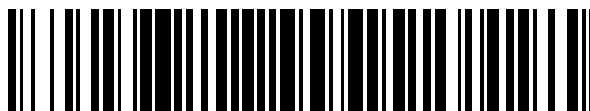


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 840**

51 Int. Cl.:
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 295/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 233/04 (2006.01)
C07D 295/135 (2006.01)
C07D 295/215 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04734301 .7**
96 Fecha de presentación: **21.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1663996**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Derivados de (tio)carbamoil-ciclohexano como antagonistas de receptores de D₃/D₂**

30 Prioridad:
04.08.2003 HU 0302451

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2012

73 Titular/es:
RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)
GYÖMRÖI ÚT 19-21
1103 BUDAPEST, HU

72 Inventor/es:
AGÁINE' CSONGOR, EVA;
GALAMBOS, JÁNOS;
NOGRADI, KATALIN;
VAGO, ISTVÁN;
GYERTYAN, ISTVÁN;
KISS, BÉLA;
LASZLOVSZKY, ISTVÁN;
LASZY, JUDIT y
SAGHY, KATALIN

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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 2 389 840 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de (tio)carbamoil-ciclohexano como antagonistas de receptores de D₃,D₂

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos ligandos que prefieren el subtipo de receptores de dopamina D₃ y D₂ de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, a los procedimientos para producir los mismos, a composiciones farmacológicas que contienen los mismos y a su uso en terapia y/o prevención de una afección que requiere la modulación de receptores de dopamina.

Descripción de la técnica anterior

10 Los derivados de ciclohexano se describen en la solicitud de patente WO 99/67206 útil en la terapia para el tratamiento de dolor.

No se ha declarado o incluso sugerido que los compuestos mencionados en las publicaciones anteriores tengan actividad sobre los receptores de dopamina D₃ y/o D₂.

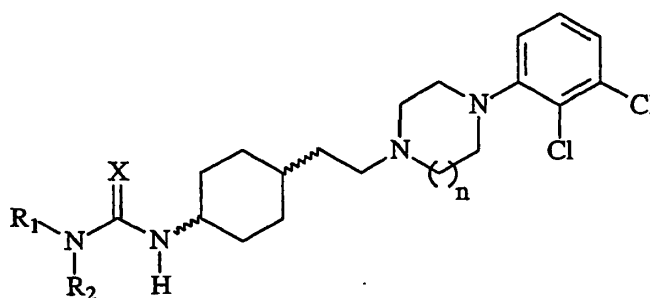
15 Los derivados de sulfonamida como agonistas de receptores de D₃ se desvelan en el documento WO 03/029233 A1. Una serie de agonistas de receptores de dopamina (DA) D₃ 4-bromo-1-metoxi-N-[2-(4-aril-1-piperazinil)etil]-2-naftalenocarboxamida se describe en Glase y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 6, n^o 12, 18 de junio de 1996, páginas 1361-1366).

Resumen de la invención

20 Sorprendentemente se encontró que, a diferencia de los compuestos estructuralmente análogos anteriormente mencionados conocidos, los nuevos derivados de fórmula (I) de la presente invención tienen afinidad alta o muy alta por receptores de dopamina D₃ y afinidad de moderada a alta por receptores de dopamina D₂ siempre en una combinación tal que la afinidad de D₃ sea 5 a 200 veces superior a la afinidad de D₂. Además, los compuestos tienen selectividad incluso mayor con respecto a otros receptores, tales como los receptores alfa-1. El antagonismo funcional de receptores duales (es decir, D₃ y D₂) acoplado a la proporción particular anteriormente mencionada es especialmente importante ya que permite la manifestación simultánea de los efectos beneficiosos de la modulación de tanto los receptores D₃ como D₂; sin embargo, *sin* la aparición de las desventajas conocidas de cada acción de receptor individual.

Este tipo de nuevas moléculas que pertenecen a la estructura de fórmula (I) se denominará adicionalmente en la presente solicitud "ligandos de D₃/D₂ con preferencia de D₃".

30 La invención se refiere a nuevos derivados de ciclohexano que tienen cadena lateral de (tio)carbamoilo de fórmula (I):



(I)

en la que

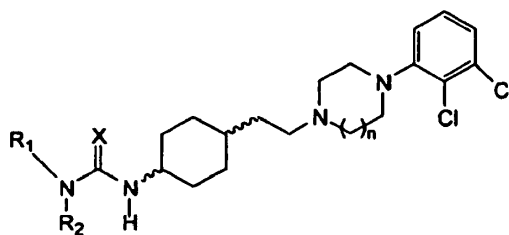
35 R₁ y R₂ representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, arilo, alqueno, cicloalquilo, aroilo, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;
X representa un átomo de oxígeno o de azufre;
n es un número entero o 1 a 2,

40 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, a los procedimientos para producir los mismos, a composiciones farmacológicas que contienen los mismos y a su uso en terapia y/o prevención de afecciones patológicas que requieren la modulación de receptores de dopamina tales como psicosis (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, etc.), toxicomanía (por ejemplo, alcohol, cocaína y cocaína, opioides, etc.), deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficits

5 cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, trastornos de la alimentación (por ejemplo, bulimia nerviosa, etc.), trastornos por déficit de atención, trastornos de hiperactividad en niños, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido neurolépticamente, discinesias tardías), ansiedad, disfunción sexual, trastornos del sueño, vómitos, agresión, autismo.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a nuevos derivados de ciclohexano que tienen cadena lateral de (tio)carbamoilo de fórmula (I):



(I)

10 en la que

R₁ y R₂ representan independientemente un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, aroilo, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente; X representa un átomo de oxígeno o de azufre; n es un número entero de 1 a 2,

15 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

Si R₁ y/o R₂ representan alquilo, el resto alquilo contiene 1 a 6 átomos de carbono con cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida con uno o más grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo, arilo, preferentemente fenilo o (alcoxi C₁₋₆-carbonil)-alquilo C₁₋₆.

20 R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente que puede ser anillo monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, que puede contener adicionalmente heteroátomos seleccionados de O, N, o S. El anillo heterocíclico es preferentemente anillo de pirrolidina, piperazina, piperidina o morfolina.

25 Si R₁ y/o R₂ representan arilo, el resto arilo está seleccionado de un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, tal como grupo fenilo, naftilo, fluorenonilo o antraquinonilo, preferentemente fenilo o naftilo. El resto arilo puede estar sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcanóilo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano. El arilo es como se define anteriormente.

Si R₁ y/o R₂ representan cicloalquilo, el resto cicloalquilo está seleccionado de un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, tal como ciclohexilo o adamantilo.

30 Si R₁ y/o R₂ representan aroilo, el resto arilo en su interior es como se define anteriormente, preferentemente fenilo.

La invención también se refiere a las sales de compuestos de fórmula (I) formadas con ácidos.

Pueden usarse ácidos tanto orgánicos como inorgánicos para la formación de sales de adición de ácido. Ácidos inorgánicos adecuados pueden ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Representativos de ácidos orgánicos monovalentes pueden ser, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, y diferentes ácidos butíricos, ácidos valéricos y ácidos cápricos. Representativos de ácidos orgánicos bivalentes pueden ser, por ejemplo, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido succínico. También pueden usarse otros ácidos orgánicos tales como hidroxiaácidos, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, o ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo, ácido benzoico o ácido salicílico, además de ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Un grupo especialmente valioso de las sales de adición de ácido es en el que el propio componente ácido es fisiológicamente aceptable y no tiene efecto terapéutico en la dosis aplicada o no tiene influencia desfavorable sobre el efecto del principio activo. Estas sales de adición de ácido son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. El motivo por el que las sales de adición de ácido, que no pertenecen a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, pertenecen a la presente invención es que, dado el caso, pueden ser ventajosas en la purificación y aislamiento de los compuestos deseados.

Los solvatos y/o hidratos de compuestos de fórmula (I) también están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) existen en forma de isómeros *cis* y *trans* con respecto a la configuración del anillo de ciclohexano. Estos y sus mezclas están asimismo dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la invención están preferentemente en configuración *trans*.

- 5 Ciertos compuestos de fórmula (I) cuando el compuesto contiene el grupo alqueno C_{2-7} pueden existir en forma de isómeros *cis* y/o *trans*. Éstos están asimismo dentro del alcance de la presente invención, que incluyen todos de tales isómeros y las mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) también pueden existir como estereoisómeros y diaestereómeros. Éstos y las mezclas de los mismos están asimismo dentro del alcance de la presente invención.

- 10 Como la invención también se refiere a las sales de compuestos de fórmula (I) formadas con ácidos, especialmente las sales formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables, el significado del compuesto de fórmula (I) es tanto la base libre como la sal, aunque no se citen por separado.

Los compuestos de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que

- 15 R_1 y R_2 representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} con cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida con uno o más grupos alcoxi C_{1-6} -carbonilo, arilo o (alcoxi C_{1-6} -carbonil)-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido que puede contener adicionalmente heteroátomos seleccionados de O, N o S, o

- 20 alqueno C_{2-7} con 1 a 3 dobles enlaces, o

un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , trifluoroalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alcanóilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano, o

un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o grupo aroilo;

X representa un átomo de oxígeno o de azufre;

- 25 n es un número entero de 1 a 2,

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

Compuestos particularmente preferidos de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que

- 30 R_1 y R_2 representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} con cadena lineal o ramificada y opcionalmente sustituida con uno o más grupos alcoxi C_{1-6} -carbonilo, fenilo o (alcoxi C_{1-6} -carbonil)-alquilo C_{1-6} , o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo monocíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o hidroxilo, que puede contener adicionalmente heteroátomos seleccionados de O o N, o

- 35 alqueno C_{2-7} con 1 doble enlace, o

grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-6} , trifluoro-alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alcanóilo C_{1-6} , arilo, alquiltio C_{1-6} , halógeno o ciano, o

grupo ciclohexilo o adamantilo, o

grupo benzoilo;

- 40 X representa un átomo de oxígeno o de azufre;

n es un número entero de 1 a 2,

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

Los compuestos más destacados de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) en la que

- 45 R_1 y R_2 representan independientemente

hidrógeno, o

alquilo C_{1-6} con cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida con alcoxi C_{1-6} -carbonilo o fenilo, o R_1 y R_2 forman con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo de pirrolidina, piperazina, piperidina o morfolina opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o hidroxilo;

- 50 alilo;

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-8} , ciano o alcanóilo C_{1-6} ;

ciclohexilo;

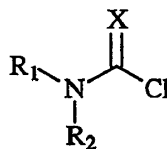
X representa oxígeno o azufre;

n es 1,

- 55 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos. La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I) como principio activo. Otro objeto de la presente invención es la fabricación farmacéutica de medicamentos que contienen compuestos de fórmula (I), además de los procedimientos de tratamiento y/o prevención con estos compuestos, que significa administrar a un mamífero que va a tratarse - que incluye ser humano - una cantidad eficaz/cantidades eficaces de compuestos de fórmula (I) de la presente invención como tales
- 60

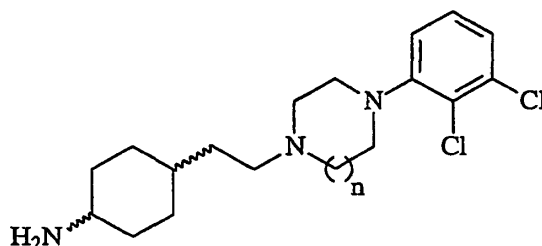
o como medicamento.

La presente invención también proporciona un procedimiento (procedimiento A) para preparar compuestos de fórmula (I) formando un enlace amida entre un cloruro de (tio)carbamoilo de fórmula (II):



(II)

5 en la que R_1 , R_2 y X es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I); y una amina de fórmula (III):



(III)

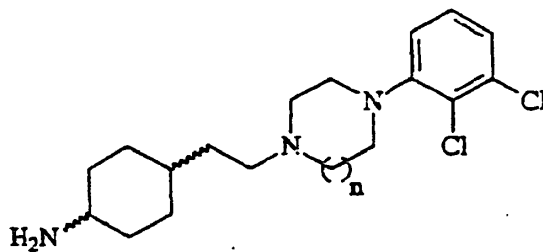
en la que el significado de n es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I), o derivados de los mismos.

La formación de enlaces amida puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos, preferentemente suspendiendo o disolviendo la amina (III) apropiada o una sal de la misma en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o hidrocarburos clorados o hidrocarburos) y haciéndola reaccionar con el cloruro de (tio)carbamoilo (II) apropiado en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina). La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente entre -10°C y 50°C . Las reacciones son seguidas por cromatografía en capa fina. El tiempo de reacción necesario es aproximadamente 6-60 h. El tratamiento de la mezcla de reacción puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos. Los productos pueden purificarse, por ejemplo, por cristalización o por cromatografía en columna.

Otro procedimiento (procedimiento B) para preparar los compuestos de fórmula (I) formando un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):



20 en la que el significado de R_1 y X es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



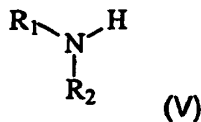
(III)

en la que el significado de n es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I), o derivados de los mismos.

La formación de enlaces amida puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos, preferentemente suspendiendo o disolviendo la amina (III) apropiada o una sal de la misma en un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida o hidrocarburos clorados o hidrocarburos) y haciéndola reaccionar con los iso(tio)cianatos (IV) apropiados, si fuera necesario, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina). La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente entre 5°C y 50°C . Las reacciones son seguidas por cromatografía en capa fina. El tiempo de reacción necesario es aproximadamente 6-10 h. El tratamiento de la mezcla de reacción puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos. Los productos pueden purificarse, por ejemplo, por cristalización o por cromatografía en columna.

El procedimiento B también puede llevarse a cabo usando síntesis en paralelo automatizada.

Otro procedimiento (procedimiento C) para preparar compuestos de fórmula (I) es transformar *in situ* una amina de fórmula (III) con derivado de iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):



5 en la que R_1 y R_2 son como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I), o derivados de los mismos.

La anterior reacción puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos. La transformación de la amina (III) en derivado de iso(tio)cianato puede llevarse a cabo *in situ* en un disolvente aprótico (por ejemplo, tetrahidrofurano, hidrocarburos clorados) por el uso de un derivado de ácido (tio)carbónico apropiado (por ejemplo, fosgeno, trifosgeno, tiofosgeno) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), ventajosamente entre -5°C y temperatura ambiente. A la disolución o suspensión así obtenida se añade una amina apropiada de fórmula (V), en la que R_1 y R_2 son como se han descrito anteriormente, en forma de base o sal formada con ácido orgánico o inorgánico. El tiempo de reacción necesario es entre 2-24 horas. El tratamiento final de la mezcla de reacción puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos. Los productos pueden purificarse, por ejemplo, por cristalización o por cromatografía en columna.

15 Las (tio)ureas obtenidas de fórmula (I) pueden transformarse en las sales de los mismos con ácidos y/o liberarse las (tio)ureas de fórmula (I) de las sales de adición de ácido obtenidas mediante tratamiento con una base, y/o los isómeros *cis* y/o *trans* y/o los estereoisómeros y/o diaestereómeros pueden separarse y/o pueden transformarse en hidratos y/o solvatos de los mismos.

20 Los cloruros de (tio)carbamoilo de fórmula (II) e iso(tio)cianatos de fórmula (IV) y las aminas de fórmula (V), en la que R_1 , R_2 y X son como se definen anteriormente, están tanto comercialmente disponibles como pueden sintetizarse por diferentes procedimientos conocidos.

La síntesis de la amina de fórmula (III) en la que $n=1$ se describe, por ejemplo, en el documento WO 03/029233 o en Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 7; 18; 1997; 2403-2408.

25 Las aminas de fórmula (III) en la que $n=2$ son nuevos compuestos y también están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Las nuevas aminas de fórmula (III) en la que $n=2$ se sintetizan por procedimientos convencionales conocidos mencionados anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse por síntesis en paralelo automatizada.

30 La separación de isómeros *cis* y *trans* tanto de compuestos de fórmula (I) como de fórmula (III) o los derivados protegidos del último se lleva a cabo por procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización, o los isómeros *cis* y *trans* de fórmula (I) pueden prepararse a partir del precursor *cis* o *trans* puro.

35 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, a diferencia de los antipsicóticos conocidos, presentan alta afinidad por receptores de dopamina D_3 , menos actividad hacia receptores de D_2 y mucha menos afinidad por receptores adrenérgicos $\alpha-1$, y se espera que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad y/o la prevención de los mismos en los que los receptores de dopamina D_3 y/o D_2 participan en la patología de la enfermedad y, por tanto, se requiere su modulación.

40 La disfunción del sistema de neurotransmisores dopaminérgicos participa en la patología de varios trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos tales como esquizofrenia, toxicomanía y enfermedad de Parkinson, respectivamente. El efecto de la dopamina está mediado por al menos cinco receptores de dopamina distintos que pertenecen a las familias D_1 - (D_1 , D_5) o D_2 - (D_2 , D_3 , D_4). Se ha mostrado que los receptores de D_3 tienen distribución característica en los sistemas dopaminérgicos cerebrales. Concretamente, se encontraron altas densidades en ciertas estructuras límbicas tales como el núcleo acúmbulo y las islas de Calleja. Por tanto, la elección como diana preferencial de los receptores de D_3 puede ser un enfoque prometedor para la modulación más selectiva de funciones dopaminérgicas y, por consiguiente, para la intervención terapéutica satisfactoria en varias anomalías, tales como esquizofrenia, disfunciones emocionales o cognitivas y adicción (Sokoloff, P. y col.: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J.C. y col.: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231), adicción (Pilla, C. y col.: Nature 1999, 400, 371) y enfermedad de Parkinson (Levant, B. y col.: CNS Drugs 1999, 12, 391) o dolor (Levant, B. y col.: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

50 Los receptores de dopamina D_2 se distribuyen ampliamente en el cerebro y se sabe que participan en numerosas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas de D_2 son fármacos ampliamente usados como, por ejemplo, antipsicóticos. Sin embargo, también es muy conocido que el antagonismo masivo de los receptores de D_2

conduzca a efectos secundarios no deseados tales como síntomas motores extrapiramidales, sedación psicomotora o trastornos cognitivos. Estos efectos secundarios restringen gravemente la utilización terapéutica de compuestos antagonistas de D₂ (Wong A.H.C. y col.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27, 269).

5 La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos que tienen afinidad alta (inferior a 10 nM) o muy alta (inferior a 1 nM) por receptores de dopamina D₃ y - simultáneamente - tienen afinidad moderada (entre 50 y 200 nM) a alta (entre 1 y 10 nM) por receptores de D₂, siempre que en tal combinación la afinidad por D₃ sea 5 a 200 veces superior a la afinidad por D₂.

10 En otro aspecto de la presente invención se proporcionan los compuestos de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos para su uso en un procedimiento para tratar afecciones que requieren modulación preferencial de receptores de dopamina D₃ y/o D₂, por ejemplo, psicosis (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos), deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficit cognitivo de leve a moderado, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discínéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido neurolépticamente, discinesia tardía, trastornos de la alimentación (por ejemplo, bulimia nerviosa), trastornos por déficit de atención, trastornos de hiperactividad en niños, depresión, ansiedad, disfunción sexual, trastornos del sueño, vómitos, agresión, autismo y toxicomanía, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

20 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que requieren la modulación de receptores de dopamina, especialmente la de receptores de dopamina D₃ y/o D₂.

25 Un uso preferido para antagonistas de D₃/D₂ con preferencia de D₃ según la presente invención es en el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discínéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido neurolépticamente, depresión, ansiedad, toxicomanía (por ejemplo, abuso de cocaína).

30 La combinación particular de las dos acciones de receptores descritas anteriormente permite la manifestación simultánea de las acciones beneficiosas de tanto el antagonismo de D₃ (por ejemplo, efecto potenciador cognitivo, inhibición de síntomas motores extrapiramidales, acción inhibitoria sobre la toxicomanía) como del antagonismo de D₂ (por ejemplo, efecto antipsicótico). Además, la misma combinación produce sorprendentemente la compensación de las características desventajosas del antagonismo de D₂ (por ejemplo, síntomas extrapiramidales, sedación psicomotora, alteraciones cognitivas).

35 Para su uso en medicina, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos se administran normalmente como una composición farmacéutica convencional. Por tanto, la presente invención proporciona en otro aspecto composiciones farmacéuticas que comprenden un nuevo compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos y vehículos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos pueden administrarse por cualquier procedimiento conveniente, por ejemplo, por administración oral, parental, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas adaptadas en consecuencia.

45 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar.

50 Una formulación líquida de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos generalmente consiste en una suspensión o disolución del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en un vehículo(s) líquido(s) adecuado(s), por ejemplo, un disolvente acuoso, tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, aromatizante o agente colorante.

55 Una composición en la forma sólida de un comprimido puede prepararse usando cualquier vehículo farmacéutico adecuado usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa, etc.

Una composición en la forma sólida de una cápsula puede prepararse usando procedimientos de encapsulación rutinarios. Por ejemplo, pueden prepararse pellas que contienen el principio activo usando vehículos convencionales y luego cargarse en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, una dispersión o suspensión puede prepararse usando cualquier vehículo farmacéutico adecuado, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y la dispersión o suspensión cargarse luego en una cápsula de gelatina blanda.

Composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión del compuesto de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la disolución puede liofilizarse y luego reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones de la presente invención para administración nasal que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol de la presente invención normalmente comprenden una disolución o suspensión fina del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y se presentan normalmente en una cantidad única o cantidades de multidosis en forma estéril en un recipiente cerrado, que puede tomar la forma de un cartucho o recarga para su uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente cerrado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula de dosificación que está previsto para ser desechado una vez se ha agotado el contenido del recipiente. Si la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido o un propulsor orgánico, tal como un hidrocloreofluorocarburo. La forma de dosificación de aerosol también puede tomar la forma de un atomizador de bomba. Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos adecuados para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas, en las que el principio activo se formula con un vehículo, tal como azúcar y goma arábica, tragacanto, o gelatina y glicerina, etc.

Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional, tal como manteca de cacao.

Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos están preferentemente en la forma de dosis unitaria, tal como comprimido, cápsula o ampolla.

Cada unidad de dosificación de la presente invención para administración por vía oral contiene preferentemente de 1 a 250 mg de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos calculados como una base libre.

Cada unidad de dosificación de la presente invención para administración parenteral contiene preferentemente de 0,1 a 2 mg de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos calculados como una base libre.

Los compuestos fisiológicamente aceptables de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos pueden administrarse normalmente en un pauta de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral entre 1 mg y 500 mg, preferentemente entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo, entre 10 mg y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, preferentemente entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo, entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos calculada como la base libre. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse 1 a 4 veces por día. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse adecuadamente durante un periodo de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más.

Procedimientos de prueba biológicos

Ensayos de unión a receptor

1. Unión a receptor de D₃

5 Los ensayos de unión se llevaron a cabo en receptores de D₃ recombinante de rata (expresados en células Sf9) según las instrucciones del proveedor (Packard BioScience, nº de cat. de BioSignal Packard Inc. 6110139, hoja de datos técnicos) usando [³H]-espiperona (0,85 nM) como ligando y haloperidol (10 µM) para la determinación de la unión no específica.

2. Unión a receptor de D₂

10 El ensayo de unión a receptor de D₂ se llevó a cabo como se describe por Creese y col. (European Journal of Pharmacology 60:55-66, 1979) en preparación de membrana estriada de cerebro de rata usando [³H]-espiperona (0,6 nM) como ligando. La unión no específica se determinó en presencia de (+)-butaclamol 1 µM.

3. Unión a receptor alfa-1

15 El estudio de unión al receptor alfa-1 se realizó según el procedimiento descrito por Greengrass y Bremmer (European Journal of Pharmacology 55:323-326, 1979) en preparación de membrana cortical de cerebro de rata usando [³H]-prasosina (0,5 nM) como ligando. La unión no específica se determinó en presencia de fentolamina 10 µM.

Los datos de unión a receptor de D₃ y D₂ y alfa-1 de compuestos seleccionados de la invención se enumeran en la tabla en el presente documento dada a continuación.

Compuesto	Cl ₅₀ de D ₃ (nM)	Cl ₅₀ de D ₂ (nM)	Cl ₅₀ de alfa-1 (nM)
1	+++	++	>200
2	++++	+	>200
4	++++	++	>200
5	++++	++	>200
6	++++	++	>200
7	+++	++	>200
8	++++	++	>200
9	++++	+++	>200
11	++++	++	>200
12	++++	++	>200
15	++++	++	>200
20	+++	++	>200
22	++++	++	>200
23	++++	++	>200
24	++++	++	>200
29	+++	++	>200
33	++++	++	>200
35	++++	++	>200
36	++++	++	>200
38	++++	++	>200
39	++++	++	>200

(continuación)

Compuesto	Cl ₅₀ de D ₃ (nM)	Cl ₅₀ de D ₂ (nM)	Cl ₅₀ de alfa-1 (nM)
40	++++	+	>200
41	++++	+	>200
42	++++	++	>200
Haloperidol	+	++	+++
Aripiprazol	+++	+++	>200
Risperidona	++	++	+++
Olanzapina	+	+	++
+: Cl ₅₀ es entre 50 y 200 nM ++: Cl ₅₀ es entre 10 y 50 nM +++: Cl ₅₀ es entre 1 y 10 nM ++++: Cl ₅₀ es inferior a 1 nM >200: el valor de Cl ₅₀ es superior a 200 nM			

5 Los efectos secundarios más destacados de compuestos antipsicóticos de la primera generación (por ejemplo, clorpromazina y haloperidol) son los síntomas extrapiramidales tales como pseudoparkinsonismo y discinesia tardía y la hipotensión ortostática. Los dos primeros son el resultado del bloqueo masivo de receptores de D₂ en los ganglios basales, mientras que el último es la consecuencia del antagonismo de receptores alfa-1.

10 Los compuestos en la tabla anterior son ligandos altamente o muy altamente potentes en receptores de D₃ (los valores de Cl₅₀ son inferiores a 1 nM o entre 1 y 10 nM, respectivamente) y ligandos moderadamente a altamente potentes en receptores de dopamina D₂ que muestran selectividad de 5 a 200 veces (selectividad: Cl₅₀ para D₂ dividida entre Cl₅₀ para D₃) con respecto a receptores de D₂. Sin embargo, el acoplamiento de la alta o muy alta afinidad por D₃ con la afinidad de moderada a alta por D₂ en esta proporción particular permite preservar las beneficiosas acciones (por ejemplo, antipsicóticas) de un antagonista de D₂ mientras que - al mismo tiempo - se impide (por el antagonismo de D₃) la aparición de las desventajosas consecuencias del bloqueo masivo de receptores de D₂ como síntomas extrapiramidales o alteraciones cognitivas. Por tanto, se anticipa que no se producirán efectos adversos o se producirán efectos adversos enormemente disminuidos relacionados con los receptores de D₂ en la evolución de la aplicación terapéutica de compuestos de la presente invención. Además, los compuestos tienen afinidad muy baja o prácticamente no tienen afinidad por receptores alfa-1 adrenérgicos (Cl₅₀ superior a 200 nM para cada compuesto) y, por tanto, tienen selectividad por D₃/alfa-1 extremadamente alta (que oscila de varios cientos de veces a varios miles de veces). A partir de la afinidad muy baja o la falta de afinidad de los compuestos por receptores alfa-1 adrenérgicos se anticipa la falta de efectos secundarios cardiovasculares (por ejemplo, hipotensión ortostática).

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes.

La estructura de todos los productos intermedios y productos finales se aclararon por IR, RMN y espectroscopía de RM.

Ejemplo 1

25 1-(2,3-Diclorofenil)-[1,4]diazepina (material de partida)

30 Se disolvieron 2,25 g (10 mmoles) de 1-bromo-2,3-dicloro-benceno en tolueno seco (50 ml), se añadieron 2,3 (11 mmoles) de éster terc-butílico de ácido [1,4]diazepin-1-carboxílico, seguido de 0,2 g de BINAP (2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo), 85 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y 1,2 g (12 mmoles) de terc-butóxido de sodio. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante ocho horas y se filtró. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía y se desprotegió a 10°C usando 20 ml de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico gaseoso, el precipitado se filtró dando 2,1 g (rendimiento: 75%) de sal de clorhidrato del compuesto del título, fusión a 182-3°C.

Ejemplo 2**Éster terc-butílico de ácido *trans*-N-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-hexahidro-[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-carbámico** (producto intermedio)

5 Se disolvieron 0,7 g (2,5 mmoles) de clorhidrato de 1-(2,3-diclorofenil)-[1,4]diazepina y 0,6 g (2,5 mmoles) de *trans*-2-{1-[4-(N-terc-butiloxycarbonil)amino]ciclohexil}-acetaldehído en dicloroetano (35 ml), se añadieron 0,35 ml (2,5 mmoles) de trietilamina, luego se añadieron 0,79 g (3,7 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, luego se añadió 20% de disolución de carbonato de potasio en agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a sequedad a vacío. El precipitado se recrystalizó en acetonitrilo dando el compuesto del título 1,0 g (rendimiento: 85,8 %), p.f.: 95-8°C.

10 Ejemplo 3***Trans*-4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-hexahidro-[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexilamina** (producto intermedio)

15 Se desprotegeron 0,93 g (2,1 mmoles) de éster terc-butílico de ácido *trans*-N-{4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-hexahidro-[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-carbámico a 10°C usando 15 ml de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico gaseoso, después de 4 horas el precipitado se filtró dando 0,91 g (rendimiento: 98 %) de la sal de diclorhidrato del compuesto del título, fusión a 260-6°C.

Procedimiento A***Trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea** (compuesto 1)

20 Se suspendieron 1,39 g (3 mmoles) de triclorhidrato de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-amina en diclorometano (100 ml), se añadió trietilamina (2,1 ml, 15 mmoles), seguido de 0,30 ml (3,3 mmoles) de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo. La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, se filtró. El filtrado se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó y se evaporó a vacío. La recrystalización en metanol dio el compuesto del título (0,83 g, 65 %), fusión a 212-4°C.

Procedimiento B***Trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea** (compuesto 2)

25 Se disolvieron 0,56 g (1,2 mmoles) de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-amina en diclorometano seco (20 ml), se añadió isocianato de etilo (0,1 ml, 1,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se agitó con agua, el precipitado se filtró, dando el compuesto del título (0,33 g, 65 %). Punto de fusión: 235-8°C.

Procedimiento C

30 ***Trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea** (compuesto 1)

35 Se suspendieron 0,56 g (1,2 mmoles) de triclorhidrato de *trans*-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-amina en diclorometano seco (50 ml), se añadió trietilamina 0,77 ml, 6 mmoles) y se añadieron gota a gota 0,13 g (0,44 mmoles) de trifosgeno disuelto en diclorometano. Después de una hora agitación a temperatura ambiente se añadió clorhidrato de dimetilamina (0,49 g, 6 mmoles), seguido de trietilamina (0,84 ml, 6 mmoles) y la agitación continuó durante 20 horas. La mezcla se filtró, el filtrado se lavó con agua, se secó y se evaporó a vacío. La recrystalización del producto en metanol dio el compuesto del título (0,27 g, 52 %). Punto de fusión: 212-4°C.

Aplicando uno de los procedimientos anteriores se prepararon los siguientes compuestos:

40 *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metil-urea (compuesto 3), punto de fusión: 210-4°C;
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-propil-urea (compuesto 4), punto de fusión: 218-20°C;
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-isopropil-urea (compuesto 5), punto de fusión: 227-30°C;
45 *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea (compuesto 6), punto de fusión: 115-8°C;
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea (compuesto 7), punto de fusión: 168-72°C;
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-carboxamida (compuesto 8), punto de fusión: 201-3°C;
50 *trans*-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-carboxamida (compuesto 9);
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dietil-urea (compuesto 10), punto de fusión: 171-3°C;

- 5 *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-3-metil-urea (compuesto 11), punto de fusión: 195-8°C;
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metil-3-propil-urea (compuesto 12), punto de fusión: 137-9°C;
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea (compuesto 13), punto de fusión: 215-7°C;
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxamida (compuesto 14), punto de fusión: 293-6°C;
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-metil-piperazin-1-carboxamida (compuesto 15), punto de fusión: 166-8°C;
10 *trans*-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-morfolin-4-carboxamida (compuesto 16), punto de fusión: 201-3°C;
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-piperidin-1-carboxamida (compuesto 17), punto de fusión: 188-90°C;
15 *trans*-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-hidroxi-piperidin-1-carboxamida (compuesto 18), punto de fusión: 178-80°C.

Análisis en paralelo automatizado (procedimiento general)

20 Se disolvieron 0,1 mmoles de *trans*-4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina en 1 ml de diclorometano y se añadieron 0,1 mmoles del isocianato o compuesto de isotiocianato apropiado. La mezcla se agitó vigorosamente durante 12 horas. El disolvente se evaporó a vacío. Se añadió 1 ml de n-hexano al sólido restante y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 minutos. El disolvente se decantó del residuo sólido y el sólido se secó a vacío.

Aplicando los procedimientos anteriores se prepararon los siguientes compuestos:

compuesto	peso molar	k'	Pureza (% de área por HPLC)	lupac
19	505,49	5,768	99,4	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-urea
20	505,49	5,807	95,59	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(3-metoxi-fenil)-urea
21	439,43	4,816	96,25	<i>trans</i> -1-Alil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
22	535,52	5,901	99,52	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea
23	519,52	6,092	98,37	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-etoxi-fenil)-urea
24	455,48	6,123	95,02	<i>trans</i> -1-Butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
25	559,46	6,619	94,62	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea
26	533,59	6,324	99,43	<i>trans</i> -1-Adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
27	521,56	5,976	88,03	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea
28	551,56	6,441	85,42	<i>trans</i> -1-Bifenil-2-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
29	513,51	5,354	99,3	Éster metílico de ácido <i>trans</i> -2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-3-metil-butírico
30	533,50	6,161	96,32	Éster metílico de ácido <i>trans</i> -2-[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-benzoico
31	500,48	5,704	93,41	<i>trans</i> -1-(3-Ciano-fenil)-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea

(continuación)

compuesto	peso molar	k'	Pureza (% de área por HPLC)	Iupac
32	565,55	5,694	93,74	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}ciclohexil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea
33	481,51	5,591	99	<i>trans</i> -1-ciclohexil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
34	441,45	5,121	96,93	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-propil-urea
35	491,53	5,689	98,53	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-tiourea
36	549,65	6,852	95,94	<i>trans</i> -1-Adamantan-1-il-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
37	487,50	5,951	99	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etoxicarbonil-tiourea
38	471,54	5,634	97,03	<i>trans</i> -1-terc-Butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
39	505,56	5,909	99	<i>trans</i> -1-Bencil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
40	521,56	5,77	94,24	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-tiourea
41	471,54	5,786	99	<i>trans</i> -1-Butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
42	457,51	5,387	96,79	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-propil-tiourea
43	519,54	6,459	97,68	<i>trans</i> -1-Benzoil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tiourea
44	501,52	5,382	96,17	Éster etílico de ácido <i>trans</i> -[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tioureido]-acético
45	443,49	5,007	99	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-etil-tiourea
46	541,59	6,401	96,26	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-naftalen-1-il-tiourea
47	455,48	5,143	94,98	<i>trans</i> -1-terc-Butil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
48	475,47	5,481	95,69	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-fenil-urea
49	489,49	5,491	94,42	<i>trans</i> -1-Bencil-3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-urea
50	505,49	5,666	90,78	<i>trans</i> -1-(4-{2-[4-(2,3-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea
51	485,46	4,754	97,78	Éster etílico de ácido <i>trans</i> -[3-(4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-ureido]-acético

- 5 Los análisis de EM/CL se realizaron usando un sistema de gradiente binario HP 1100 controlado por el software ChemStation. Se usó detector de matrices de diodo de HP para adquirir espectros de UV a $\lambda = 210$ nm. Se hicieron experimentos cromatográficos analíticos en la columna de 5 cm x 4,6 mm x 5 μ m Discovery C₁₆-Amide, con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min para la cualificación (pureza, factor de capacidad). Todos los experimentos se realizaron usando espectrómetro de masas de cuadrupolo individual HP MSD equipado con una fuente de ionización de electropulverización para determinar la masa molecular.

$$[k' = t_R - t_0 / t_0 \quad t_R = \text{tiempo de retención}]$$

t_0 = tiempo de retención del eluyente]

k' = factor de capacidad

- 10 El eluyente A era agua que contenía 0,1% de TFA (Sigma, Alemania), el eluyente B era 95% de acetonitrilo (Merck, Alemania) que contenía 0,1% de TFA y 5% de eluyente A. Se usó elución en gradiente empezando con 100% de eluyente A y procesamiento al 100% de eluyente B durante un periodo de 15 minutos.

Formulaciones farmacéuticas

a) Inyección intravenosa

Compuesto de fórmula (l)	1-40 mg
Tampón	a pH aprox. 7
Disolvente/agente complejante	hasta 100 ml

15 b) Inyección en bolo

Compuesto de fórmula (l)	1-40 mg
Tampón	a pH aprox. 7
Co-disolvente	hasta 5 ml

Tampón: tampones adecuados incluyen citrato, fosfato, hidróxido sódico/ácido clorhídrico.

Disolvente: normalmente agua, pero también pueden incluir ciclodextrinas (1-100 mg) y co-disolventes tales como propilenglicol, polietilenglicol y alcohol.

c) Comprimido

Compuesto de fórmula (l)	1-40 mg
Diluyente/filtro (también puede incluir ciclodextrinas)	50-250 mg
Aglutinante	5-25 mg
Disgregante (también puede incluir ciclodextrinas)	5-50 mg
Lubricante	1-5 mg
Ciclodextrina	1-100 mg

- 20 Diluyente: por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón de lactosa.
 Aglutinante: por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa.
 Disgregante: por ejemplo, glicolato sódico de almidón, crospovidona.
 Lubricante: por ejemplo, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio

d) Suspensión oral

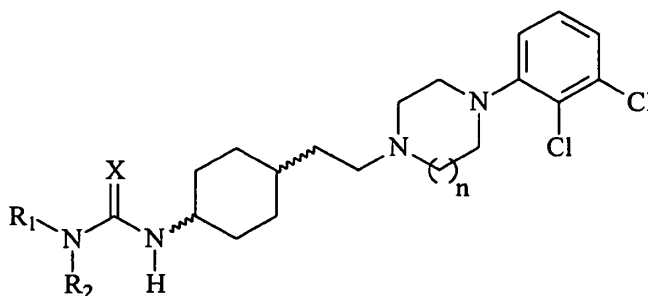
Compuesto de fórmula (l)	1-40 mg
Agente de suspensión	0,1-10 mg
Diluyente	20-60 mg
Conservante	0,01-1,0 mg
Tampón	a pH aprox. 5-8
Co-disolvente	0-40 mg
Aroma	0,01-1,0 mg
Colorante	0,001-0,1 mg

- 25 Agente de suspensión: por ejemplo, goma xantana, celulosa microcristalina.
 Diluyente: por ejemplo, disolución de sorbitol, normalmente agua.
 Conservante: por ejemplo, benzoato de sodio.
 Tampón: por ejemplo, citrato.
 Co-disolvente: por ejemplo, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, ciclodextrina.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



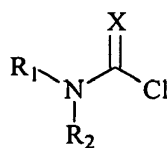
en la que

- 5 R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ con cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida con uno o más grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo, arilo o (alcoxi C₁₋₆-carbonil)-alquilo C₁₋₆, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido que
10 puede contener adicionalmente heteroátomos seleccionados de O, N o S, o alqueno C₂₋₇ con 1 a 3 dobles enlaces, o un arilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoroalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alcanoílo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico opcionalmente sustituido, o
15 grupo aroílo; X representa un átomo de oxígeno o de azufre; n es un número entero de 1 a 2, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.
- 20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ con cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida con uno o más grupos alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
25 fenilo o (alcoxi C₁₋₆-carbonil)-alquilo C₁₋₆, o R₁ y R₂ pueden formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, que puede ser un anillo monocíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o hidroxilo, que puede contener adicionalmente heteroátomos seleccionados de O o N, o alqueno C₂₋₇ con 1 doble enlace, o grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, trifluoro-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
30 alcanoílo C₁₋₆, arilo, alquiltio C₁₋₆, halógeno o ciano, o grupo ciclohexilo o adamantilo, o grupo benzoílo; X representa un átomo de oxígeno o de azufre; n es un número entero de 1 a 2,
35 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.
3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R₁ y R₂ representan independientemente
40 hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ con cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituida con alcoxi C₁₋₆-carbonilo o fenilo, o R₁ y R₂ forman un anillo de pirrolidina, piperazina, piperidina o morfolina opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o hidroxilo; alilo; fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C₁₋₆, ciano o alcanoílo C₁₋₆;
45 ciclohexilo; X representa oxígeno o azufre; n es 1, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.
- 50 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado de *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metil-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-propil-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-isopropil-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea,
5 *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-carboxamida,
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-hexahidro[1,4]diazepin-1-il]-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-carboxamida,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dietil-urea;
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-3-metil-urea;
10 *trans*-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-metil-3-propil-urea;
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-urea;
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxamida;
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-metil-piperazin-1-carboxamida;
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-morfolin-4-carboxamida;
15 *trans*-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-piperidin-1-carboxamida;
trans-N-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-hidroxi-piperidin-1-carboxamida;
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,
trans-1-{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-etil-urea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-urea,
20 *trans*-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-(3-metoxi-fenil)-urea,
trans-1-alil-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-urea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-(2-etoxi-fenil)-urea,
trans-1-butil-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-urea,
25 *trans*-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea,
trans-1-adamantan-1-il-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea,
trans-1-bifenil-2-il-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-urea,
éster metílico de ácido *trans*-2-[3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-ureido]-3-metil-butírico,
éster metílico de ácido *trans*-2-[3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-ureidol-benzoico,
30 *trans*-1-(3-ciano-fenil)-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]ciclohexil)-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-urea,
trans-1-ciclohexil-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-fenil-tiourea,
35 *trans*-1-adamantan-1-il-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiourea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-etoxicarbonil-tiourea,
trans-1-terc-butil-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiourea,
trans-1-bencil-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiourea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-(2-metoxi-fenil)-tiourea,
40 *trans*-1-butil-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiourea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-propil-tiourea,
trans-1-benzoil-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tiourea,
éster etílico de ácido *trans*-[3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-tioureido]-acético,
trans-1-(4-(2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-etil-tiourea,
trans-1-(4-(2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-naftalen-1-il-tiourea,
45 *trans*-1-terc-butil-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-fenil-urea,
trans-1-bencil-3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-urea,
trans-1-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-3-(4-metoxi-fenil)-urea,
50 éster etílico de ácido *trans*-[3-(4-[2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-ureido]-acético,
y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

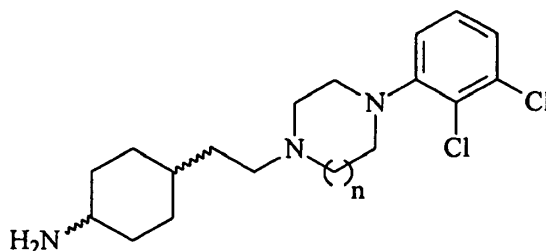
5. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los
55 mismos, que comprende:

a) formar un enlace amida entre un cloruro de (tio)carbamoilo de fórmula (II):



(II)

en la que R₁, R₂ y X es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I);
y una amina de fórmula (III):

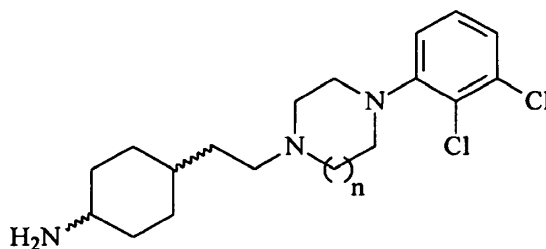


(III)

5 en la que el significado de n es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I), o derivados de los mismos, o
b) formar un enlace amida entre el iso(tio)cianato de fórmula (IV):

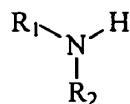


10 en la que el significado de R₁ y X es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I), y una amina de fórmula (III):



(III)

15 en la que el significado de n es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (I), o derivados de los mismos, o
c) transformar *in situ* una amina de fórmula (III) en derivado de iso(tio)cianato y hacer reaccionar el último con una amina de fórmula (V):

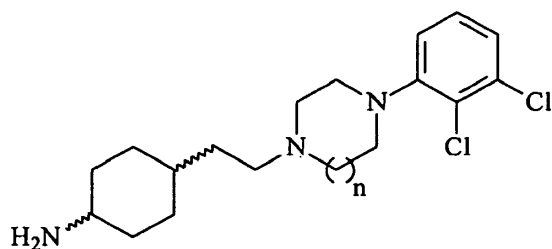


(V)

20 en la que R₁ y R₂ son como se han descrito anteriormente para la fórmula (I), o derivados de los mismos, e
interconvertir un compuesto (I) obtenido por cualquiera del procedimiento a) a c) en el que R₁, R₂, X y n son como se definen para el compuesto (I) en un compuesto diferente de fórmula (I) en la que R₁, R₂, X y n son como se definen para el compuesto (I);
cuando corresponda, separar los enantiómeros y/o diaestereómeros y/o isómeros *cis* y/o *trans* de compuestos de fórmula (I), o productos intermedios de éstos en la que R₁, R₂, X y n son como se definen para el compuesto (I) por procedimientos convencionales;

y opcionalmente después formar sales y/o hidratos y/o solvatos.

6. Una amina de fórmula (III):



(III)

- 5 en la que
n es 2,
y/o formas protegidas de la misma y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de la misma.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4
- 10 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diaestereómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de la misma y vehículo(s) fisiológicamente aceptable(s) para la misma.
8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una afección seleccionada del grupo que consiste en psicosis tal como esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, deterioro cognitivo que acompaña a esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido neurolépticamente y discinesia tardía, trastornos de la alimentación tales como bulimia nerviosa, trastornos por déficit de atención, trastornos de hiperactividad en niños, depresión, ansiedad, disfunción sexual, trastornos del sueño, vómitos, agresión, autismo y toxicomanía.
- 15