

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 930 974**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2019** **PCT/IB2019/058285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2020** **WO20070618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2019** **E 19794648 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2022** **EP 3860607**

54 Título: **Compuesto (8ar, 12as, 13as) -5,8,8a, 9,10,11,12,12a,13,13a-decahidro-3-metoxi-12-(etilsulfonil)-6h-isoquino [2,1-g] [1,6] naftiridina para su uso en el tratamiento de psicosis**

30 Prioridad:

01.10.2018 IT 201800009072

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

22.12.2022

73 Titular/es:

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLIARI (100.0%)
via Università 40
09124 Cagliari, IT**

72 Inventor/es:

**DEVOTO, PAOLA;
FRAU, ROBERTO y
GESSA, GIAN LUIGI**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 930 974 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

Compuesto (8ar, 12as, 13as) -5,8,8a, 9,10,11,12,12a,13,13a-decahidro-3-metoxi-12-(etilsulfonil)-6h-isoquino [2,1-g] [1,6] naftiridina para su uso en el tratamiento de psicosis

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere al compuesto (8ar,12as,13aS)-5,8,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-decahidro-3-metoxi-12-(etilsulfonil)-6H-isoquino[2,1-g][1,6] naftiridina [CAS-186002-54-0], conocido en la bibliografía con el código RS-79948-197, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia. En particular, la presente invención se refiere al compuesto RS-79948-197 como antipsicótico atípico para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto RS-79948-197 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

Problema subyacente a la invención

Según las últimas estimaciones de la OMS, la esquizofrenia afecta a aproximadamente al 0,3 % de la población mundial. Por lo tanto, es una enfermedad de prevalencia relativamente baja. Sin embargo, sus costes tanto económicos como sociales son muy altos, debido al inicio temprano de la enfermedad, a bajas tasas de remisión y especialmente a la discapacidad severa que afecta a los pacientes. De hecho, las personas que sufren esquizofrenia tienen una gran probabilidad de no tener trabajo, ni hogar, que vivan en la pobreza, con dificultades para realizar actividades domésticas y de cuidado personal y que necesiten apoyo continuo de miembros de la familia y de los servicios de salud mental disponibles. La carga más onerosa de la esquizofrenia se percibe en el grupo de edad de entre 25 y 54 años, es decir, en el intervalo en el que las personas se consideran normalmente ser más productivas desde el punto de vista económico (Charlson y col., 2018). Esto da lugar a déficits económicos significativos debido a las pérdidas de productividad de las personas y sus familias, a costes de tratamiento y a gastos considerables de los sistemas de salud y seguridad social. En Italia, por ejemplo, la esquizofrenia afecta a más de trescientas mil personas, con un gasto económico que supera los tres mil millones de euros, entre costes directos e indirectos. El gasto en fármacos asciende a aproximadamente el 10 % de los costes directos, pero una terapia eficaz, aunque costosa, tiene un impacto positivo al reducir el resto de costes más altos, en particular, los representados por hospitalizaciones, pérdida de productividad y costes de bienestar ocasionados a las familias (Brugnol y col., 2016).

Descripción del estado de la técnica

La terapia farmacológica de la esquizofrenia actualmente utilizada en la práctica médica se basa en el uso de compuestos que tienen lo que se denomina actividad antipsicótica. Dichos compuestos se subdividen en “típicos”, o de primera generación, y “atípicos”, o de segunda generación. El coste de los antipsicóticos varía de un mínimo para los fármacos antiguos de primera generación (tales como, por ejemplo, haloperidol, clorpromazina) que, sin embargo, muestran efectos secundarios severos que afectan negativamente al cumplimiento terapéutico, con el consiguiente aumento del gasto, hasta el coste más elevado de los más recientes, a menudo aún protegidos por patente, para los que aún no se ha amortizado la inversión en su investigación. Dado que el espectro de efectos terapéuticos de nuevos antipsicóticos tiene distintas características y matices, con distinta prevalencia de efectos positivos o negativos entre los fármacos examinados (McEvoy y col., 2006), la terapia debe adaptarse al paciente variando el fármaco según la presentación sintomática o las reacciones adversas manifestadas. Por estas razones, el interés en nuevos fármacos antipsicóticos atípicos que tengan características más favorables para los pacientes sigue siendo importante.

Actualmente, el prototipo de antipsicóticos atípicos es la clozapina que, en comparación con antipsicóticos tradicionales tales como, por ejemplo, haloperidol, muestra también resultados eficaces sobre los déficits cognitivos y sobre síntomas positivos, así como sobre los negativos, sin inducir hiperprolactinemia ni trastornos extrapiramidales, que representan los efectos secundarios más severos de los antipsicóticos de primera generación (Kane y col., 1988). El resto de antipsicóticos atípicos actualmente en uso (tales como olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol y similares) tienen más o menos estas características, pero la clozapina muestra un mejor perfil terapéutico, demostrando ser eficaz también en las formas de esquizofrenia que son resistentes a otros fármacos (Kane y col., 1988; Kinon y Lieberman, 1996; Meltzer y McGurk 1999; Chakos y col., 2001; McEvoy y col., 2006; Keefe y col., 2006; Leutch y col., 2009). En comparación con los antipsicóticos típicos, los antipsicóticos atípicos generalmente muestran un espectro de efectos secundarios menos severos, con la notable excepción de la neutropenia que puede ser inducida por clozapina. Los efectos secundarios más desagradables de los fármacos de segunda generación (atípicos) son, sobre todo, los efectos metabólicos, con el consiguiente aumento de peso y, en menor medida, los efectos extrapiramidales o de sedación más severos inducidos por neurolepticos clásicos (Werner y Coveñas, 2014). El intervalo de acción de antipsicóticos atípicos se ha atribuido a su capacidad de unirse, además de a los receptores D2, también a otras clases de receptores incluyendo, en particular, los receptores α_2 adrenérgicos (Hertel y col., 1999; Hecht y col., 2012; Brosda y col., 2014). En particular, BROSDA JAN Y COL: “[alpha]2-Adrenoceptors are targets for antipsychotic drugs”, PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 231, n.º 5, 2 de febrero de 2014 (02/02/2014), páginas 801-812, describe el uso de antagonistas alfa-2 adrenérgicos solos o junto con fármacos antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia.

Deficiencias en el estado de la técnica

En vista de lo indicado anteriormente, es evidente que los antipsicóticos típicos y atípicos aún no han resuelto satisfactoriamente el problema de proporcionar un tratamiento terapéuticamente eficaz y aceptable para el tratamiento de la esquizofrenia. Como ya se ha mencionado, el producto más prometedor, la clozapina, tampoco es inmune a efectos secundarios peligrosos tales como, por ejemplo, la neutropenia.

Dado el estado de conocimiento actual y los fármacos disponibles hasta la fecha, descritos anteriormente, la búsqueda de antipsicóticos alternativos sigue estando en vigor, no solo para comprender mejor los mecanismos y alteraciones subyacentes a las psicosis sino, por encima de todo, para identificar nuevas herramientas terapéuticas eficaces con efectos secundarios menos graves.

Problema técnico

Por lo tanto, sigue existiendo una alta demanda en la comunidad médica para disponer de un nuevo producto eficaz, fiable, seguro para el paciente, que tenga al menos las mismas (posiblemente mejores) características ventajosas de los mejores antipsicóticos atípicos actualmente en uso o bajo estudio.

En particular, la “meta” buscada es la de identificar una molécula que tenga las características ventajosas de la clozapina pero, posiblemente, sin sus efectos secundarios (tales como, por ejemplo, la posible neutropenia) que evite su uso como fármaco de primera elección, que permita por tanto intervenir de forma ventajosa en fases más tempranas con una terapia adecuada que bloquee o ralentice significativamente el progreso de la enfermedad y sus síntomas, mejorando simultáneamente la calidad de vida del propio paciente.

El objeto de la presente invención es proporcionar una solución adecuada al problema técnico expuesto aquí anteriormente.

Descripción resumida de la invención

El solicitante ha descubierto ahora inesperadamente que el compuesto (8aR,12aS,13aS)-5,8,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-decahidro-3-metoxi-12-(etilsulfonil)-6H-isoquino [2,1-g] [1,6]naftiridina [CAS-186002-54-0], comúnmente conocido en la bibliografía con el código RS-79948-197 (y con esto indicado a continuación en la memoria, por conveniencia), es capaz de proporcionar una solución adecuada al problema técnico indicado anteriormente.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es el compuesto indicado con el código RS-79948-197 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia, como se informa en la reivindicación independiente adjunta.

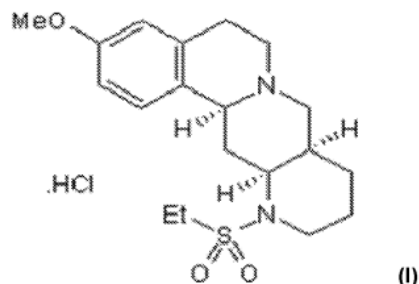
Otro objeto de la presente invención está formado por una composición farmacéutica que comprende el compuesto RS-79948-197 mencionado anteriormente para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia, como se informa en la reivindicación independiente adjunta.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se presentan en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Las realizaciones preferidas de la presente invención recogidas en la siguiente descripción se presentan en la presente memoria como ejemplo únicamente.

Descripción detallada de la invenciónIntroducción

El compuesto de fórmula (I), comúnmente designado con el código RS-79948-197,



es un compuesto conocido que se comercializa como un antagonista α_2 adrenérgico selectivo y potente (por ejemplo, comercializado por la empresa Tocris, un distribuidor autorizado de Roche Bioscience). Toda la presente bibliografía científica, según el conocimiento de los presentes inventores, acepta la definición y el uso de esta molécula como antagonista α_2 adrenérgico selectivo, basándose en estudios de unión (Milligan y col., 1997; Uhlen y col., 1998). Sin embargo, durante sus estudios, además de los efectos antiadrenérgicos esperados, los presentes inventores han descubierto otros efectos inesperados que la actividad del antagonista α_2 adrenérgico selectivo no puede explicar. A continuación se llevaron a cabo otros tipos de ensayos, destinados a verificar si los efectos inesperados del fármaco estaban causados por su interacción con los receptores D2 de dopamina y si, posiblemente, mostraba las características de un fármaco antipsicótico. De forma bastante sorprendente, todos los ensayos confirmaron esta hipótesis. Se llevaron a cabo ensayos de unión a receptores D2 dopaminérgicos humanos en células transfectadas para la actividad farmacológica D2 dopaminérgica en preparaciones de arteria de conejo, experimentos de microdialisis para evaluar la capacidad de alterar los niveles cerebrales de dopamina en ratas *in vivo* así como ensayos de comportamiento en ratas sobre el antagonismo de estereotipias inducidas por el agonista de D2 selectivo quinpirol y en el déficit de "inhibición prepulso" inducido por quinpirol y MK-801, un antagonista de los receptores NMDA de glutamato. Cabe señalar que el último ensayo se considera el "patrón oro" para la evaluación de la posible actividad antipsicótica atípica de un fármaco.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: muestra el efecto del pretratamiento con RS-79948-197 en la hipermotilidad inducida por anfetaminas. Los datos son el promedio de 5 ratas y se expresan como recuento total. *P < 0,05 frente a pretratamiento con solución salina fisiológica (test t de Student).

Figura 2: muestra el efecto del tratamiento con RS 79948-197 en estereotipias inducidas por quinpirol. Los datos son el promedio de 6 ratas y se expresan como recuentos totales. *P < 0,01 frente a tratamiento con solución salina fisiológica (test t de Student).

Figura 3: muestra el efecto del tratamiento con RS-79948-197 o clozapina sobre el déficit de PPI inducido por MK-801. Los datos son el promedio de 4-8 ratas. *P < 0,05, **P < 0,01 frente a VEH+MK (ANOVA unidireccional seguido del test de Tukey). Los grupos tratados previamente con RS-79948-197 o clozapina no son significativamente diferentes del grupo tratado con vehículo (test de Tukey y ANOVA).

Figura 4: muestra el efecto de RS-79948-197 (a 3 mg/kg, administración i.p., n = 3) y clozapina (a 2,5 mg/kg, administración, i.p., n = 3) en niveles extracelulares de dopamina (DA) medidos por microdialisis en la corteza prefrontal medial de rata (mPFC). Los fármacos se administraron a tiempo T=60 min, como indica la flecha. Los valores se expresan como porcentaje del valor basal (media +/-SEM).

Descripción

En particular, el estudio de unión al receptor se realizó analizando la capacidad de sustituir la unión de [3 H]metil-espiperona a partir del receptor D2_{largo} humano expresado en células HEK-293 (Hall, D.A. y Strange, P.G., 1997, Brit. J. Pharmacol. 121:731-736). RS-79949-197 inhibió la unión con una K_i igual a 95 nM (es decir, con una afinidad de forma ventajosa aproximadamente el doble que la de clozapina).

En el ensayo de contractibilidad en la arteria de la oreja derecha (Steinsland, O.S. y Hieble, J.P., 1978, Science, 199:443-445), el RS-79948-197, a la concentración de 100 nM, antagonizó en un 70 % el efecto del agonista D2 selectivo, quinpirol, mostrando una potencia superior a la de la sulpirida, un antagonista D2 selectivo, que a la misma concentración inhibe aproximadamente un 40 %, mientras que a concentraciones más altas, RS-79948-197 ha cancelado completamente la liberación inducida por quinpirol, dando lugar a un aumento en la contractibilidad de la preparación.

También se realizaron algunos ensayos de comportamiento para identificar posibles propiedades antipsicóticas de RS-79948-197. En el ensayo de hipermotilidad inducida por anfetamina (a 2,5 mg/kg, administración i.p.), considerada predictiva de la eficacia en los síntomas positivos de psicosis, RS-79948-197 (a 3 mg/kg, administración i.p.) disminuyó significativamente la distancia total recorrida por ratas en 120 minutos (véase la Figura 1 adjunta).

A su vez, la Figura 2 adjunta muestra que RS-79948-197 (a 3 mg/kg, administración i.p.) también redujo eficazmente las estereotipias inducidas por el agonista D2 selectivo quinpirol (a 0,5 mg/kg, administración i.p.).

La actividad de RS-79948-197 también se evaluó en el déficit de "inhibición de prepulso" (PPI) inducido por MK-801, un antagonista de los receptores NMDA de glutamato. Como se ha mencionado anteriormente, este último ensayo se considera el "patrón oro" para la evaluación de la posible actividad antipsicótica atípica de un fármaco y es predictiva de la eficacia en síntomas negativos, así como en positivos, de esquizofrenia. El ensayo mostró que el déficit de PPI inducido por MK-801 (a 0,1 mg/kg, administración i.p.) se redujo eficazmente mediante RS-79948-197 (a 3 mg/kg, administración i.p.), lo que llevó los valores de PPI al nivel de los animales de control (véase la Figura 3 adjunta), de forma comparable al efecto determinado por clozapina (a una dosis casi doble, es decir, a 5 mg/kg, administración i.p.).

También se evaluó además el efecto de RS-79948-197 sobre los niveles extracelulares de dopamina en la corteza cerebral prefrontal de rata, a través de microdiálisis en ratas en movimiento libre. Como puede verse claramente en la Figura 4 adjunta, los efectos de los dos fármacos se superponen sustancialmente, ya que ambos han aumentado la concentración extracelular de dopamina hasta aproximadamente un 250 % del valor basal respectivo. Dada la hipótesis de hipodopaminergia cortical en la etiopatogénesis de la esquizofrenia, la capacidad de un fármaco para aumentar la dopamina cortical se considera un efecto favorable para sus propiedades antipsicóticas.

Todos estos resultados considerados globalmente han llevado a la conclusión de que RS-79948-197, además de sus características bien conocidas como compuesto selectivo para los receptores α_2 adrenérgicos, presentan de forma ventajosa las características preclínicas de un fármaco antipsicótico atípico, dando como resultado un fármaco antipsicótico atípico potencial de primera elección para su uso en el tratamiento de psicosis, especialmente de la esquizofrenia.

En vista de lo expuesto anteriormente, la presente invención se dirige a los siguientes puntos:

- el compuesto (8aR,12aS,13aS)-5,8,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-decahidro-3-metoxi-12-(etilsulfonil)-6H-isoquino[2,1-g][1,6]naftiridina [CAS-186002-54-0] de fórmula (I), comúnmente conocido como RS-79948-197, así como sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia;
- una composición farmacéutica que comprende el compuesto RS-79948-197 anterior, o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia;
- la composición farmacéutica descrita anteriormente que comprende además uno o más compuestos farmacológicamente activos que tienen las características de un antipsicótico atípico, tales como los mencionados anteriormente, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia;
- la composición farmacéutica descrita anteriormente, en la que el compuesto antipsicótico atípico mencionado anteriormente es preferiblemente clozapina, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia;
- la composición farmacéutica anterior, en la que la relación molar recíproca entre RS-79948-197 y dicho uno o más compuestos antipsicóticos atípicos es de 99:1 a 1:99, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia; preferiblemente, dicha relación molar es 90:10 a 10:90; más preferiblemente, dicha relación molar es de 80:20 a 20:80; más preferiblemente, dicha relación molar es de 70:30 a 30:70; más preferiblemente, dicha relación molar es de 60:40 a 40:60; aún más preferiblemente, dicha relación molar es 55:45 a 45:55; aún más preferiblemente, dicha relación molar es aproximadamente 50:50; por ejemplo, dicha relación molar es 50:50;
- la composición farmacéutica anterior, que comprende además uno o más excipientes, cargas, vehículos, adyuvantes, agentes espesantes, agentes disgregantes, agentes emulsionantes, conservantes, conocidos y comúnmente utilizados en la técnica farmacéutica de formulación, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia;
- la composición farmacéutica anterior, en forma de una formulación de liberación controlada, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia;
- la composición farmacéutica anterior, en forma de una formulación de liberación inmediata, o una formulación de liberación sostenida, o una formulación de liberación cronoactiva, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia; el término "cronoactivo" significa que el principio o principios activos se tratan de forma distinta (por ejemplo, se encapsulan en diferentes polímeros cronoactivos adecuados) para liberar el uno o más principios activos en diferentes períodos de tiempo o en diferentes posiciones del tracto intestinal;
- la composición farmacéutica anterior, en forma de una formulación para administración oral o para administración inyectable, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

Las diversas formas farmacéuticas de la presente invención para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia se preparan utilizando procedimientos de preparación y aparatos relacionados comúnmente conocidos y utilizados en la técnica de farmacéutica preparativa; por lo tanto, el experto en la técnica no tendrá ninguna dificultad para adoptar el procedimiento y el aparato más adecuados para realizar la forma farmacéutica deseada según el tipo de administración y dosis seleccionados. Por lo tanto, no se requieren detalles explicativos adicionales en este sentido.

También en cuanto a la dosis de los fármacos de la presente invención, el técnico experto puede seleccionar la misma haciendo uso de la información y los principios conocidos para el uso de los fármacos ya utilizados en el campo para este propósito. Un intervalo de dosificación terapéutico preferido para el compuesto RS-79948-197 es

de forma típica de 0,03 mg a 10 mg/kg/día, dependiendo del estado del paciente; preferiblemente, de 0,04 mg a 7 mg/kg/día; más preferiblemente, de 0,05 mg a 5 mg/kg/día.

- 5 Partiendo de los resultados de los experimentos de los presentes inventores fue por lo tanto posible concluir que el compuesto RS-79948-197 presenta de una forma ventajosa y prometedora las características farmacológicas preclínicas de las sustancias definidas como “antipsicóticos atípicos”, por ejemplo, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol y similares. En realidad, con estos fármacos (en algunos aspectos mejores), pudo demostrarse su capacidad para: a) unirse tanto a los receptores D2 de dopamina como a los receptores α_2 noradrenérgicos; b) aumentar los niveles extracelulares de dopamina preferiblemente en la corteza prefrontal; c) antagonizar las estereotipias inducidas por el agonista dopaminérgico selectivo quinpirol sin inducir efectos extrapiramidales *per se*; d) antagonizar la destrucción en ratas de la inhibición de prepulso inducida por MK-801, un antagonista no competitivo de receptores NMDA; e) antagonizar la hipermotilidad inducida por amfetamina en ratas.
- 10
- 15 Estos resultados son el resultado de la investigación preclínica *in vitro* e *in vivo* en animales (ratas) y, en el caso de análisis de unión al receptor, también en células transfectadas con receptores de tipo humano.

Aplicabilidad Industrial

- 20 Según la invención, los resultados de los experimentos preclínicos realizados por los presentes autores indican que el compuesto RS-79948-197 tiene las características farmacológicas ventajosas de las sustancias definidas como “antipsicóticos atípicos”, en particular clozapina. En realidad, como estos fármacos, RS-79948-197 resultó ser capaz de: a) unirse tanto a los receptores D2 de dopamina como a los receptores α_2 -noradrenérgicos; b) aumentar los niveles extracelulares de dopamina preferiblemente en la corteza prefrontal; c) antagonizar las estereotipias inducidas por el agonista dopaminérgico selectivo quinpirol sin inducir efectos extrapiramidales *per se*; d) antagonizar en ratas la destrucción de la denominada inhibición de prepulso inducida por MK-801, un antagonista no competitivo de los receptores NMDA; e) antagonizar la hipermotilidad inducida por amfetamina en ratas.
- 25
- 30 Todos estos resultados son extremadamente interesantes y ventajosos en cuanto al posible uso de RS-79948-197 en el tratamiento de la esquizofrenia.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto (8aR,12aS,13aS)-5,8,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-decahidro-3-metoxi-12-(etilsulfonil)-6H-isoquinol[2,1-g][1,6]naffiridina [CAS-186002-54-0], comúnmente conocido como RS-79948-197, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto RS-79948-197 de la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.
3. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia, en la que la dosificación terapéutica del compuesto RS-79948-197 mencionado anteriormente es entre 0,03 y 10 mg/kg/día.
4. La composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 2-3, que comprende además uno o más compuestos farmacéuticamente activos que tienen las características de un antipsicótico atípico, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.
5. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que dicho compuesto antipsicótico atípico preferido es clozapina, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.
6. La composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 4-5, en la que la relación molar entre RS-79948-197 y dicho uno o más compuestos antipsicóticos atípicos está entre 99:1 y 1:99, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.
7. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, que comprende además uno o más excipientes, cargas, vehículos, adyuvantes, agentes espesantes, agentes disgregantes, agentes emulsionantes, conservantes, que son conocidos y utilizados comúnmente en la técnica farmacéutica de formulación, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.
8. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en forma de una formulación de liberación controlada, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.
9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en forma de una formulación de liberación inmediata, o una formulación de liberación sostenida, o una formulación de liberación cronoactiva, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.
10. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en forma de una formulación para administración oral o para administración inyectable, para su uso en el tratamiento de esquizofrenia.

Figura 1

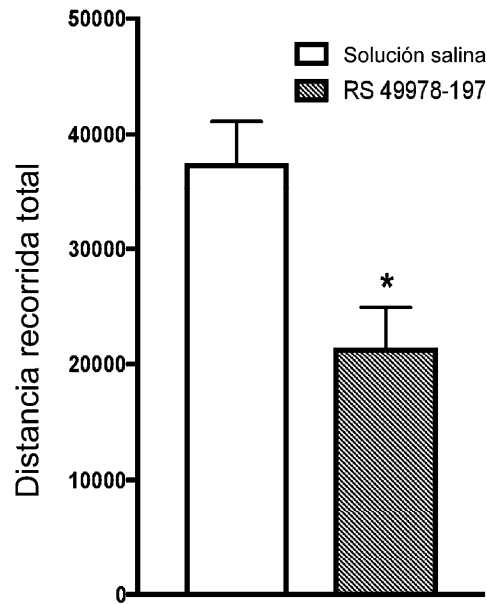


Figura 2

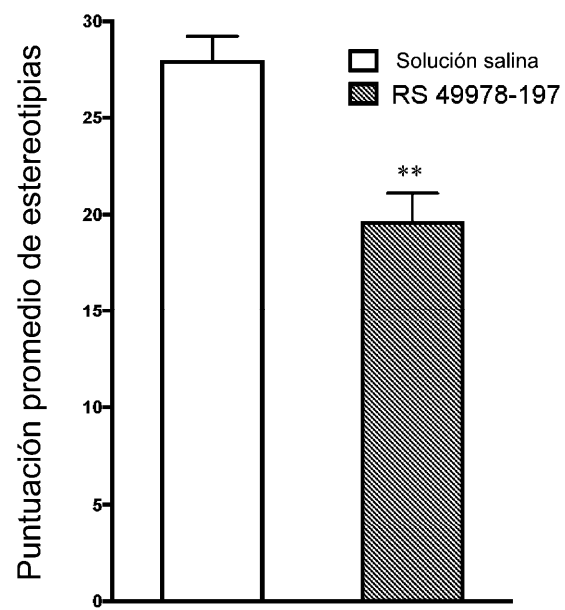


Figura 3

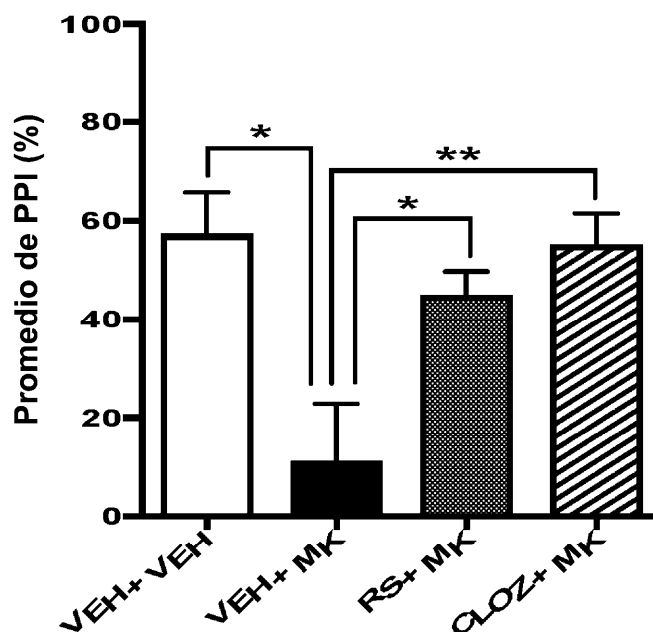
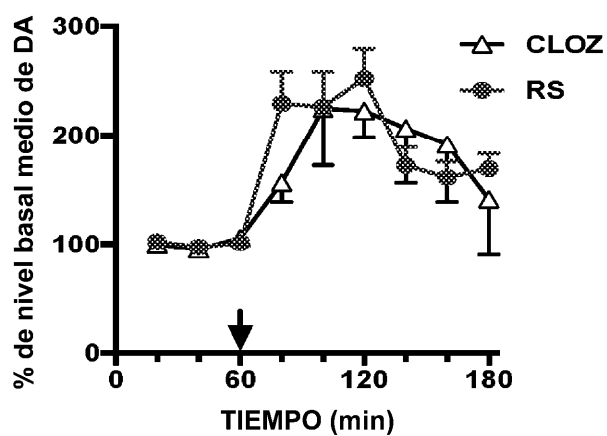


Figura 4



Efecto de RS 79948 (3 mg/kg, IP, n=9) y clozapina (2,5 mg/kg, IP, n=3) sobre los niveles extracelulares de dopamina (DA) medidos por microdiálisis en la corteza prefrontal medial de rata (mPFC). Los fármacos se administraron a tiempo T=60 min, como indica la flecha. Los valores se expresan como porcentaje del valor basal (media $\pm$ SEM).