C_1-C_3,

para su uso como medicamento.

19. Compuesto para su uso según reivindicación 18, donde R_1 es -O-etilo.

20. Compuesto para su uso según reivindicación 18 o 19, donde R_3 es un metilo.

21. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, donde R_2 es un fenilo no sustituido.

22. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 donde R_2 es un fenilo sustituido por un alquilo C_1-C_3.

23. Compuesto para su uso según reivindicación 22, donde R_2 es *meta*-metilfenilo.

24. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, donde el compuesto de fórmula (II) es una mezcla racémica.

25. Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, donde el compuesto de fórmula (II) es el isómero R.

26. Compuesto para su uso según reivindicación 18 donde el compuesto de fórmula (II) es seleccionado de la lista que comprende:

- (*R*)-1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- (*R*)-1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo y
- 1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo.

27. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) o cualquiera de sus isómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables según se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

28. Compuesto de fórmula (I) según se ha definido en la reivindicación 1 seleccionado de la lista que comprende:

- (*R*)-*N*-bencil-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (R)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)-*N*-(3-metoxibencil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(3-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(4-clorobencil)-1-((2-(2-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxamida;
- (*R*)-1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- 1-((5-metil-2-(*m*-tolil)oxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo;
- (*R*)-1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo y
- 1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-3-carboxilato de etilo.