

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 501**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009 E 09734883 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2276741**

54 Título: **Derivados de isoquinolina como antagonistas de NK3**

30 Prioridad:

24.04.2008 WO PCT/DK2008/050092

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.04.2013

73 Titular/es:

**H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**KHANZHIN, NIKOLAY;
JUHL, KARSTEN;
NIELSEN, SØREN, MØLLER y
SIMONSEN, KLAUS, BÆK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 400 501 T3

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).

DESCRIPCIÓN.

Derivados de isoquinolina como antagonistas de NK3.

Campo de la invención.

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles en terapia, en particular en el tratamiento de la psicosis, a composiciones que comprenden dichos compuestos y a compuestos para uso en métodos para el tratamiento de enfermedades que comprenden la administración de dichos compuestos.

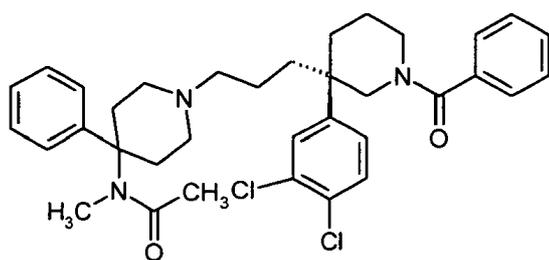
Fundamento de la invención.

10 Los fármacos anti-psicóticos actualmente aprobados comparten la característica común de reducir la señalización de la dopamina en el cerebro. Esto se consigue a través de un efecto antagonista o agonista parcial del receptor D2 de dopamina. Los anti-psicóticos de la primera generación (también denominados "típicos") se asocian frecuentemente con efectos secundarios extra-piramidales por lo que ha disminuido el uso de estos agentes. Los anti-psicóticos de segunda generación o "atípicos" además de afinidad con el receptor D2 tienen afinidad con el receptor 2A de serotonina (5-HT_{2A}). Algunos anti-psicóticos atípicos además tienen afinidad con los receptores 5-HT_{2C}, 5-HT₆ o 5-HT₇. Los anti-psicóticos atípicos dan lugar a efectos secundarios extra-piramidales con fiebre, pero aún tienen el inconveniente de ganancia de peso y efectos de QT_C (intervalo QT del electrocardiograma corregido). Ejemplos de fármacos anti-psicóticos atípicos son clozapina, olanzapina y risperidona.

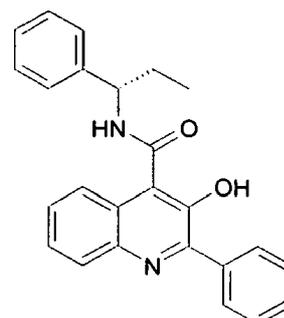
15 Más recientemente, se han sugerido los receptores de neurocininas como dianas para las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) [Albert, *Expert Opin. Ther. Patents*, 14, 1421-1433, 2004]. Las neurocininas (o taquicinas) son una familia de neuropéptidos, que incluyen la sustancia P (SP), la neurocinina A (NKA) y la neurocinina B (NKB). Los efectos biológicos de estas sustancias son producidos principalmente a través de la unión y activación de los tres receptores de neurocininas NK1, NK2 y NK3. Aunque probablemente existe alguna reactividad cruzada, la SP tiene la afinidad más alta y se cree que es el ligando endógeno para NK1, y análogamente para NKA y NK2, y para NKB y NK3.

20 La NK3 se expresa principal y centralmente en regiones que incluyen las regiones corticales, tales como la corteza frontal, parietal y cingulada; los núcleos de la amígdala, tales como los núcleos basal, central y lateral; el hipocampo; y las estructuras del mesencéfalo, tales como el área tegmentaria ventral, la parte compacta de la sustancia negra y los núcleos dorsales del rafe [Spooren et al., *Nature Reviews*, 4, 967-975, 2005]. El receptor de NK3 se expresa en las neuronas dopaminérgicas y Spooren et al., han sugerido que los efectos anti-psicóticos de los antagonistas de NK3 están mediados por una inhibición del tono de dopamina, particularmente en el receptor D2, combinada con una reducción del tono serotoninérgico, particularmente en el receptor 5-HT_{2A}.

25 Dos antagonistas de NK3 estructuralmente distintos, a saber el talnetant y el osanetant, han sido ensayados clínicamente como anti-psicóticos, y en particular sus efectos anti-esquizofrénicos.



Osanetant

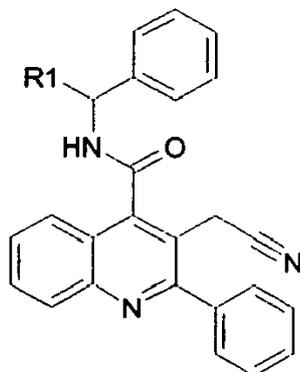


Talnetant

35 El osanetant demostró ser superior a un placebo en ensayos clínicos, en particular en síntomas positivos de psicosis, es decir, delirios, alucinaciones y paranoia [*Am. J. Psychiatry*, 161, 2004, 975-984]. Similarmente, el talnetant ha demostrado en ensayos clínicos mejorar el comportamiento cognitivo de los esquizofrénicos [*Curr. Opin. Invest. Drug*, 6, 717-721, 2005]. Sin embargo, ambos compuestos tienen el inconveniente de malas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas incluyendo baja solubilidad, defectuosa biodisponibilidad, eliminación relativamente alta y defectuosa penetración en la barrera hematoencefálica [*Nature Reviews*, 4, 967-975, 2005]. Estos resultados conducen a respaldar la idea de que el receptor NK3 es una diana prometedora para el tratamiento de, por ejemplo, la psicosis, poniendo el énfasis, sin embargo, en la necesidad de identificar compuestos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas.

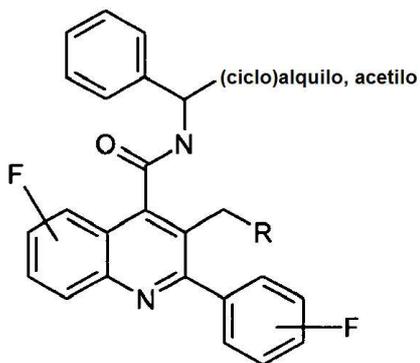
40 El documento de patente WO 95/32948 describe una gama de derivados de quinolina, incluyendo el talnetant, como antagonistas de NK3.

Más recientemente, el documento de patente WO 2006/130080 describe compuestos que tienen la estructura nuclear



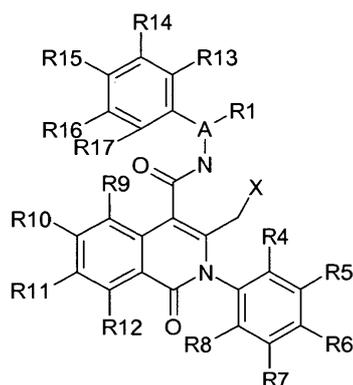
de los cuales se dice que son antagonistas de NK3; y los documentos WO 2006/050991 y WO 2006/050992 describen otros derivados de quinolincarboxamidas, de los cuales se dice que son antagonistas de NK3.

El documento WO 2005/014575 describe compuestos de la fórmula



en donde R representa heterociclos que contienen N, es decir, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

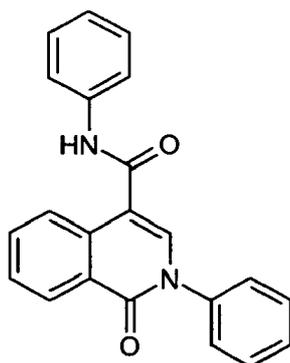
El documento WO 2008/131779 describe que los derivados de isoquinolona de la fórmula:



10

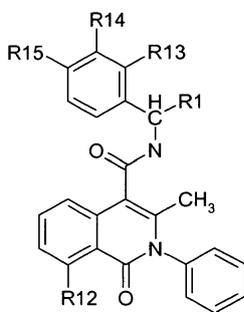
son antagonistas de NK3.

Finalmente, *Ind. J. Chem. Section B*, 18B, 304-306, 1979 describe un estudio sobre la síntesis de compuestos con la estructura nuclear siguiente:



Sumario de la invención.

5 Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que ciertos derivados de isoquinolinona son potentes antagonistas de NK3, que pueden ser usados tal cual en el tratamiento de, por ejemplo, la psicosis. Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ik''



[Ik'']

10 en donde R¹ representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;
 en donde R¹² representa flúor; y
 R¹³, R¹⁴ y R¹⁵, cada uno individualmente, representan hidrógeno, flúor o cloro, en donde dos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ik'' y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.

15 En una realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula Ik'' y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la invención se refiere a compuestos para uso en métodos de tratamiento, comprendiendo dichos métodos la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula Ik'' y sus sales farmacéuticamente aceptables a un paciente que lo necesite.

20 En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula Ik'' y sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ik'' y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de enfermedades.

Definiciones.

25 En el presente contexto, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y sales de amonio alquiladas. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos.

Ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares.

30 Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico,

mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen-salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, teofilin-acético así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

Ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

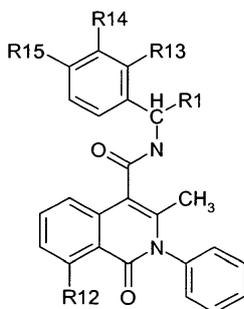
Ejemplos de sales de amonio y sales de amonio alquiladas incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, terc-butil-, tetrametil-amonio y similares.

En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y del estado general del sujeto. Se entenderá que determinar una dosificación apropiada se puede conseguir usando experimentación habitual, construyendo una matriz de valores y analizando diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está dentro de los conocimientos habituales de un médico experto.

En el presente contexto, los términos "tratamiento" y "tratar" significan la atención y cuidado de un paciente con el fin de afrontar un estado, tal como una enfermedad o trastorno. Los términos están destinados a incluir el espectro completo de tratamientos para un estado dado que sufre el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar el avance de la enfermedad, trastorno o estado, para aliviar o atenuar los síntomas y complicaciones y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o estado, así como para prevenir el estado, en donde la prevención ha de entenderse como la atención y cuidado de un paciente con el fin de afrontar la enfermedad, estado o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el comienzo de los síntomas o complicaciones. Sin embargo, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la invención. El paciente que se ha de tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Descripción detallada de la invención.

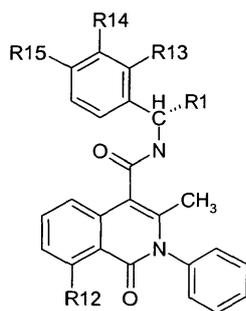
En una realización, los compuestos de la invención se definen por la fórmula Ik"



en donde R¹ representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

en donde R¹² representa flúor; y

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵, cada uno individualmente, representan hidrógeno, flúor o cloro, en donde dos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno, y sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, dicho compuesto es esencialmente el enantiómero S como se representa en la fórmula Ik"



["k"]

en donde R¹ representa etilo o ciclopropilo;

en donde R¹² representa flúor; y

R¹³, R¹⁴ y R¹⁵, cada uno individualmente, representan hidrógeno, flúor o cloro, en donde dos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan hidrógeno.

En una realización, los compuestos de la presente invención se seleccionan de la lista siguiente:

7e [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolina-4-carboxílico, y

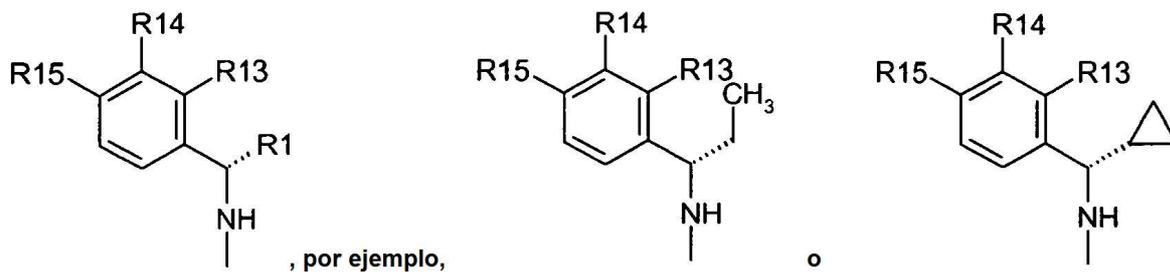
7h [(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolina-4-carboxílico

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se pretende que cualesquiera isómeros ópticos (es decir, enantiómeros o diastereoisómeros), en forma de isómeros ópticos puros o parcialmente purificados por separado, y cualquiera de sus mezclas incluyendo mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, estén incluidos dentro del alcance de la invención. En particular, el átomo de carbono unido al N de la carboxamida es un centro óptico que da lugar a dos isómeros ópticos, una forma R y una forma S. En una realización, los compuestos de la presente invención tienen la forma S.

En una realización particular, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente configuración absoluta alrededor del átomo de carbono unido al N de la carboxamida



En este contexto, se entiende que cuando se especifica la forma enantiomérica, entonces el compuesto está en exceso enantiomérico, por ejemplo, esencialmente en una forma pura. Por consiguiente, una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 96% y preferiblemente al menos 98%.

Las formas racémicas se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo por separación de sus sales diastereoisoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberación de dicho compuesto amínico ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en los antípodas ópticos está basado en cromatografía de una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención se pueden resolver también por la formación de derivados diastereoisoméricos. Se pueden usar otros métodos para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen los analizados por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Los compuestos ópticamente activos también se pueden preparar a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Además, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

5 Los antagonistas del receptor NK3 han estado implicados en diversas enfermedades además de la psicosis y la esquizofrenia antes indicadas. Langlois et al., en *J. Pharm. Exp. Ther.*, 299, 712-717, 2001, concluyen que los antagonistas de NK3 pueden ser aplicables en general a enfermedades del SNC y en particular a la ansiedad y la depresión. Yip et al., en *Br. J. Phar.*, 122, 715-722, 1997, implican además a los antagonistas de NK3 en diversas funciones cerebrales, tales como el procesamiento cortical, el aprendizaje y la memoria, la regulación neuroendocrina y de la conducta. Otros estudios han mostrado que la NKB y los receptores NK3 están implicados en el dolor y que los antagonistas de NK3 tienen un efecto antinociceptivo (efecto reductor de la sensibilidad al estímulo doloroso) [Fiaramonti, *Neurogastroenterol. Motil.*, 15, 363-369, 2003]. Mazelin et al en *Life Sci.*, 63, 293-304, 1998, muestran que los antagonistas de NK3 tienen un efecto en la inflamación intestinal y concluyen que dichos antagonistas se pueden usar en el tratamiento del síndrome del colon irritable (IBS). Además, los antagonistas de NK3 han demostrado en modelos *in vivo* ser útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, tales como asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, tos y broncoconstricción [Daoui, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 158, 42-48, 1998]. Maubach et al., en *Neurosci.*, 83, 1047-1062, 1998, muestran que la NKB y el agonista de NK3, la senktida, aumentan la frecuencia y duración de descargas epileptiformes, y por tanto por inferencia que los antagonistas de NK3 tienen un potencial anticonvulsivantes. Finalmente, Kemel et al., en *J. Neurosci.*, 22, 1929-1936, 2002, sugieren el uso de antagonistas de NK3 en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Por consiguiente, los estudios clínicos, pre-clínicos, *in vivo* e *in vitro* apoyan que los antagonistas del receptor de NK3 tienen relevancia en el tratamiento o prevención de diversos trastornos incluyendo psicosis, esquizofrenia, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor, convulsiones, tos, asma, hiperreactividad de las vías respiratorias, hipersensibilidad microvascular, broncoconstricción, inflamación intestinal y síndrome inflamatorio intestinal.

La esquizofrenia se clasifica en subgrupos. El tipo paranoide se caracteriza por delirios y alucinaciones y ausencia de trastorno del pensamiento, comportamiento desorganizado y aplanamiento afectivo. El tipo desorganizado, que se denomina también "esquizofrenia hebefrénica" en la clasificación internacional de enfermedades (abreviadamente ICD, por la expresión inglesa *International Classification of Diseases*) en la cual están presentes juntos el trastorno de pensamiento y el afecto plano. El tipo catatónico, en el cual son evidentes perturbaciones psicomotrices prominentes y los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cética. El tipo no diferenciado en el cual están presentes los síntomas psicóticos, pero no se han cumplido los criterios de los tipos paranoide, desorganizado o catatónico. Los síntomas de la esquizofrenia se manifiestan normalmente por sí mismos en tres amplias categorías, es decir, síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos que representan un "exceso" de experiencias normales, tales como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquellos en los que el paciente sufre una falta de experiencias normales, tales como anhedonia y falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se refieren al deterioro cognitivo en esquizofrénicos, tales como falta de atención mantenida y déficits en la toma de decisiones. Los anti-psicóticos actuales tienen bastante éxito en el tratamiento de los síntomas positivos, pero no tanto para los síntomas negativos y cognitivos. Por el contrario, los antagonistas de NK3 han mostrado mejorar clínicamente tanto los síntomas positivos como negativos en los esquizofrénicos [*Am. J. Psychiatry*, 161, 975-984, 2004] y de acuerdo con el análisis anterior también se espera de ellos que sean eficaces sobre los síntomas cognitivos.

El deterioro cognitivo incluye una disminución en las funciones cognitivas o los dominios cognitivos, por ejemplo, de la memoria funcional o de trabajo, de la atención y la vigilia, del aprendizaje y la memoria verbales, del aprendizaje y la memoria visuales, del razonamiento y la resolución de problemas, por ejemplo, de la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o el conocimiento social. En particular, el deterioro cognitivo puede indicar déficits en la atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad en la comprensión, mala concentración, deterioro de la solución de problemas, mala memoria, dificultades en expresar pensamientos y/o dificultades en integrar pensamientos, sentimientos y conductas o dificultades en la extinción de pensamientos irrelevantes.

50 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para uso en terapia.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos para uso en un método para tratar una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociados a la depresión mayor, al trastorno bipolar, a la enfermedad de Alzheimer o a la enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recidiva y estabilización); manías; hipomanías; deterioro cognitivo; ADHD (del inglés Attention Deficit-Hyperactivity Disorder); obesidad; reducción del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y síndrome inflamatorio intestinal, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesite.

5 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos para uso en un método para el tratamiento de la esquizofrenia, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesite. En particular, dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivo, negativo y/o cognitivo de la esquizofrenia.

10 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos para uso en un método para tratar el deterioro cognitivo, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesite. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta como una disminución de la memoria funcional, de la atención y la vigilia, del aprendizaje y la memoria verbales, del aprendizaje y la memoria visuales, del razonamiento y la resolución de problemas, por ejemplo, de la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o el conocimiento social.

15 El efecto anti-psicótico de los fármacos anti-psicóticos típicos y atípicos, en particular los antagonistas de D2 es ejercido por medio de la inhibición de los receptores D2 postsinápticos. Los autorreceptores D2 presinápticos, sin embargo, se ven también afectados por la administración de estos compuestos dando lugar a un aumento de la velocidad de descarga de la dopamina de las neuronas que, en efecto, contrarresta los efectos anti-psicóticos. El aumento de la velocidad de descarga continúa hasta que se bloquea el efecto de los autorreceptores presinápticos (el bloqueo de la despolarización), típicamente después de alrededor de 3 semanas de tratamiento crónico con anti-psicóticos típicos o atípicos. Este modelo explica el retraso de hasta 3 semanas del efecto clínico normalmente observado cuando se inicia el tratamiento con antagonistas de D2. Los antagonistas de NK3 parece que inhiben el aumento de la descarga de dopamina de las neuronas mediada por los autorreceptores D2 presinápticos provocado por los antagonistas de D2, por lo que se espera que la administración combinada de los antagonistas de NK3 y los antagonistas de D2 de lugar a un comienzo más rápido del efecto clínico. Además, se sabe que los antagonistas de D2 aumentan los niveles de prolactina, lo que puede dar lugar a efectos secundarios graves, tal como la osteoporosis. Se sabe que los agonistas de NK3 dan lugar a un aumento de la prolactina de lo que puede deducirse que un antagonista de NK3 disminuirá un aumento del nivel de prolactina, es decir, normalizará el nivel de prolactina. Un uso combinado de antagonistas de NK3 y antagonistas de D2 puede abordar por tanto algunos de los aspectos de seguridad asociados a la administración de antagonistas de D2. Similarmente, los antagonistas de NK3 se pueden administrar junto con antagonistas/agonistas inversos/moduladores negativos/agonistas parciales de una o más de las dianas receptor D2 de la dopamina, receptor D3 de la dopamina, receptor D4 de la dopamina, fosfodiesterasa PDE10, receptor 5-HT_{1A} de la serotonina, receptor 5-HT_{2A} de la serotonina, receptor 5-HT₆ de la serotonina, receptor adrenérgico alfa 2, receptor canabinoide de tipo 1, receptor H3 de la histamina, ciclooxigenasas, canales de sodio o transportador de la glicina GlyT1; o con agonistas/moduladores positivos/agonistas parciales de una o más de las dianas receptor 5-HT_{2C} de la serotonina, canales KCNQ, receptor NMDA, receptor AMPA, receptor nicotínico alfa-7, receptor muscarínico M1, receptor muscarínico M4, receptor metabotrópico del glutamato mGluR2, receptor metabotrópico del glutamato mGluR5, receptor D1 de la dopamina o receptor D5 de la dopamina.

40 Dicha administración combinada de compuestos de la presente invención y otros compuestos anti-psicóticos, tales como antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ o antagonistas de KCNQ4 puede ser secuencial o simultánea. Ejemplos de antagonistas de D2 o agonistas parciales incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina y clozapina.

45 En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. En particular, las dosis diarias pueden estar en el intervalo de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis exactas dependerán de la frecuencia y modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto que ha de tratarse, la naturaleza y gravedad del estado que ha de tratarse, las enfermedades simultáneas que han de tratarse, el efecto deseado del tratamiento y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

Una dosis oral típica para adultos estará en el intervalo 1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1-500 mg/día.

50 En una realización, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociados a la depresión mayor, al trastorno bipolar, a la enfermedad de Alzheimer o a la enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recidiva y estabilización); manías; hipomanías; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; reducción del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de la vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y síndrome inflamatorio intestinal.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia. En particular, dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivo, negativo y/o cognitivo de la esquizofrenia.

5 En una realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del deterioro cognitivo. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta como una disminución de la memoria funcional, de la atención y la vigilia, del aprendizaje y la memoria verbales, del aprendizaje y la memoria visuales, del razonamiento y la resolución de problemas, por ejemplo, de la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o el conocimiento social.

10 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociados a la depresión mayor, al trastorno bipolar, a la enfermedad de Alzheimer o a la enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recidiva y estabilización); manías; hipomanías; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; reducción del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de las vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y síndrome inflamatorio intestinal.

20 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de la esquizofrenia. En particular, dicho tratamiento incluye el tratamiento de los síntomas positivo, negativo y/o cognitivo de la esquizofrenia.

25 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento del deterioro cognitivo. En particular, dicho deterioro cognitivo se manifiesta como una disminución de la memoria funcional, de la atención y la vigilia, del aprendizaje y la memoria verbales, del aprendizaje y la memoria visuales, del razonamiento y la resolución de problemas, por ejemplo, de la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y/o el conocimiento social.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos como un compuesto puro o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en unidosis o multidosis. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualesquiera otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales, tales como las descritas en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por una vía adecuada, tal como las vías oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se apreciará que la vía elegida realmente dependerá del estado general y de la edad del sujeto que ha de tratarse, de la naturaleza del estado que ha de tratarse y del ingrediente activo elegido.

40 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, grajeas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Cuando proceda, se pueden preparar con recubrimientos.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

45 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables estériles acuosas y no acuosas así como polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.

50 Convenientemente, los compuestos de la invención se administran en una forma unidosis que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

Para vías parenterales, tales como administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis típicas son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.

55 Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o cacahuete. Dichas soluciones acuosas se

deben tamponar adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido hacerse en primer lugar isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles por métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

5 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidos, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, *terra alba*, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar-agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando el compuesto de la
10 invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades individuales, tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo y pudiendo incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles para vía oral pueden
15 estar en forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o una emulsión líquida del tipo aceite en agua o agua en aceite.

Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede ser un comprimido, por ejemplo, introducido en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellet o en forma de un trocisco o pastilla para chupar. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero generalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1
20 g.

Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes seguido por la compresión de la mezcla en una máquina formadora de comprimidos convencional. Ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se pueden emplear otros adyuvantes o aditivos usados generalmente para tales fines, tales como colorantes, aromatizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.
25

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención junto con un segundo agente anti-psicótico. En una realización, dicho segundo agente anti-psicótico se selecciona de antagonistas/agonistas inversos/moduladores negativos/agonistas parciales de las dianas receptor D2 de la dopamina, receptor D3 de la dopamina, receptor D4 de la dopamina, fosfodiesterasa PDE10, receptor 5-HT_{1A} de la serotonina, receptor 5-HT_{2A} de la serotonina, receptor 5-HT₆ de la serotonina, receptor adrenérgico alfa 2, receptor canabinoide de tipo 1, receptor H3 de la histamina, ciclooxigenasas, canales de sodio o transportador de la glicina GlyT1; o de agonistas/moduladores positivos/agonistas parciales de las dianas receptor 5-HT_{2C} de la serotonina, canales KCNQ, receptor NMDA, receptor AMPA, receptor nicotínico alfa-7, receptor muscarínico M1, receptor muscarínico M4, receptor metabotrópico del glutamato mGluR2, receptor metabotrópico del glutamato mGluR5, receptor D1 de la dopamina o receptor D5 de la dopamina. En una realización, dicho segundo agente anti-psicótico se selecciona de anti-psicóticos típicos, anti-psicóticos atípicos, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4 y en particular anti-psicóticos atípicos, antagonistas de D2 y agonistas parciales de D2. Ejemplos particulares de dichos anti-psicóticos incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina y clozapina.
30
35
40

En una realización, la invención se refiere a un kit farmacéutico que comprende un envase que contiene un compuesto de la presente invención y un envase separado que comprende un fármaco anti-psicótico, tales como anti-psicóticos típicos, anti-psicóticos atípicos, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4 y en particular anti-psicóticos atípicos, antagonistas de D2 y agonistas parciales de D2. Ejemplos particulares de dichos anti-psicóticos incluyen haloperidol, clorpromazina, sulpirida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina y clozapina.
45

Todas las referencias, incluyendo publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente memoria se incorporan aquí como referencia en su totalidad y en la misma extensión que si cada referencia se hubiera incorporado individual y específicamente como referencia y hubiera sido descrita en su totalidad en la presente memoria (hasta la máxima extensión permitida por la ley), independientemente de cualquier incorporación aportada por separado de documentos particulares realizados en cualquier parte de la presente memoria.
50

El uso de los términos "uno" y "una" y "el" y "la" y referencias similares en el contexto de la descripción de la invención ha de entenderse que abarca el singular y el plural, salvo indicación contraria en la presente memoria o claramente contradictoria con el contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" ha de entenderse que se refiere a varios "compuestos" de la invención o del aspecto descrito particular, salvo indicación contraria.
55

Salvo indicación contraria, todos los valores exactos proporcionados en la presente memoria son representativos de los valores aproximados correspondientes (por ejemplo, todos los valores ilustrativos exactos proporcionados con relación a un factor o medida particular se pueden considerar que proporcionan también una medida aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente" cuando proceda).

- 5 La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o aspecto de la invención que utilice términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos se pretende que respalde un aspecto o aspecto de la invención similar a "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" un elemento o elementos particulares, salvo indicación contraria o claramente contradictoria con el contexto (por ejemplo, la descripción de una composición de la presente memoria que comprende un elemento particular debe entenderse que también describe una composición que consiste en dicho elemento, salvo indicación contraria o claramente contradictoria con el contexto).

Vías de síntesis.

- 15 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden preparar como se ha descrito en WO 2008/131779. Por conveniencia, el número indicado en negrita frente al nombre del compuesto ilustrado se refiere al número del ejemplo correspondiente en WO 2008/131779.

Ejemplo 1. Valoración de la eficacia y potencia del receptor NK3.

- 20 Se sembraron células BHK que expresaban de manera estable el receptor NK3 humano en 100 µl de medios en placas de 96 pocillos de base transparente y paredes negras (Costar) que tenía por objetivo llegar a una confluencia del 95-100% el día de la valoración. La valoración se realizó de acuerdo con el kit de ensayo FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices). El día de la valoración, se retiraron los medios y las células se lavaron una vez con el tampón HBSS (tampón Hanks BSS, pH 7,4, que contenía Hepes 20 mM) antes de que se añadieran a las células 100 µl de una solución del reactivo de ensayo de calcio disuelto en el tampón HBSS que contenía probenidol 2,5 mM. Las placas se incubaron durante 60 min a 34°C y CO₂ al 10% antes de su uso en el FLIPR para examen de la fluorescencia.

- 25 Se examinó una placa representativa con una curva dosis-respuesta con NKB en un equipo en el que se añadieron inicialmente a los pocillos tampón HBSS y 15 minutos más tarde las diversas concentraciones de NKB con el fin de determinar las CE₅₀ y CE₈₅ de NKB. Todas las placas con compuesto utilizadas para NKB se recubrieron previamente con una solución de BSA al 1% y posteriormente se lavaron tres veces con H₂O. Se diluyó NKB en tampón HBSS que contenía BSA al 0,1%.

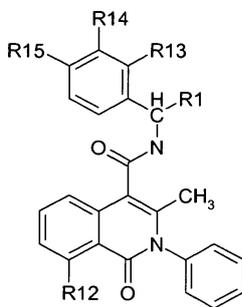
- 30 Para la evaluación de la eficacia y potencia de los compuestos, se diluyeron estos en tampón HBSS antes del ensayo. Para determinar la actividad agonista, se añadieron 25 µl de la solución del compuesto y se analizó la placa durante 5 minutos en FLIPR. Para determinar la actividad antagonista, se incubó la placa durante otros 45 minutos antes de la adición de 25 µl a la concentración CE₈₅ de NKB (aproximadamente 2 nM), como se ha descrito antes. Posteriormente se analizaron las placas durante 5 minutos antes de que terminara la valoración. Se determinó el aumento máximo de fluorescencia sobre el fondo después de la adición de cada ligando. Se calculó el valor de la CI₅₀ usando el ajuste de curva de pendiente variable sigmoideal y se determinó el valor de cCI₅₀ mediante la ecuación (cCI₅₀ = CI₅₀/(1+(CE₈₅/CE₅₀))), en la que se habían determinado CE₈₅ y CE₅₀ para NKB como se ha descrito antes.

- 40 Todas las isoquinolinonas de la presente invención caracterizadas en la valoración de la eficacia y potencia del receptor NK3 han sido antagonistas sin ninguna actividad agonista significativa observada a dosis relevantes. Los compuestos de la presente invención tienen generalmente valores de K_i inferiores a 500 nM. Muchos compuestos, en efecto tienen valores de K_i muy inferiores a 100 nM. La tabla muestra los datos de afinidad y los datos de potencia obtenidos con los compuestos de la invención.

	Afinidad	Potencia
Ejemplo N°	Ki/nM	cCI₅₀/nM
7e	15	21
7h	10	22

REIVINDICACIONES.

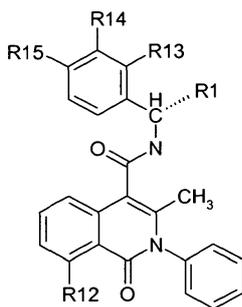
1. El compuesto de acuerdo con la fórmula Ik''



[Ik'']

5 en donde R¹ representa etilo, ciclopropilo o ciclobutilo;
 en donde R¹² representa flúor; y
 R¹³, R¹⁴ y R¹⁵, cada uno individualmente, representan hidrógeno, flúor o cloro, en donde dos de R¹³, R¹⁴ and R¹⁵
 representan hidrógeno;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es el enantiómero S como se
 representa en la fórmula Ik'''



[Ik''']

15 en donde R¹ representa etilo o ciclopropilo;
 en donde R¹² representa flúor; y
 R¹³, R¹⁴ y R¹⁵, cada uno individualmente, representan hidrógeno, flúor o cloro, en donde dos de R¹³, R¹⁴ and R¹⁵
 representan hidrógeno;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:
 7e [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolina-4-
 carboxílico
 7h [(S)-ciclobutil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida del ácido 8-fluoro-3-metil-1-oxo-2-fenil-1,2-dihidro-isoquinolina-4-
 carboxílico;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

25 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para uso en terapia.

30 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para uso en el tratamiento de una enfer-
 medad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno
 delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico debido a una afección general;
 trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, amfetamina, etc.); trastorno esquizoide de la
 personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociados a la depresión mayor, al
 trastorno bipolar, a la enfermedad de Alzheimer o a la enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de
 ansiedad general; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recidiva y estabilización); maní-

as; hipomanías; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; reducción del apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de la vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y síndrome inflamatorio intestinal.

- 5 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha enfermedad es esquizofrenia.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha enfermedad son los síntomas positivo, negativo y/o cognitivo de la esquizofrenia.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en donde dicho tratamiento comprende además la administración de un segundo agente anti-psicótico, tal como un compuesto seleccionado de la lista que
10 consiste en antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4.
9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; trastorno delirante; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno
15 psicótico debido a una afección general; trastorno psicótico inducido por sustancias o drogas (cocaína, alcohol, anfetamina, etc.); trastorno esquizoide de la personalidad; trastorno esquizotípico de la personalidad; psicosis o esquizofrenia asociados a la depresión mayor, al trastorno bipolar, a la enfermedad de Alzheimer o a la enfermedad de Parkinson; depresión mayor; trastorno de ansiedad general; trastorno bipolar (tratamiento de mantenimiento, prevención de la recidiva y estabilización); manías; hipomanías; deterioro cognitivo; ADHD; obesidad; reducción del
20 apetito; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; dolor; convulsiones; tos; asma; hiperreactividad de la vías respiratorias; hipersensibilidad microvascular; broncoconstricción; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; incontinencia urinaria; inflamación intestinal; y síndrome inflamatorio intestinal.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha enfermedad es esquizofrenia.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha enfermedad son los síntomas positivo, negativo y/o
25 cognitivo de la esquizofrenia.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en donde dicha fabricación comprende además el uso de un segundo agente anti-psicótico, tal como un compuesto seleccionado de la lista que consiste en antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4.
- 30 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, la cual comprende adicionalmente un segundo agente anti-psicótico, tal como un compuesto seleccionado de la lista que consiste en antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4.
- 35 15. Un kit que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, junto con un segundo agente anti-psicótico, tal como un compuesto seleccionado de la lista que consiste en antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT_{2A}, antagonistas de 5-HT₆ y antagonistas de KCNQ4.