

USO DE LUVADAXISTAT PARA EL TRATAMIENTO DE DETERIORO COGNITIVO

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 63/200,327, presentada el 1 de marzo de 2021; Solicitud Provisional Estadounidense No. 63/229,945, presentada el 5 de agosto de 2021; Solicitud Provisional Estadounidense No. 63/264,747, Presentada el 1 de diciembre de 2021; Solicitud Provisional Estadounidense No. 63/265,628, presentada el 17 de diciembre de 2021, cuyos contenidos de cada una se incorporan por referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

Se describen en la presente métodos para tratar deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo. También se describen métodos para tratar al menos un síntoma cognitivo, *por ejemplo*, al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia, en un paciente en necesidad del mismo, así como métodos para incrementar plasticidad sináptica y/o potenciación a largo plazo en un paciente en necesidad del mismo.

Antecedentes de la Invención

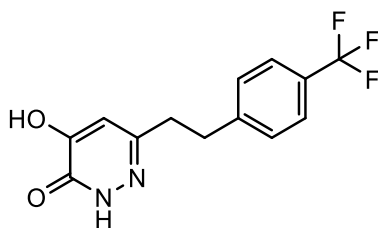
La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta aproximadamente 1% de la población, con estimaciones de prevalencia por toda la vida que varía de 5.6 a 11.9 por 1000 personas. La esquizofrenia se caracteriza por psicosis, deterioros cognitivos, y/o déficits sociales y motivacionales. Por ejemplo, la esquizofrenia se puede caracterizar por síntomas positivos (*por ejemplo*, alucinaciones o delirios), síntomas negativos (*por ejemplo*, anhedonia, abulia, afecto embotado, habla espontánea reducida, y retraimiento social), y/o deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS). Los síntomas cognitivos de esquizofrenia afectan una amplia variedad de dominios, incluidos, pero no limitados a, atención, memoria de trabajo y/o funciones ejecutivas. Aunque los síntomas positivos de la esquizofrenia tienden a recaer y remitir, en el entorno actual, los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia son frecuentemente crónicos e impactan el funcionamiento social para aquellos afectados, reflejando conocimiento actual limitado en el curso de la progresión de síntomas y tratamientos disponibles.

Aunque los síntomas negativos y cognitivos son altamente predictivos de la calidad de vida y recuperación funcional, no existen tratamientos aprobados para el deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia. Por consiguiente, existe la necesidad por tratamientos novedosos de deterioro cognitivo, incluido deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia.

La D-aminoácido oxidasa (DAAO) es una enzima peroxisomal que degrada los D-aminoácidos neutros tal como D-serina, un co-agonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Junto con el glutamato, la D-serina media la transmisión del receptor NMDA, plasticidad sináptica, y otras funciones fisiológicas. Adicionalmente, la D-serina es un ligando endógeno para el receptor de delta (δ)2 glutamato (GluR δ 2), que se ha implicado en la plasticidad sináptica y depresión a largo plazo.

De esta forma, los inhibidores de DAAO pueden ser útiles para tratar deterioro cognitivo, que incluye tratar síntomas cognitivos asociados con esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos (por ejemplo, trastornos psicóticos) y trastornos neurológicos.

El Compuesto (I) es un inhibidor de DAAO de la siguiente estructura:



Ver Publicación PCT No. WO 2013/027000, que se incorpora en la presente por referencia, *por ejemplo*, Ejemplo 36. El Compuesto (I) también es referido como luvadaxistat, TAK-831, y NBI-1065844.

Breve descripción de la invención

Se describe en la presente un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente 1 mg a o 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg) de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma/domino cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata mediante la administración.

También se describe en la presente al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usarse en un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo, el método que comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg) del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

También se describe en la presente el uso de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de un medicamento para usarse en un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg) del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

En algunas modalidades, el método comprende:

- administrar al paciente 1 mg a 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg; 10 mg a 50 mg; 20 mg a 50 mg; 25 mg a 50 mg; 20 mg o 50 mg; 20 mg; 50 mg) de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 1 mg a 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg; 20 mg a 50 mg;

20 mg o 50 mg; 20 mg; 50 mg) de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

5 En algunas modalidades, el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada. En algunas modalidades, el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas
10 deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

En algunas modalidades, la administración mejora la respuesta del condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora La
15 potencia de la banda gamma de la respuesta auditiva de estado estacionario (ASSR) del paciente.

En algunas modalidades, la administración incrementa los niveles de D-serina del paciente.

En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en una medida cognitiva. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en una medida de dominios cognitivos. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación total del
20 paciente en las mediciones cognitivas.

En algunas modalidades, la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en
25 esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve
30 (BVMT-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVMT-R antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la Herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual
35 (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

En algunas modalidades, el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable asociado con

esquizofrenia antes de la administración. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia es estable durante al menos un mes antes de la administración. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social. En algunas modalidades, la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa/mide usando la escala de síndrome positivo y negativo (PANSS). En algunas modalidades, la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando el instrumento de escala de síntoma negativo breve (BNSS).

En algunas modalidades, el paciente no muestra ninguno de síntomas depresivos o extrapiramidales antes de la administración. En algunas modalidades, al paciente se le administró un tratamiento antipsicótico estable en una dosis diaria de 2-6 mg de equivalentes de risperidona antes de la administración.

En algunas modalidades, no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

En algunas modalidades, la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se mide de acuerdo con escala de síndrome positivo y negativo (PANSS).

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional es un hipnótico. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20 semanas.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg a 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al

día durante 54 semanas.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra oralmente. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de dos comprimidos recubiertos con película.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la mañana. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

En algunas modalidades, el paciente no consume jugo dentro de 1 hora antes o 1 hora después de la administración.

En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia al menos un año antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia como se define por el manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales (DSM-5). En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia como se define por la MINI versión 7.0.2.

En algunas modalidades, el paciente está en un régimen estable de medicamentos psicotrópicos. En algunas modalidades, el paciente está en un régimen de medicamentos psicotrópicos, en donde el medicamento psicotrópico no se ha incrementado durante al menos 2 meses antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente está en un régimen de medicamentos psicotrópicos, en donde el medicamento psicotrópico no ha disminuido por más de 25% durante al menos 2 meses antes de la administración.

En algunas modalidades, el paciente tiene sintomatología estable durante al menos 3 meses antes de la administración.

En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia después de 12 años de edad. En algunas modalidades, el paciente no ha recibido un diagnóstico de por vida de trastorno esquizoafectivo, un diagnóstico de por vida de trastorno bipolar, o un diagnóstico de por vida de trastorno obsesivo-compulsivo. En algunas modalidades, el paciente no padece de depresión antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente no padece de depresión medida por una escala de depresión de Calgary para puntuación de esquizofrenia (CDSS) antes de la administración.

También se describe en la presente un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde el paciente no tiene más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (clasificación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6), que comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg) de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

También se describe en la presente al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usarse en un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde el paciente tiene no más de síntomas

positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (clasificación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1 (delirios), P3 (comportamiento alucinatorio), P4 (excitación), P5 (grandiosidad), y/o P6 (susplicia), el método comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg) del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

También se describe el uso de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de un medicamento para usarse en un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6), el método comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg) del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

En algunas modalidades, el método comprende:

- administrar al paciente 1 mg a 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg; 10 mg a 50 mg; 20 mg a 50 mg; 25 mg a 50 mg; 20 mg o 50 mg; 20 mg; 50 mg) de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 1 mg a 500 mg (*por ejemplo*, 1 mg a 100 mg; 10 mg a 50 mg; 20 mg a 50 mg; 25 mg a 50 mg; 20 mg o 50 mg; 20 mg; 50 mg) de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

En algunas modalidades, la administración mejora la respuesta del condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora La potencia de la banda gamma de la respuesta auditiva de estado estacionario (ASSR) del paciente.

En algunas modalidades, la administración incrementa los niveles de D-serina del paciente.

En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en una medida cognitiva. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en una medida de dominios cognitivos. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación total del paciente en las mediciones cognitivas.

En algunas modalidades, la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración. En algunas modalidades, la

administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVMT-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVMT-R antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

En algunas modalidades, no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

En algunas modalidades, la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

En algunas modalidades, el paciente no muestra ninguno de síntomas depresivos o extrapiramidales antes de la administración. En algunas modalidades, al paciente se le administró un tratamiento antipsicótico estable en una dosis diaria de 2-6 mg de equivalentes de risperidona antes de la administración.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20 semanas.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg a 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 54 semanas.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra oralmente. En algunas

modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de dos comprimidos recubiertos con película.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la mañana. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

En algunas modalidades, el paciente no consume jugo dentro de 1 hora antes o 1 hora después de la administración.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente. En algunas modalidades, el al menos un agente activo adicional problemas de comportamiento asociados con al menos un síntoma negativo de esquizofrenia en el paciente. En algunas modalidades, la gravedad del al menos un síntoma se mide de acuerdo con Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS).

En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia es síndrome motivacional. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, embotamiento social, pérdida de motivación, energía disminuida, aislamiento social, e interés reducido en interacción social.

En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional es un hipnótico. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia al menos un año antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia como se define por el manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales (DSM-5). En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia como se define por la MINI versión 7.0.2.

En algunas modalidades, el paciente está en un régimen estable de medicamentos psicotrópicos. En algunas modalidades, el paciente está en un régimen de medicamentos psicotrópicos, en donde el medicamento psicotrópico no se ha incrementado durante al menos 2 meses antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente está en un régimen de medicamentos psicotrópicos, en donde el medicamento psicotrópico no ha disminuido por más de 25% durante al menos 2 meses antes de la administración.

En algunas modalidades, el paciente tiene sintomatología estable durante al menos 3 meses antes de la administración.

En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia después de 12 años de edad. En algunas modalidades, el paciente no ha recibido un diagnóstico de por vida de trastorno esquizoafectivo, un diagnóstico de por vida de trastorno bipolar, o un diagnóstico de por vida de trastorno obsesivo-compulsivo. En algunas modalidades, el paciente no padece de depresión antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente no padece de depresión medida por una escala de depresión de Calgary para puntuación de esquizofrenia (CDSS) antes de la administración.

También se describe en la presente un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma/dominio cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata mediante la administración. En algunas modalidades, el al menos un síntoma/dominio cognitivo asociado con esquizofrenia se expresa por una amplia gama de disfunciones cognitivas. En algunas modalidades, el al menos un síntoma/dominio cognitivo asociado con esquizofrenia es procesamiento de información deficiente, capacidad deteriorada para enfocarse en objetivos, anomalías de memoria de trabajo y aprendizaje, o cualquier combinación de los mismos.

También se describe en la presente al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usarse en un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma/dominio cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata mediante la administración.

También se describe en la presente el uso de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de un medicamento para usarse en un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma/dominio cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata mediante la administración.

En algunas modalidades, el método comprende:

- administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

En algunas modalidades, el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada. En algunas modalidades, el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

En algunas modalidades, la administración mejora la respuesta del condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora La potencia de la banda gamma de la respuesta auditiva de estado estacionario (ASSR) del paciente.

En algunas modalidades, la administración incrementa los niveles de D-serina del paciente.

En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en una medida cognitiva. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en una medida de dominios cognitivos. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación total del paciente en las mediciones cognitivas.

En algunas modalidades, la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVMT-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVMT-R antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

En algunas modalidades, el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia antes de la administración. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia es estable durante al menos un mes antes de la administración. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se elige de

anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social. En algunas modalidades, la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando la evaluación PANSS. En algunas modalidades, la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando el instrumento de escala de síntoma negativo breve (BNSS).

En algunas modalidades, el paciente no muestra ninguno de síntomas depresivos o extrapiramidales antes de la administración. En algunas modalidades, al paciente se le administró un tratamiento antipsicótico estable en una dosis diaria de 2-6 mg de equivalentes de risperidona antes de la administración.

En algunas modalidades, no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

En algunas modalidades, la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional es un hipnótico. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20 semanas.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 125 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 500 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra menos de 500 mg del al menos un compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de dos comprimidos recubiertos con película.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la mañana. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

En algunas modalidades, el paciente no consume jugo dentro de 1 hora antes o 1 hora después de la administración.

En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia al menos un año antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia como se

define por el manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales (DSM-5). En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia como se define por la MINI versión 7.0.2.

En algunas modalidades, el paciente está en un régimen estable de medicamentos psicotrópicos.

5 En algunas modalidades, el paciente está en un régimen de medicamentos psicotrópicos, en donde el medicamento psicotrópico no se ha incrementado durante al menos 2 meses antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente está en un régimen de medicamentos psicotrópicos, en donde el medicamento psicotrópico no ha disminuido por más de 25% durante al menos 2 meses antes de la administración.

10 En algunas modalidades, el paciente tiene sintomatología estable durante al menos 3 meses antes de la administración.

En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia después de 12 años de edad. En algunas modalidades, el paciente no ha recibido un diagnóstico de por vida de trastorno esquizoafectivo, un diagnóstico de por vida de trastorno bipolar, o un diagnóstico de por vida de trastorno
15 obsesivo-compulsivo. En algunas modalidades, el paciente no padece de depresión antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente no padece de depresión medida por una escala de depresión de Calgary para puntuación de esquizofrenia (CDSS) antes de la administración.

También se describe en la presente un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo
20 PANSS P1, P3, P4, P5, P6), que comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

25 También se describe en la presente al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usarse en un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6), el método comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg del al
30 menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

También se describe en la presente el uso de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de un medicamento para usarse en un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en
35 donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6), el método comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

En algunas modalidades, el método comprende:

- administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gamma de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

En algunas modalidades, la administración mejora la respuesta del condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora la potencia de la banda gamma de la respuesta auditiva de estado estacionario (ASSR) del paciente.

En algunas modalidades, la administración incrementa los niveles de D-serina del paciente.

En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en una medida cognitiva. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en una medida de dominios cognitivos. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación total del paciente en las mediciones cognitivas.

En algunas modalidades, la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVMT-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVMT-R antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora el desempeño del paciente en la Herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración. En algunas modalidades, la administración mejora la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

En algunas modalidades, no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma

negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

En algunas modalidades, la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

5 En algunas modalidades, el paciente no muestra ninguno de síntomas depresivos o extrapiramidales antes de la administración. En algunas modalidades, al paciente se le administró un tratamiento antipsicótico estable en una dosis diaria de 2-6 mg de equivalentes de risperidona antes de la administración.

10 En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20 semanas.

15 En algunas modalidades, al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 125 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 500 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra menos de 500 mg del al menos un compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de dos comprimidos recubiertos con película.

20 En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la mañana. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

En algunas modalidades, el paciente no consume jugo dentro de 1 hora antes o 1 hora después de la administración.

25 En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

30 En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional es un hipnótico. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

35 En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia al menos un año antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia como se define por el manual de diagnóstico y estadística de trastornos mentales (DSM-5). En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia como se define por la MINI versión 7.0.2.

En algunas modalidades, el paciente está en un régimen estable de medicamentos psicotrópicos. En algunas modalidades, el paciente está en un régimen de medicamentos psicotrópicos, en donde el medicamento psicotrópico no se ha incrementado durante al menos 2 meses antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente está en un régimen de medicamentos psicotrópicos, en donde el

medicamento psicotrópico no ha disminuido por más de 25% durante al menos 2 meses antes de la administración.

En algunas modalidades, el paciente tiene sintomatología estable durante al menos 3 meses antes de la administración.

En algunas modalidades, el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia después de 12 años de edad. En algunas modalidades, el paciente no ha recibido un diagnóstico de por vida de trastorno esquizoafectivo, un diagnóstico de por vida de trastorno bipolar, o un diagnóstico de por vida de trastorno obsesivo-compulsivo. En algunas modalidades, el paciente no padece de depresión antes de la administración. En algunas modalidades, el paciente no padece de depresión medida por una escala de depresión de Calgary para puntuación de esquizofrenia (CDSS) antes de la administración.

También se describe en la presente un método para tratar el deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

También se describe en la presente al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usarse en un método para tratar el deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

También se describe en la presente el uso de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de un medicamento para usarse en un método para tratar el deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

En algunas modalidades, el método comprende:

- administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

En algunas modalidades, el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada. En algunas modalidades, el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

En algunas modalidades, la administración trata el al menos un síntoma cognitivo.

En algunas modalidades, la administración mejora la respuesta del condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora La potencia de la banda gamma de la respuesta auditiva de estado estacionario (ASSR) del paciente.

En algunas modalidades, la administración incrementa los niveles de D-serina del paciente.

En algunas modalidades, el al menos un síntoma cognitivo se asocia con un trastorno psicótico. En algunas modalidades, el trastorno psicótico se elige de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión. En algunas modalidades, el trastorno psicótico es trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con la agresión. En algunas modalidades, el trastorno psicótico es esquizofrenia no asociada con agresión.

En algunas modalidades, el paciente padece de demencia. En algunas modalidades, el paciente padece de un trastorno de estado de ánimo.

En algunas modalidades, el paciente padece una enfermedad elegida de trastorno por déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión y delirio. En algunas modalidades, el paciente padece una enfermedad elegida entre enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 1 mg a 100 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg a 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg o 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día

durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 54 semanas.

5 En algunas modalidades, al paciente se le administra 50 mg a 500 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 125 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 500 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra menos de 500 mg del al menos un compuesto una vez al día.

10 En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de dos comprimidos recubiertos con película.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la mañana. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

15 En algunas modalidades, el paciente no consume jugo dentro de 1 hora antes o 1 hora después de la administración.

20 En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente. En algunas modalidades, el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

También se describe en la presente un método para incrementar los niveles de D-serina en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente menos de 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

25 También se describe en la presente al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usarse en un método para incrementar Los niveles de D-serina en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente menos de 500 mg del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

30 También se describe en la presente el uso de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de un medicamento para usarse en un método para incrementar Los niveles de D-serina en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente menos de 500 mg del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

35 En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 125 mg del al menos un compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 1 mg a 100 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg a 50 mg del al menos un

compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg o 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

5 En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día
10 durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 54 semanas.

En algunas modalidades, el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

15 En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20 semanas.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de dos comprimidos recubiertos con película.

20 En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la mañana. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

En algunas modalidades, el paciente no consume jugo dentro de 1 hora antes o 1 hora después de la administración.

25 En algunas modalidades, la administración mejora la respuesta del condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora La potencia de la banda gamma de la respuesta auditiva de estado estacionario (ASSR) del paciente.

30 En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional es un hipnótico. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

35 En algunas modalidades, el paciente padece una enfermedad elegida de trastorno por déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión y delirio. En algunas modalidades, el paciente padece una enfermedad elegida entre enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

En algunas modalidades, el paciente padece de una enfermedad elegida de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

5 En algunas modalidades, el paciente padece de demencia. En algunas modalidades, el paciente padece de un trastorno de estado de ánimo.

También se describe en la presente un método para incrementar la potenciación a largo plazo en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente menos de 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

10 También se describe en la presente al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usarse en un método para incrementar potenciación a largo plazo en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente menos de 500 mg del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

15 También se describe en la presente el uso de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de un medicamento para usarse en un método para incrementar potenciación a largo plazo en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente menos de 500 mg del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

20 En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 125 mg del al menos un compuesto una vez al día.

25 En algunas modalidades, al paciente se le administra 1 mg a 100 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg a 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg o 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

30 En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 54 semanas.

35 En algunas modalidades, el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20

semanas.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de dos comprimidos recubiertos con película.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la mañana. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

En algunas modalidades, el paciente no consume jugo dentro de 1 hora antes o 1 hora después de la administración.

En algunas modalidades, la administración incrementa los niveles de D-serina del paciente.

En algunas modalidades, la administración mejora la respuesta del condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora La potencia de la banda gamma de la respuesta auditiva de estado estacionario (ASSR) del paciente.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional es un hipnótico. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

También se describe en la presente un método para incrementar la plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente menos de 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

También se describe en la presente al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usarse en un método para incrementar plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente menos de 500 mg del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

También se describe en la presente el uso de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la preparación de un medicamento para usarse en un método para incrementar plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo, el método comprende administrar al paciente menos de 500 mg del al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 125 mg del al menos un compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 1 mg a 100 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg a 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg o 50 mg del al menos un compuesto

una vez al día.

En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día. En algunas modalidades, al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 14 semanas y luego al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día durante 54 semanas.

En algunas modalidades, el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20 semanas.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la forma de dos comprimidos recubiertos con película.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la mañana. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

En algunas modalidades, el paciente no consume jugo dentro de 1 hora antes o 1 hora después de la administración.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en la mañana. En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

En algunas modalidades, el paciente no consume jugo dentro de 1 hora antes o después de la administración.

En algunas modalidades, la administración incrementa los niveles de D-serina del paciente.

En algunas modalidades, la administración incrementa potenciación a largo plazo en el paciente.

En algunas modalidades, la administración mejora la respuesta del condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente. En algunas modalidades, la administración mejora La potencia de la banda gamma de la respuesta auditiva de estado estacionario (ASSR) del paciente.

En algunas modalidades, el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional es un hipnótico. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

En algunas modalidades, el paciente padece una enfermedad elegida de trastorno por déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer y mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil,

trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión y delirio. En algunas modalidades, el paciente padece una enfermedad elegida entre enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

En algunas modalidades, el paciente padece de una enfermedad elegida de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

En algunas modalidades, el paciente padece de demencia. En algunas modalidades, el paciente padece de un trastorno de estado de ánimo.

Se debe entender que las referencias en la presente a métodos de tratamiento (por ejemplo, métodos de tratamiento del deterioro cognitivo) usando al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables también deben interpretarse como referencias a:

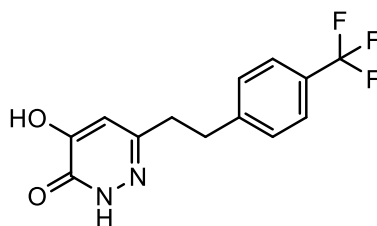
- al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables para su uso en métodos de tratamiento, por ejemplo, deterioro cognitivo; y/o

- el uso de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de un medicamento para tratar, por ejemplo, el deterioro cognitivo.

Modalidades ejemplares no limitantes 1:

Sin limitación, algunas modalidades de la descripción incluyen:

1. Un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

2. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 1, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

3. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 1 o 2, en donde la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

4. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 3, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con

esquizofrenia se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

5 5. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 4, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

10 6. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 5, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia antes de la administración.

7. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 6, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

15 8. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 6, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando PANSS.

20 9. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 6 o 7, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando el instrumento de escala de síntoma negativo breve (BNSS).

10. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 6 a 9, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia es estable durante al menos un mes antes de la administración.

25 11. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 5, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

12. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 11, en donde el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

30 13. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 12, en donde el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente.

35 14. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 13, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

15. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 14, en donde el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas.

16. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con

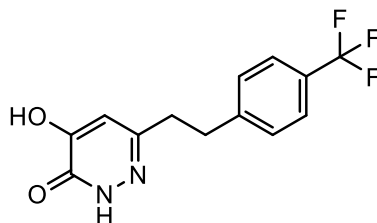
cualquiera de las Modalidades 1 a 15, en donde el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20 semanas.

17. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 16, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

18. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 16, en donde al paciente se le administra 125 mg del al menos un compuesto una vez al día.

19. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 16, en donde al paciente se le administra 500 mg del al menos un compuesto una vez al día.

20. Un método para tratar deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

21. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Modalidad 20, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

22. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Modalidad 20 o 21, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

23. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 20 a 22, en donde la administración trata el al menos un síntoma cognitivo.

24. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 20 a 23, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con un trastorno psicótico.

25. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Modalidad 24, en donde el trastorno psicótico se elige de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

26. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Modalidad 24 o 25, en donde

el trastorno psicótico es trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con la agresión.

27. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 24 a 26, en donde el trastorno psicótico es esquizofrenia no asociada con agresión.

28. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 20 a 23, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

29. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 20 a 23, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

30. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 20 a 29, en donde al paciente se le administra 50 mg a 500 mg del al menos un compuesto una vez al día.

31. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 20 a 30, en donde el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

32. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Modalidad 31, en donde el paciente tiene esquizofrenia y el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo en el paciente.

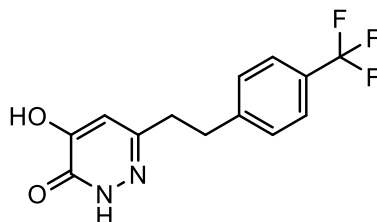
33. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Modalidad 32, en donde el al menos un síntoma negativo se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

34. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 20 a 33, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable elegido de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social antes de la administración.

35. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 34, en donde el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película.

36. Un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6),

que comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

37. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 36, en donde la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

38. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 36 o 37, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

39. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 36 a 38, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

40. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 36 a 39, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

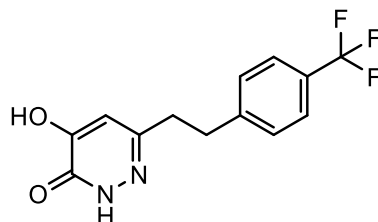
41. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 40, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

42. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1 a 19, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

43. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Modalidad 42, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

44. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo, en donde:

la composición farmacéutica comprende 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

la composición farmacéutica es para usarse una vez al día; y

al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata mediante el uso.

45. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 44, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

46. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 44 o 45, en donde el uso mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto a una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes del uso.

47. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 46, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

48. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 47, en donde el uso mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes del uso.

49. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 48, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia antes del uso.

50. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 49, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

51. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 49, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando PANSS.

52. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 49 o 50, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa

usando el instrumento de escala de síntoma negativo breve (BNSS).

53. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 49 a 52, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia es estable durante al menos un mes antes del uso.

54. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 48, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después del uso.

55. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 54, en donde la composición farmacéutica es para usarse en combinación con al menos un agente activo adicional.

56. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 55, en donde el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente.

57. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 56, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

58. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 57, en donde la composición farmacéutica es para el uso durante más de 14 semanas.

59. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 58, en donde la composición farmacéutica es para el uso durante más de 20 semanas.

60. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 59, en donde la composición farmacéutica comprende 50 mg del al menos un compuesto.

61. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 59, en donde la composición farmacéutica comprende 125 mg del al menos un compuesto.

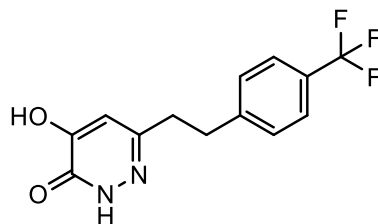
62. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 59, en donde la composición farmacéutica comprende 500 mg del al menos un compuesto.

63. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 62, en donde el uso no trata un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

64. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 63, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social antes de la administración.

65. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo, en donde:

la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes del uso.

66. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 65, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

67. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 65 o 66, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

68. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 65 a 67, en donde el uso trata el al menos un síntoma cognitivo.

69. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 65 a 68, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con un trastorno psicótico.

70. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 69, en donde el trastorno psicótico se elige de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

71. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 69 o 70, en donde el trastorno psicótico es trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con la agresión.

72. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 69 a 71, en donde el trastorno psicótico es esquizofrenia no asociada con agresión.

73. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 65 a 68, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

74. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 65 a 68, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

75. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 65 a 74, en donde:

la composición farmacéutica comprende 50 mg a 500 mg del al menos un compuesto;

la composición farmacéutica es para usar una vez al día.

76. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 65 a 75, en donde la composición farmacéutica es para usar en combinación con al menos un agente activo adicional.

77. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 76, en donde el paciente tiene esquizofrenia y el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo en el paciente.

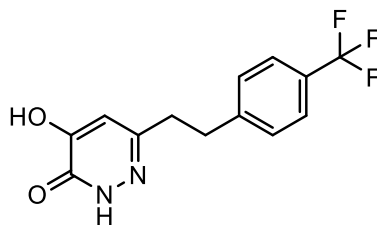
78. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 77, en donde el al menos un síntoma negativo se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

79. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 65 a 78, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable elegido de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social antes del uso.

80. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 44 a 79, en donde la composición farmacéutica está en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película.

81. Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde:

la composición farmacéutica comprende 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

la composición farmacéutica es para usar una vez al día;

el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6); y

al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata mediante el uso.

82. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 81, en donde el uso mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto a una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes del uso.

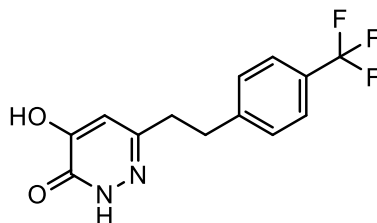
83. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 81 o 82, en donde el uso mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes del uso.

84. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 81 a 83, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después del uso.

85. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 81 a 84, en donde el uso no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

86. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 85, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

87. Uso de una composición farmacéutica que comprende 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo, en donde:

la composición farmacéutica es para usar una vez al día; y
al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata mediante el uso.

88. El uso de acuerdo con la Modalidad 87, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

89. El uso de acuerdo con la Modalidad 87 o 88, en donde el uso mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto a una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes del uso.

90. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87a 89, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

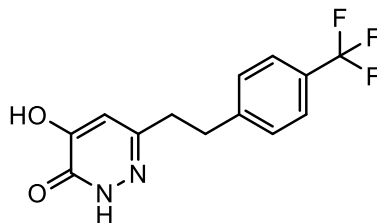
91. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a 90, en donde el uso mejora la

puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes del uso.

- 5 92. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a 91, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia antes del uso.
93. El uso de acuerdo con la Modalidad 92, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.
- 10 94. El uso de acuerdo con la Modalidad 92, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando PANSS.
95. El uso de acuerdo con la Modalidad 92 o 93, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando el instrumento de escala de síntoma negativo breve (BNSS).
- 15 96. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a 95, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia es estable durante al menos un mes antes del uso.
97. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a 91, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después del uso.
- 20 98. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a 97, en donde la composición farmacéutica es para usar en combinación con al menos un agente activo adicional.
99. El uso de acuerdo con la Modalidad 98, en donde el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente.
100. El uso de acuerdo con la Modalidad 99, en donde el al menos un síntoma negativo
- 25 asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.
101. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a 100, en donde la composición farmacéutica es para el uso durante más de 14 semanas.
102. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a101, en donde la composición
- 30 farmacéutica es para el uso durante más de 20 semanas.
103. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a102, en donde la composición farmacéutica comprende 50 mg del al menos un compuesto.
104. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a102, en donde la composición farmacéutica comprende 125 mg del al menos un compuesto.
- 35 105. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a 102, en donde la composición farmacéutica comprende 500 mg del al menos un compuesto.
106. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a 105, en donde el uso no trata un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.
107. El uso de acuerdo con la Modalidad 106, en donde el al menos un síntoma negativo

asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social antes de la administración.

108. Uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el tratamiento de deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes del uso.

109. El uso de acuerdo con la Modalidad 108, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

110. El uso de acuerdo con la Modalidad 108 o 109, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

111. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 108 a 110, en donde el uso trata el al menos un síntoma cognitivo.

112. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 108 a 111, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con un trastorno psicótico.

113. El uso de acuerdo con la Modalidad 112, en donde el trastorno psicótico se elige de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

114. El uso de acuerdo con la Modalidad 112 o 113, en donde el trastorno psicótico es trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con la agresión.

115. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 112 a 114, en donde el trastorno psicótico es esquizofrenia no asociada con agresión.

116. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 108 a 111, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

117. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 108 a 111, en donde el al menos

un síntoma cognitivo se asocia con enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

5 118. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 108 a 117, en donde:
la composición farmacéutica comprende 50 mg a 500 mg del al menos un compuesto;
la composición farmacéutica es para usar una vez al día.

119. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 108 a 118, en donde la
composición farmacéutica es para usarse en combinación con al menos un agente activo adicional.

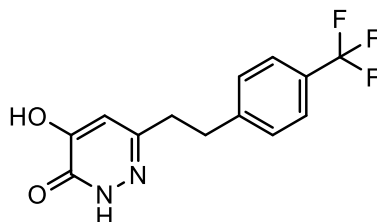
10 120. El uso de acuerdo con la Modalidad 119, en donde el paciente tiene esquizofrenia y el al
menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo en el paciente.

121. El uso de acuerdo con la Modalidad 120, en donde el al menos un síntoma negativa se
elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

122. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 108 a 121, en donde el paciente
15 tiene al menos un síntoma negativo estable elegido de anhedonia, pérdida de motivación, e interés
reducido en interacción social antes del uso.

123. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 87 a 122, en donde la composición
farmacéutica es en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película.

124. Uso de una composición farmacéutica que comprende 50 mg a 500 mg de al menos un
20 compuesto elegido del Compuesto (I):



25 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el tratamiento de al menos un síntoma
cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde:

la composición farmacéutica es para usar una vez al día;

30 el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia
(puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6); y

al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata mediante el
uso.

125. El uso de acuerdo con la Modalidad 124, en donde el uso mejora la evaluación breve de
la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto a una
35 puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes del uso.

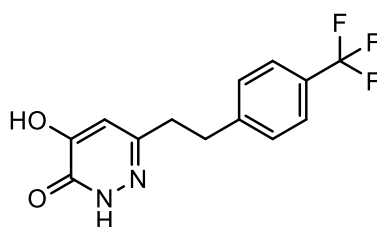
126. El uso de acuerdo con la Modalidad 124 o 125, en donde el uso mejora la puntuación
total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con
respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes del uso.

127. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 124 a 126, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después del uso.

128. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 124 a 127, en donde el uso no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

129. El uso de acuerdo con la Modalidad 128, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

130. Un método para incrementar los niveles de D-serina, potenciación a largo plazo, y/o plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente menos de 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

131. El método de acuerdo con la Modalidad 130, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

132. El método de acuerdo con la Modalidad 130 o 131, en donde el método incrementa los niveles de D-serina en el paciente.

133. El método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 130 a 132, en donde el método incrementa la potenciación a largo plazo en el paciente.

134. El método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 130 a 133, en donde el método incrementa la plasticidad sináptica en el paciente.

135. El método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 130 a 134, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

136. El método de acuerdo con la Modalidad 135, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

137. El método de acuerdo con la Modalidad 135, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

138. El método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 130 a 137, en donde la administración mejora al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del

parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente.

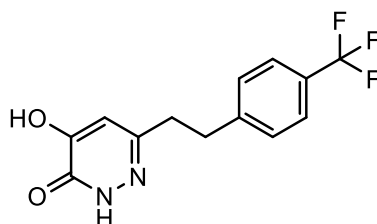
139. El método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 130 a 138, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

140. El método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 130 a 138, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

141. El método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 130 a 138, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

142. Una composición farmacéutica para usarse en incrementar los niveles de D-serina, potenciación a largo plazo, y/o plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo, en donde:

la composición farmacéutica comprende menos de 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y la composición farmacéutica es para usar una vez al día.

143. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 142, en donde la composición farmacéutica comprende 50 mg del al menos un compuesto.

144. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 142 o 143, en donde el uso incrementa los niveles de D-serina en el paciente.

145. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 142 a 144, en donde el uso incrementa la potenciación a largo plazo en el paciente.

146. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 142 a 145, en donde el uso incrementa la plasticidad sináptica en el paciente.

147. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 142 a 146, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes del uso.

148. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 147, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada,

función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

149. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con la Modalidad 147, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

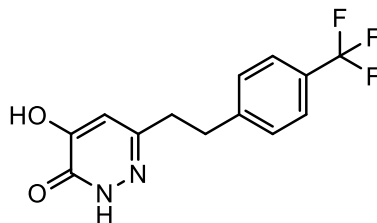
150. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 142 a 149, en donde el uso mejora al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente.

151. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 142 a 150, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

152. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 142 a 150, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

153. La composición farmacéutica para usarse de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 142 a 150, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

154. Uso de una composición farmacéutica que comprende menos de 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la preparación de un medicamento para incrementar los niveles de D-serina, potenciación a largo plazo, y/o plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo, en donde la composición farmacéutica es para usar una vez al día.

155. El uso de acuerdo con la Modalidad 154, en donde la composición farmacéutica comprende 50 mg del al menos un compuesto.

156. El uso de acuerdo con la Modalidad 154 o 155, en donde el uso incrementa los niveles de D-serina en el paciente.

157. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 154 a 156, en donde el uso incrementa la potenciación a largo plazo en el paciente.

158. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 154 a 157, en donde el uso incrementa la plasticidad sináptica en el paciente.

159. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 154 a 158, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes del uso.

160. El uso de acuerdo con la Modalidad 159, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

161. El uso de acuerdo con la Modalidad 159, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

162. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 154 a 161, en donde el uso mejora al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente.

163. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 154 a 162, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

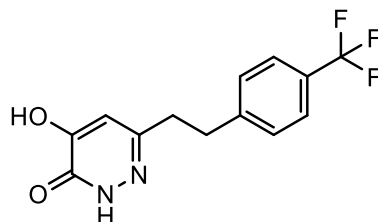
164. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 154 a 162, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

165. El uso de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 154 a 162, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

Modalidades Ejemplares No Limitantes 2:

Sin limitación, algunas modalidades/cláusulas de la descripción incluyen:

1. Un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

2. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 1, en donde el método comprende:

- administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

3. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 1 o 2, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

4. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 3, en donde la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

5. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 4, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

6. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 5, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

7. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con

cualquiera de las Cláusulas 1 a 6, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia antes de la administración.

8. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 7, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

9. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 7, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando PANSS.

10. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 7 o 8, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando el instrumento de escala de síntoma negativo breve (BNSS).

11. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 7 a 10, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia es estable durante al menos un mes antes de la administración.

12. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 6, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

13. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 12, en donde el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

14. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 13, en donde el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente.

15. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 14, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

16. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 13, en donde el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

17. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 16, en donde el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas.

18. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 17, en donde el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20 semanas.

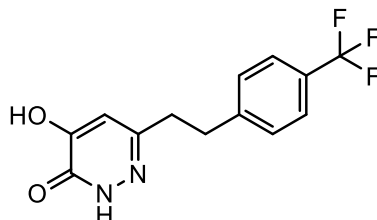
19. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 18, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

20. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 19, en donde al paciente se le administra 125 mg del al menos un compuesto una vez al día.

21. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 20, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

22. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 21, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

23. Un método para tratar deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

24. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Cláusula 23, en donde el método comprende:

- administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

25. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Cláusula 23 o 24, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

26. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 23 a 25, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada,

razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

27. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 23 a 26, en donde la administración trata el al menos un síntoma cognitivo.

28. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 23 a 27, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con un trastorno psicótico.

29. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Cláusula 28, en donde el trastorno psicótico se elige de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

30. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Cláusula 28 o 29, en donde el trastorno psicótico es trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con la agresión.

31. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 28 a 30, en donde el trastorno psicótico es esquizofrenia no asociada con agresión.

32. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 23 a 28, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

33. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 23 a 28, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

34. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 23 a 33, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

35. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 23 a 34, en donde el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

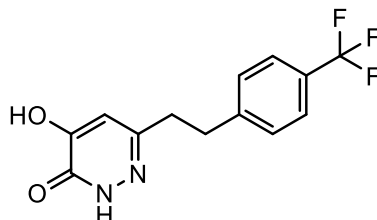
36. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Cláusula 35, en donde el paciente tiene esquizofrenia y el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo en el paciente.

37. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Cláusula 36, en donde el al menos un síntoma negativo se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

38. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 23 a 37, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable elegido de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social antes de la administración.

39. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 38, en donde el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película.

40. Un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6), que comprende administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

41. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 40, en donde el método comprende:

- administrar al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 50 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

42. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 40 o 41, en donde la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

43. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 40 a 42, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

44. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 40 a 43, en donde no existe mejora estadísticamente

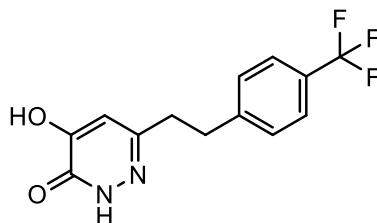
significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

45. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 40 a 44, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

46. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Cláusula 45, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

47. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 40 a 46, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

48. Un método para incrementar los niveles de D-serina, potenciación a largo plazo, y/o plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente menos de 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

49. El método de acuerdo con la Cláusula 48, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

50. El método de acuerdo con la Cláusula 48 o 49, en donde el método incrementa los niveles de D-serina en el paciente.

51. El método de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 48 a 50, en donde el método incrementa la potenciación a largo plazo en el paciente.

52. El método de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 48 a 51, en donde el método incrementa la plasticidad sináptica en el paciente.

53. El método de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 48 a 52, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

54. El método de acuerdo con la Cláusula 53, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

55. El método de acuerdo con la Cláusula 53, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de

lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

56. El método de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 48 a 55, en donde la administración mejora al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente.

57. El método de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 48 a 56, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

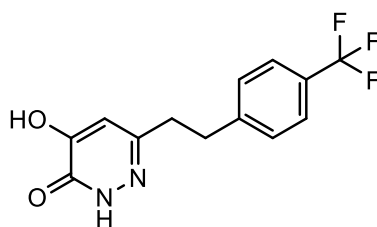
58. El método de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 48 a 56, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

59. El método de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 48 a 56, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

Modalidades Ejemplares No Limitantes 3:

Sin limitación, algunas modalidades/cláusulas de la descripción incluyen:

1. Un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

2. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 1, en donde el método comprende:

- administrar al paciente 1 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y

- continuar administrando al paciente 1 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

5 3. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 1 o 2, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

10 4. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 3, en donde la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

15 5. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 4, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

20 6. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 5, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

25 7. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 6, en donde la administración mejora al menos una medida elegida de:

- el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVMC-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVMC-R antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración; y
- la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

35 8. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con

cualquiera de las Características 1 a 7, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia antes de la administración.

9. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 8, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

10. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 8, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando PANSS.

11. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 8 o 9, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando el instrumento de escala de síntoma negativo breve (BNSS).

12. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 8 a 11, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia es estable durante al menos un mes antes de la administración.

13. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 7, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

14. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 13, en donde el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

15. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 14, en donde el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente.

16. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 15, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

17. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 14, en donde el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

18. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 17, en donde el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 14 semanas.

19. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 18, en donde el al menos un compuesto se administra al paciente por más de 20 semanas.

20. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 19, en donde al paciente se le administra 1 mg a 100 mg del al menos un compuesto una vez al día.

21. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 19, en donde al paciente se le administra 20 mg o 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

22. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 19, en donde al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día.

23. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 19, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

24. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 23, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

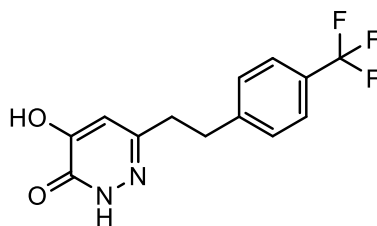
25. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 24, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

26. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 25, en donde el paciente está en un régimen estable de medicamentos psicotrópicos.

27. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 26, en donde el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia al menos un año antes de la administración.

28. El método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 27, en donde el paciente tiene sintomatología estable durante al menos 3 meses antes de la administración.

29. Un método para tratar deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

30. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Característica 29, en donde el método comprende:

- administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto

elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;

- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

31. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Característica 29 o 30, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

32. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 29 a 31, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

33. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 29 a 32, en donde la administración trata el al menos un síntoma cognitivo.

34. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 29 a 33, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con un trastorno psicótico.

35. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Característica 34, en donde el trastorno psicótico se elige de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

36. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Característica 34 o 35, en donde el trastorno psicótico es trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con la agresión.

37. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 34 a 36, en donde el trastorno psicótico es esquizofrenia no asociada con agresión.

38. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 29 a 34, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

39. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características

29 a 34, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

40. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 29 a 39, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

41. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 29 a 39, en donde al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día.

42. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 29 a 41, en donde el al menos un compuesto se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

43. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Característica 42, en donde el paciente tiene esquizofrenia y el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo en el paciente.

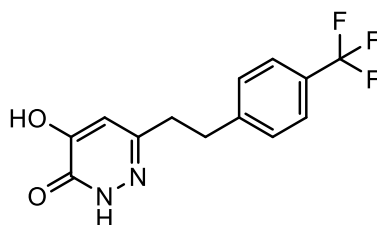
44. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con la Característica 43, en donde el al menos un síntoma negativo se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

45. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 29 a 44, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable elegido de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social antes de la administración.

46. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 45, en donde el al menos un compuesto se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película.

47. El método para tratar deterioro cognitivo de acuerdo con cualquiera de las Características 1 a 46, en donde el al menos un compuesto se administra con agua o leche.

48. Un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6), que comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día, en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

49. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 48, en donde el método comprende:

- administrar al paciente 1 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 1 mg a 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

50. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 48 o 49, en donde la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

51. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 48 a 50, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

52. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 48 a 51, en donde la administración mejora al menos una medida elegida de:

- el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVMT-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVMT-R antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración; y
- la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

53. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 48 a 52, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

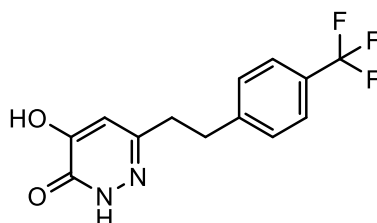
54. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 48 a 53, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

55. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con la Característica 54, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

56. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 48 a 55, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

57. El método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia de acuerdo con cualquiera de las Características 48 a 55, en donde al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día.

58. Un método para incrementar los niveles de D-serina, potenciación a largo plazo, y/o plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente menos de 500 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I):



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo una vez al día.

59. El método de acuerdo con la Característica 58, en donde al paciente se le administra 50 mg del al menos un compuesto una vez al día.

60. El método de acuerdo con la Característica 58, en donde al paciente se le administra 20 mg del al menos un compuesto una vez al día.

61. El método de acuerdo con cualquiera de las Características 58 a 60, en donde el método incrementa los niveles de D-serina en el paciente.

62. El método de acuerdo con cualquiera de las Características 58 a 61, en donde el método incrementa la potenciación a largo plazo en el paciente.

63. El método de acuerdo con cualquiera de las Características 58 a 62, en donde el método incrementa la plasticidad sináptica en el paciente.

64. El método de acuerdo con cualquiera de las Características 58 a 63, en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

65. El método de acuerdo con la Característica 64, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

66. El método de acuerdo con la Característica 64, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

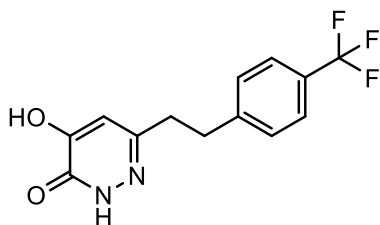
67. El método de acuerdo con cualquiera de las Características 58 a 66, en donde la administración mejora al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente.

68. El método de acuerdo con cualquiera de las Características 58 a 67, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

69. El método de acuerdo con cualquiera de las Características 58 a 67, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

70. El método de acuerdo con cualquiera de las Características 58 a 67, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

71. Compuesto (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

para usarse en un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo,

el método comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día,

en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

72. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 71, en donde el método comprende:

- administrar al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;

- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

73. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 71 o 72, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

74. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 73, en donde la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

75. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 74, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

76. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 75, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

77. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 76, en donde la administración mejora al menos una medida elegida de:

- el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVM-T-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVM-T-R antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad

virtual (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración; y

- la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

78. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 77, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia antes de la administración.

79. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 78, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

80. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 78, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando PANSS.

81. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 78 o 79, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando el instrumento de escala de síntoma negativo breve (BNSS).

82. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 78 a 81, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia es estable durante al menos un mes antes de la administración.

83. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 77, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

84. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 83, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

85. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 84, en donde el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente.

86. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 85, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

87. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 84, en donde el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

88. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 87, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente por más de 14 semanas.

5 89. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 88, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente por más de 20 semanas.

90. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 89, en donde al paciente se le administra 1 mg a 100 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

91. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 89, en donde al paciente se le administra 20 mg o 50 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

92. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 89, en donde al paciente se le administra 20 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

93. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 89, en donde al paciente se le administra 50 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

20 94. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 93, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

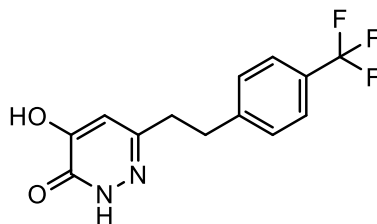
95. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 94, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

96. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 95, en donde el paciente está en un régimen estable de medicamentos psicotrópicos.

30 97. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 96, en donde el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia al menos un año antes de la administración.

98. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 97, en donde el paciente tiene sintomatología estable durante al menos 3 meses antes de la administración.

35 99. Compuesto (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
para usarse en un método para tratar el deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo,

el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

100. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 99, en donde el método comprende:

- administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto elegido del el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

101. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 99 o 100, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

102. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 99 a 101, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

103. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 99 a 102, en donde la administración trata el al menos un síntoma cognitivo.

104. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 99 a 103, en donde el al menos un síntoma cognitivo se

asocia con un trastorno psicótico.

105. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 104, en donde el trastorno psicótico se elige de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

106. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 104 o 105, en donde el trastorno psicótico es trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con la agresión.

107. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 104 a 106, en donde el trastorno psicótico es esquizofrenia no asociada con agresión.

108. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 99 a 104, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

109. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 99 a 104, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

110. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 99 a 109, en donde al paciente se le administra 50 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

111. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 99 a 109, en donde al paciente se le administra 20 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

112. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 99 a 111, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

113. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 112, en donde el paciente tiene esquizofrenia y el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo en el paciente.

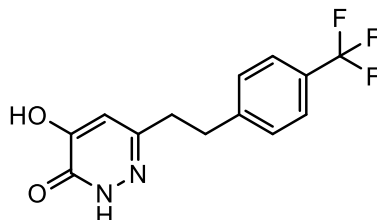
114. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 113, en donde el al menos un síntoma negativo se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

115. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 99 a 114, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable elegido de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social antes de la administración.

116. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 115, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película.

117. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 71 a 116, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra con agua o leche.

118. Compuesto (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
para usarse en un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente,

en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6),

el método comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse una vez al día.

119. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 118, en donde el método comprende:

- administrar al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

120. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 118 o 119, en donde la administración mejora la evaluación breve de la

cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

121. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 118 a 120, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

122. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 118 a 121, en donde la administración mejora al menos una medida elegida de:

- el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVMT-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVMT-R antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración; and
- la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

123. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 118 a 122, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

124. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 118 a 123, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

125. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la Característica 124, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

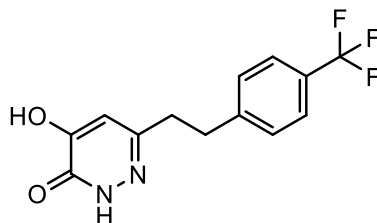
126. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 118 a 125, en donde al paciente se le administra 50 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

127. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 118 a 125, en donde al paciente se le administra 20 mg del

Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

128. Compuesto (I):

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
para usarse en un método para incrementar Los niveles de D-serina, potenciación a largo plazo,
y/o plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo,

el método comprende administrar al paciente menos de 500 mg del Compuesto (I) o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

15

129. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de
acuerdo con la Característica 128, en donde al paciente se le administra 50 mg del Compuesto (I) o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

130. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de
acuerdo con la Característica 128, en donde al paciente se le administra 20 mg del Compuesto (I) o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

20

131. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de
acuerdo con cualquiera de las Características 128 a 130, en donde el método incrementa los niveles de
D-serina en el paciente.

25

132. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de
acuerdo con cualquiera de las Características 128 a 131, en donde el método incrementa la potenciación
a largo plazo en el paciente.

133. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de
acuerdo con cualquiera de las Características 128 a 132, en donde el método incrementa la plasticidad
sináptica en el paciente.

30

134. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de
acuerdo con cualquiera de las Características 128 a 133, en donde el paciente muestra al menos un
síntoma cognitivo antes de la administración.

35

135. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de
acuerdo con la Característica 134, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal
y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada,
velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

136. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de
acuerdo con la Característica 134, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención
deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado,

memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

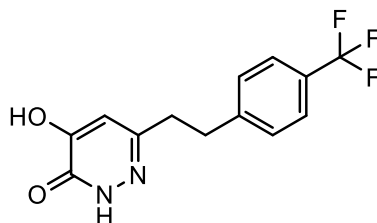
137. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 128 a 136, en donde la administración mejora al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente.

138. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 128 a 137, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

139. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 128 a 137, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

140. El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con cualquiera de las Características 128 a 137, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

141. Uso del Compuesto (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la preparación de un medicamento para usarse en un método para tratar deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente en necesidad del mismo,
 en donde el método comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día,
 en donde al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en el paciente se trata por la administración.

142. El uso de acuerdo con la Característica 141, en donde el método comprende:

- administrar al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;

- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

143. El uso de acuerdo con la Característica 141 o 142, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

144. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 143, en donde la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

145. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 144, en donde el al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

146. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 145, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

147. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 146, en donde la administración mejora al menos una medida elegida de:

- el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVMT-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVMT-R antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración; y
- la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a

una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

148. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 147, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia antes de la administración.

5 149. El uso de acuerdo con la Característica 148, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

150. El uso de acuerdo con la Característica 148, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando PANSS.

10 151. El uso de acuerdo con la Característica 148 o 149, en donde la estabilidad de la al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia se evalúa usando el instrumento de escala de síntoma negativo breve (BNSS).

15 152. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 148 a 151, en donde el al menos un síntoma negativo estable asociado con esquizofrenia es estable durante al menos un mes antes de la administración.

153. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 147, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

20 154. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 153, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

155. El uso de acuerdo con la Característica 154, en donde el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente.

25 156. El uso de acuerdo con la Característica 155, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

157. El uso de acuerdo con la Característica 154, en donde el al menos un agente terapéutico adicional se elige de aripiprazol, olanzapina, risperidona, y fumarato de quetiapina.

30 158. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 157, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente por más de 14 semanas.

159. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 158, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al paciente por más de 20 semanas.

35 160. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 159, en donde al paciente se le administra 1 mg a 100 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

161. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 159, en donde al paciente se le administra 20 mg o 50 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una

vez al día.

162. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 159, en donde al paciente se le administra 20 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

163. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 159, en donde al paciente se le administra 50 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

164. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 163, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

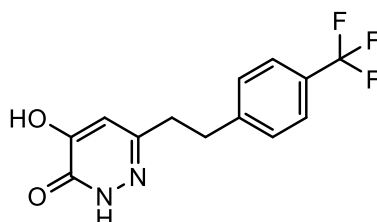
165. El uso de acuerdo con la Característica 164, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

166. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 165, en donde el paciente está en un régimen estable de medicamentos psicotrópicos.

167. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 166, en donde el paciente fue diagnosticado con esquizofrenia al menos un año antes de la administración.

168. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 167, en donde el paciente tiene sintomatología estable durante al menos 3 meses antes de la administración.

169. Uso del Compuesto (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la preparación de un medicamento para usarse en un método para tratar el deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo,

el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde el paciente muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

170. El uso de acuerdo con la Característica 169, en donde el método comprende:

- administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y

- continuar administrando al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador.

5 171. El uso de acuerdo con la Característica 169 o 170, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada, atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función ejecutiva deteriorada.

10 172. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 169 a 171, en donde el al menos un síntoma cognitivo se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

 173. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 169 a 172, en donde la administración trata el al menos un síntoma cognitivo.

15 174. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 169 a 173, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con un trastorno psicótico.

 175. El uso de acuerdo con la Característica 174, en donde el trastorno psicótico se elige de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

20 176. El uso de acuerdo con la Característica 174 o 175, en donde el trastorno psicótico es trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con la agresión.

 177. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 174 a 176, en donde el trastorno psicótico es esquizofrenia no asociada con agresión.

25 178. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 169 a 174, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

30 179. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 169 a 174, en donde el al menos un síntoma cognitivo se asocia con enfermedad de Cushing, enfermedad de cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de X frágil, síndrome de Prader-Willi y delirio.

35 180. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 169 a 179, en donde al paciente se le administra 50 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

 181. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 169 a 179, en donde al paciente se le administra 20 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

182. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 169 a 181, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con al menos un agente activo adicional.

183. El uso de acuerdo con la Característica 182, en donde el paciente tiene esquizofrenia y el al menos un agente activo adicional trata al menos un síntoma negativo en el paciente.

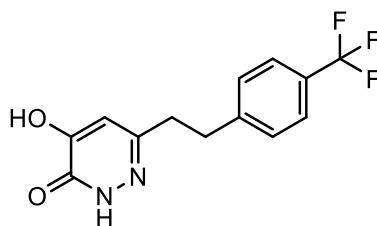
184. El uso de acuerdo con la Característica 183, en donde el al menos un síntoma negativo se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

185. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 169 a 184, en donde el paciente tiene al menos un síntoma negativo estable elegido de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social antes de la administración.

186. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 185, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en la forma de la al menos un comprimido recubierto con película.

187. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 141 a 186, en donde el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra con agua o leche.

188. Uso del Compuesto (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la preparación de un medicamento para usarse en un método para tratar al menos un síntoma cognitivo asociado con esquizofrenia en un paciente,
 en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6),
 el método comprende administrar al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

189. El uso de acuerdo con la Característica 188, en donde el método comprende:

- administrar al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día durante 6 a 8 días;
- determinar o haber determinado si la administración de 6 a 8 días mejoró al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente; y
- continuar administrando al paciente 1 mg a 500 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día si la administración de 6 a 8 días mejoró

al menos un biomarcador.

190. El uso de acuerdo con la Característica 188 o 189, en donde la administración mejora la evaluación breve de la cognición en la puntuación compuesta en la esquizofrenia (BACS) del paciente con respecto con una puntuación compuesta BACS medida para el paciente antes de la administración.

191. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 188 a 190, en donde la administración mejora la puntuación total del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) del paciente con respecto a una puntuación total del entrevistador SCoRS medida para el paciente antes de la administración.

192. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 188 a 191, en donde la administración mejora al menos una medida elegida de:

- el desempeño del paciente en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) con respecto a una prueba CPT-IP antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVM-T-R) con respecto al desempeño del paciente en una prueba BVM-T-R antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) con respecto al desempeño del paciente en una MSCEIT antes de la administración;
- el desempeño del paciente en la herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) con respecto al desempeño del paciente en una VRFCAT antes de la administración; y
- la puntuación de escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) del paciente con respecto a una puntuación CGI-S medida para el paciente antes de la administración.

193. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 188 a 192, en donde no existe mejora estadísticamente significativa en cualquier síntoma negativo asociado con esquizofrenia en el paciente después de la administración.

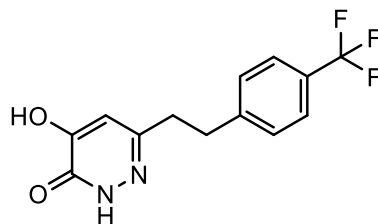
194. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 188 a 193, en donde la administración no trata al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia.

195. El uso de acuerdo con la Característica 194, en donde el al menos un síntoma negativo asociado con esquizofrenia se elige de anhedonia, pérdida de motivación, e interés reducido en interacción social.

196. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 188 a 195, en donde al paciente se le administra 50 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

197. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 188 a 195, en donde al paciente se le administra 20 mg del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

198. Uso del Compuesto (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la preparación de un medicamento para usarse en un método para incrementar Los niveles de
 D-serina, potenciación a largo plazo, y/o plasticidad sináptica en un paciente en necesidad del mismo,
 el método comprende administrar al paciente menos de 500 mg del Compuesto (I) o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

199. El uso de acuerdo con la Característica 198, en donde al paciente se le administra 50 mg
 del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

200. El uso de acuerdo con la Característica 198, en donde al paciente se le administra 20 mg
 del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo una vez al día.

201. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 198 a 200, en donde el método
 incrementa los niveles de D-serina en el paciente.

202. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 198 a 201, en donde el método
 incrementa la potenciación a largo plazo en el paciente.

203. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 198 a 202, en donde el método
 incrementa la plasticidad sináptica en el paciente.

204. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 198 a 203, en donde el paciente
 muestra al menos un síntoma cognitivo antes de la administración.

205. El uso de acuerdo con la Característica 204, en donde el al menos un síntoma cognitivo
 se elige de memoria verbal y deteriorada, memoria de trabajo deteriorada, función motora deteriorada,
 atención deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, fluencia verbal deteriorada, y función
 ejecutiva deteriorada.

206. El uso de acuerdo con la Característica 204, en donde el al menos un síntoma cognitivo
 se elige de atención deteriorada, memoria deteriorada, razonamiento deteriorado, solución de problemas
 deteriorado, memoria de trabajo deteriorada, velocidad de procesamiento deteriorada, funciones de
 lenguaje deterioradas, y cognición social deteriorada.

207. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 198 a 206, en donde la
 administración mejora al menos un biomarcador elegido de la respuesta de condicionamiento del
 parpadeo (EBC) del paciente, la amplitud de negatividad no coincidente (MMN) del paciente, y la potencia
 de la banda gama de la respuesta auditiva en estado estacionario (ASSR) del paciente.

208. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 198 a 207, en donde el paciente
 padece de una enfermedad elegida de trastorno de déficit de atención, demencia, enfermedad de
 Alzheimer, mal de Parkinson, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Cushing, enfermedad con

cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastorno adictivo, trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de X frágil, trastorno de ansiedad, síndrome de Prader-Willi, trastorno bipolar, depresión, y delirio.

5 209. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 198 a 207, en donde el paciente padece de una enfermedad elegida de psicosis, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia no asociada con agresión.

 210. El uso de acuerdo con cualquiera de las Características 198 a 207, en donde el paciente tiene no más de síntomas positivos moderados-graves asociados con esquizofrenia (puntuación < 5 en los artículos de síntoma positivo PANSS P1, P3, P4, P5, P6).

Breve descripción de los dibujos

La **FIG. 1A** es una gráfica que representa los resultados de la administración de D-serina en la potenciación a corto plazo en el hipocampo de rata en comparación con el vehículo.

15 La **FIG. 1B** es una gráfica que representa los resultados de la administración de D-serina en la depresión a largo plazo en el hipocampo de rata en comparación con el vehículo.

La **FIG. 1C** es un diagrama que muestra cambios en la potenciación y depresión con la administración de D-serina en comparación con el vehículo.

La **FIG. 2** representa los efectos del Compuesto (**I**) en la plasticidad sináptica del hipocampo de ratón después de una sola dosis oral del Compuesto (**I**).

20 La **FIG. 3** representa los efectos del Compuesto (**I**) en la plasticidad sináptica del hipocampo de ratón después de dosis orales subcrónicas (14 días) del Compuesto (**I**).

La **FIG. 4A** es una gráfica que representa los niveles de D-serina en plasma después de la dosificación subcrónica con el Compuesto (**I**) en un modelo de ratón.

25 La **FIG. 4B** es un diagrama que representa los niveles de D-serina en el cerebelo después de la dosificación subcrónica con el Compuesto (**I**) en un modelo de ratón.

La **FIG. 5** representa el diseño del estudio para el estudio INTERACT Fase 2 del Compuesto (**I**) como una terapia adyuvante en adultos con esquizofrenia con síntomas negativos persistentes (identificador ClinicalTrials.gov: NCT03382639).

30 La **FIG. 6** es una gráfica que representa el cambio medio de mínimos cuadrados (LS) del valor de referencia en PANSS NSFS durante el periodo de tratamiento de 12 semanas para pacientes inscritos en el estudio INTERACT.

La **FIG. 7** es una gráfica que representa el cambio medio de mínimos cuadrados (LS) del valor de referencia en la puntuación compuesta BACS durante el periodo de tratamiento de 12 semanas para pacientes inscritos en el estudio INTERACT.

35 La **FIG. 8** es una gráfica que representa el cambio medio de mínimos cuadrados (LS) del valor de referencia en la puntuación total del entrevistador SCoRS durante el periodo de tratamiento de 12 semanas para pacientes inscritos en el estudio INTERACT.

La **FIG. 9** representa el diseño del estudio para un estudio Fase 1b diseñado para evaluar los efectos farmacodinámicos, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de múltiples dosis orales del

Compuesto (I) en pacientes con esquizofrenia (identificador ClinicalTrials.gov: NCT03359785).

La **FIG. 10** representa la evaluación del acondicionamiento del parpadeo usado en el estudio Fase 1b que evalúa múltiples dosis orales del Compuesto (I) en pacientes con esquizofrenia (identificador ClinicalTrials.gov: NCT03359785).

Las **FIGS. 11A y 11B** son gráficas que representan la negatividad no coincidente (MMN) en el valor de referencia (pre-fármaco y pre-placebo).

La **FIG. 12A** es una gráfica que muestra cambios medios de mínimos cuadrados en el condicionamiento del parpadeo después del tratamiento con placebo o Compuesto (I) 50 mg en pacientes con esquizofrenia.

La **FIG. 12B** es una gráfica que muestra cambios medios de mínimos cuadrados en el condicionamiento del parpadeo después del tratamiento con placebo o Compuesto (I) 500 mg en pacientes con esquizofrenia.

La **FIG. 13A** es una gráfica que muestra cambios medios de mínimos cuadrados en MMN después del tratamiento con placebo o Compuesto (I) 50 mg en pacientes con esquizofrenia.

La **FIG. 13B** es una gráfica que muestra cambios medios de mínimos cuadrados en MMN después del tratamiento con placebo o Compuesto (I) 500 mg en pacientes con esquizofrenia.

La **FIG. 14A** es una gráfica que muestra cambios medios de mínimos cuadrados en ASSR después del tratamiento con placebo o Compuesto (I) 50 mg en pacientes con esquizofrenia.

La **FIG. 14B** es una gráfica que muestra cambios medios de mínimos cuadrados en ASSR después del tratamiento con placebo o Compuesto (I) 500 mg en pacientes con esquizofrenia.

La **FIG. 15** resume la direccionalidad de los cambios de criterio de evaluación farmacodinámicos observados en un estudio Fase 1b que evalúa múltiples dosis orales de Compuesto (I) en pacientes con esquizofrenia (identificador ClinicalTrials.gov: NCT03359785).

Las **FIGS. 16A y 16B** son esquemas de diseño del estudio para un estudio fase 2b planeado que evalúa la seguridad y eficacia del Compuesto (I) comparado con el placebo en mejorar el desempeño cognitivo en sujetos con esquizofrenia.

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

Como se usa en la presente, “un” o “uno/una” entidad se refiere a una o más de esta entidad, *por ejemplo*, “un compuesto” se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto a menos que se establezca de otra forma. Como tal, los términos “un” (o “uno/una”), “uno o más”, y “al menos uno” se usan intercambiabilmente en la presente.

Como se usa en la presente, el término “ingrediente farmacéutico activo” (“API”), “agente activo” o “agente terapéutico” se refiere a un compuesto biológicamente activo.

Como se usa en la presente, “administración” de un API a un paciente se refiere a una vía (*por ejemplo*, suministro oral) de introducir o suministrar el API al paciente. La administración incluye auto-administración y la administración por otro.

Como se usa en la presente, una “afección”, “trastorno” o “enfermedad” se refiere a cualquier

estado no sano o anormal.

Como se usa en la presente, una “cantidad efectiva”, “dosis efectiva” o una “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de una molécula que trata, en la administración de una o múltiples dosis, un paciente que padece de una afección. Una cantidad eficaz se puede determinar por el médico tratante a través del uso de técnicas conocidas y al observar los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Al determinar la cantidad efectiva, se considera un número de factores por el médico tratante, incluido, pero no limitado a: la especie del paciente; su tamaño, edad y salud general; la afección específica, trastorno, o enfermedad implicada; el grado de o implicación o la gravedad de la afección, trastorno, o enfermedad, la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicamento concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Como se usa en la presente, una cantidad expresada en términos de “mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo” se basa en el peso total de la base libre del Compuesto (I) presente, en la forma de la base libre y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I).

Como se usa en la presente, un “mamífero” se refiere a animales domesticados (*por ejemplo*, perros, gatos y caballos) y humanos. En algunas modalidades, el mamífero es un humano.

Como se usa en la presente, el término “modular” se refiere al alterar positiva o negativamente. Las modulaciones ejemplares no limitantes incluyen un cambio del 1%, un cambio del 2%, un cambio del 5%, un cambio del 10%, un cambio del 25%, un cambio del 50%, un cambio del 75%, o un cambio del 100%.

Como se usa en la presente, los términos “paciente” y “sujeto” se usan intercambiabilmente y se refieren a un mamífero, tal como *por ejemplo*, un humano.

Como se usa en la presente, un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un portador o un excipiente que es útil en preparar una composición farmacéutica. Por ejemplo, un excipiente farmacéuticamente aceptable es en general seguro e incluye portadores y excipientes que se consideran en general aceptables para usarse farmacéutica mamífero. Como un ejemplo no limitante, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que en el agregado pueden servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se encuentran en Remington’s Pharmaceutical Sciences y el Handbook of Pharmaceutical Excipients e incluyen diluyentes, vehículos, portadores, bases de ungüento, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, bases de gel, matrices de liberación sostenida, agentes estabilizadores, conservadores, solventes, agentes de suspensión, soluciones amortiguadoras, emulsionantes, tintes, propulsores, agentes de recubrimiento y otros.

Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una forma de sal no tóxica de un compuesto de esta descripción. Las sales aceptables del Compuesto (I) de esta

descripción incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados y bases. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, *por ejemplo*, aquellas descritas en Berge, S.M., y colaboradores *J. Pharma. Sci.* 66:1-19 (1977). Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables descritas en este artículo incluyen:

acetato; bencenosulfonato; benzoato; bicarbonato; bitartrato; bromuro; edetato de calcio; camsilato; carbonato; cloruro; citrato; clorhidrato; edetato; edisilato; estolato; esilato; fumarato; gluceptato; gluconato; glutamato; glicolilarsanilato; hexilresorcinato; hidrabamina; bromhidrato; clorhidrato; hidroxinaftoato; yoduro; isetionato; lactato; lactobionato; malato; maleato; mandelato; mesilato; bromuro de metilo; nitrato de metilo; sulfato de metilo; mucato; napsilato; nitrato; pamoato (embonato); pantotenato; fosfato/difosfato; poligalacturonato; salicilato; estearato; subacetato; succinato; sulfato; tanato; tartrato; teociato; trietiyoduro; benzatina; cloroprocaína; colina; dietanolamina; etilendiamina; meglumina; procaína; aluminio; calcio; litio; magnesio; potasio; sodio; y zinc.

Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables derivada de ácidos apropiados incluyen: sales formadas con ácidos inorgánicos, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, o ácido preclótico, sales formadas con ácidos orgánicos, tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico; y sales formadas al usar otros métodos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Ejemplos no limitantes adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y sales de valerato. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio, y sales de $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta descripción también prevé la cuaternización de cualquiera de los grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente. Ejemplos no limitantes de sales de metal alcali y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Ejemplos no limitantes adicionales de sales farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tal como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen besilato y sales de glucosamina.

Adicionalmente, “al menos un compuesto elegido del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables” del mismo se pueden usar intercambiabilmente en la presente con “al menos un compuesto o sal elegida del Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables” y “al menos al menos una entidad elegida de Compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables”. Similarmente, “el al menos un compuesto” se puede usar intercambiabilmente en la presente con “el al menos un compuesto o sal” o

“la al menos una entidad”.

Como se usa en la presente, el término “reducir” se refiere a alterar negativamente por al menos 5% incluido, pero no limitado a, alterar negativamente por 5%, alterar negativamente por 10%, alterar negativamente por 25%, alterar negativamente por 30%, alterar negativamente por 50%, alterar negativamente por 75%, o alterar negativamente por 100%.

Como se usa en la presente, el término “tratar”, “que trata”, o “tratamiento”, cuando se usa en conexión con un trastorno o afección, incluye cualquier efecto, *por ejemplo*, disminuir, reducir, modular, mejorar, o eliminar, que da por resultado la mejora del trastorno o afección. Las mejoras en o disminuir la gravedad de cualquier síntoma o del trastorno o afección se puede evaluar fácilmente de acuerdo con métodos y técnicas estándares conocidos en el campo. Como un ejemplo no limitante, en algunas modalidades, los efectos de la administración se pueden evaluar usando una batería cognitiva (*por ejemplo*, BACS, MCCB, CogState, o Cambridge Cognition) o una medición de capacidad funcional (*por ejemplo*, SCoRS, UPSA, UPSA-B, CAI, o VRFCAT).

Como se usa en la presente, la “escala de depresión de Calgary para esquizofrenia” o “CDSS” se usa para evaluar los síntomas de trastorno depresivo mayor en pacientes con esquizofrenia, y diagnosticados específicamente para evaluar los síntomas depresivos comórbidos. Ver, *por ejemplo*, Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. “Assessing depresión in schizophrenia: the Calgary Depression Scale.” *Br. J. Psychiatry Suppl.* 1993;(22):39-44. La CDSS consiste de 9 artículos: estado de ánimo deprimido, desesperanza, autodesprecio, ideas culpables de referencia, culpa patológica, depresión pero por la mañana, despertar temprano, suicidio y depresión observada. Cada artículo es clasificado usando una escala de 0 a 3 puntos (0-3); la puntuación CDSS puede variar de 0 a 27. Los artículos en la CDSS todos son síntomas depresivos típicos y no parece que se traslapan con los síntomas negativos de esquizofrenia. La CDSS será conducida por el investigador u otro personal del sitio calificado.

Las reivindicaciones o descripciones que incluyen “o” o “y/o” entre al menos uno de los miembros de un grupo se consideran cumplidas si uno o más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o de otra forma relevantes a un producto o proceso dado a menos que se indique lo contrario o de otra forma sea evidente del contexto. La descripción incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, empleado en, o de otra forma relevante a un producto o proceso dado. La descripción incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o de otra forma relevantes a un producto o proceso dado.

Adicionalmente, la descripción abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que al menos una limitación, elemento, clausula, y término descriptivo de al menos uno de las reivindicaciones listadas se introduce en otra reivindicación. *Por ejemplo*, cualquier reivindicación que sea dependiente u otra reivindicación se puedan modificar para incluir al menos una limitación encontrada en cualquier otra reivindicación que es dependiente en la misma reivindicación base. Donde los elementos se presentan como listas, tal como, *por ejemplo*, en el formato del grupo Markush, cada subgrupo de los

elementos también se describe, y cualquier elemento o elementos se pueden retirar del grupo. Se debe entender, en general, donde la descripción, o aspecto de la descripción, son referidos por comprender elementos y/o características particulares, las modalidades de la descripción o aspectos de la descripción consisten, o consisten esencialmente de, estos elementos y/o características. Para propósitos de simplicidad, aquellas modalidades no se han establecido específicamente en *haec verba* en la presente. Donde se dan intervalos (tal como, *por ejemplo*, de [X] a [Y]), criterios de evaluación (tal como, *por ejemplo*, [X] y [Y] en la frase “de [X] a [Y]”) se incluyen a menos que se indique de otra forma. Adicionalmente, a menos que se indique de otra forma o sea evidente de otra forma del contexto y entendimiento de uno de experiencia ordinaria en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o subintervalo dentro de los intervalos establecidos en diferentes modalidades de la descripción, a la decena de la unidad de límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente de otra forma.

Aquellos de experiencia ordinaria en la técnica reconocerán o serán capaces de evaluar usando no más de experimentación de rutina, muchos equivalentes a la modalidad específica de la descripción descrita en la presente. Estos equivalentes presenten ser abarcados por las siguientes reivindicaciones.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ser ilustrativos y no pretenden de ninguna forma limitar el alcance de la descripción.

Abreviatura

%	Porcentaje
aCSF	Fluido cefalorraquídeo artificial
ANCOVA	Análisis de covarianza
ANOVA	Análisis de varianza
ASSR	Respuesta de Estado Permanente Auditivo
ASST	Tarea de cambio de conjunto de atención
BACS	Evaluación Breve de la Cognición de la Esquizofrenia
BNSS	Escala Breve de Síntomas Negativos
CI	Intervalo de confianza
CIAS	Deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia
CR	Respuesta condicionada
CS	Estímulo condicionado
CSF	Líquido cefalorraquídeo
d	Día (s)
DAAO	D-aminoácido oxidasa
DB	Doble ciego
EBC	Condicionamiento del parpadeo
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma

	EPSP	Potencia pos-sináptico excitatorio
	fEPSP	Potencial pos-sináptico excitatorio de campo
	F/U	Seguimiento
5	g	Gramo
	h	Hora(s)
	HFS	Estimación de alta frecuencia
	Hz	Hercios
	kg	Kilogramo(s)
10	LS	Mínimos cuadrados
	LTD	Depresión a largo plazo
	LTP	Potenciación a largo plazo
	m ²	Metro(s) cuadrado
	mg	Miligramo
15	min	Minuto(s)
	mL	Mililitro(s)
	mm	Milímetro(s)
	MMN	Negatividad no coincidente
	NMDA	N-metil-d-aspartato
20	ns	No significativa
	PANSS NSFS	Escala de Síndrome Positivo y Negativo – Puntuación del Factor de Síntoma Negativo
	PK	Farmacocinética
	PD	Farmacodinámica
25	qd	Una vez al día
	s	Segundo (s)
	SCoRS	escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia
	SD	Desviación estándar
	SE	Error estándar
30	STP	Potenciación a corto plazo
	TEAE	Evento adverso emergente del tratamiento
	US	Estimulo no condicionado
	UR	Respuesta no condicionada

Ejemplo 1: Evaluación pre-clínica de la potenciación a largo plazo del hipocampo después de la dosificación oral y aguda y subcrónica con el Compuesto (I) en los ratones

La inhibición de DAAO incrementa los niveles de D-serina, un co-agonista del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA). La enzima DAAO se expresa altamente en el cerebelo y, como tal, la inhibición de DAAO por el Compuesto (I) debe dar por resultado incrementos en los niveles de D-serina

en el cerebelo, lo cual luego también se puede medir en el líquido cefalorraquídeo (CSF). Los incrementos en los niveles de D-serina en el cerebelo también pueden influir en las regiones distales del cerebro (tal como el hipocampo) o regiones corticales, a través de un mecanismo que sigue siendo elucidado.

Los estudios preclínicos en roedores han explorado los efectos del Compuesto (I) en las tareas de desempeño cognitivo (**Tabla 1**). En la Tabla 1, un signo + significa eficaz, un signo - significa no eficaz, y una celda vacía indica que una dosis no fue aprobada. En estos estudios preclínicos, la dosificación subcrónica con el Compuesto (I) durante 14 días condujo a sensibilización, comparada con la dosificación aguda, en la respuesta de comportamiento para la tarea de reconocimiento de objetos novedosos (es decir, dosis efectiva mínima disminuida con pérdida de eficacia en dosis más altas). Estos hallazgos sugieren que el Compuesto (I) puede incluir en la plasticidad sináptica del hipocampo después de la dosificación subcrónica.

Tabla 1. Respuesta de Sensibilización en los Modelos *In Vivo* Después de la Dosificación Subcrónica del Compuesto (I)

Eficacia/marcador farmacodinámico	Especie	Dosis (mg/kg)									
		0.001	0.003	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3	10	30
Una dosis											
Reconocimiento de objetos novedosos (cognición)	Ratón					-	+	+	+	+	
ASST (función ejecutiva)	Rata							+/-	+	+	+
Interacción social BALB/C (aguda)	Ratón						-	+	+		
Interacción social Poly I:C (aguda)	Ratón						-	-	+		
Aumento de D-serina en cerebelo (6 horas)	Ratón						+	+	+	+	
Día 10 Una vez al día (QD)											
Condicionamiento del parpadeo (ataxia y esquizofrenia)	Ratón					+		+			
Día 14 Una vez al día (QD)											
Reconocimiento de objetos novedosos (cognición)	Ratón	-	+	+	+	+	-	-	-		
Tarea de cambio de conjunto de atención (ASST) (función ejecutiva)	Rata			+/-		+		+		+	
Interacción social BALB/C	Ratón	-	-	+	+	+	+	+	+		

Eficacia/marcador farmacodinámico	Especie	Dosis (mg/kg)									
		0.001	0.003	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3	10	30
(síntomas negativos)											
Aumento de D-serina en cerebelo (6 horas)	Ratón				-	-	+	+	+		

En este estudio, se evaluó la plasticidad sináptica del hipocampo usando un paradigma de potenciación a largo plazo bien establecido (LTP) después de la dosificación aguda y subcrónica (14 días) con el Compuesto (I).

Preparación de Segmentos del Hipocampo de Rata

Para obtener segmentos del hipocampo de rata, ratas Sprague Dawley de 4 semanas de edad (proporcionadas por Elevage Janvier, Le Genest-Saint-Isle, Francia) se sacrificaron mediante decapitación rápida sin anestesia. El cerebro se retiró rápidamente y se remojó en solución amortiguadora oxigenada helada: KCl 2 mM, NaH_2PO_4 1.2 mM, MgCl_2 7 mM, CaCl_2 0.5 mM, NaHCO_3 26 mM, glucosa 11 mM, y sacarosa 250 mM. Los segmentos del hipocampo se prepararon en espesores de 400 μm con un picador de tejido McILWAIN. Los segmentos se dejaron recubrir a temperatura ambiente durante al menos 1 hora en CSF artificial (aCSF): NaCl 126 mM, KCl 3.5 mM, NaH_2PO_4 1.2 mM, MgCl_2 1.3 mM, CaCl_2 2 mM, NaHCO_3 25 mM, y glucosa 11 mM. Los segmentos se perfundieron continuamente con aCSF oxigenado durante los experimentos. Los animales se alojaron y se usaron de acuerdo con la legislación Francesa y Europea.

Preparación de los Segmentos del Hipocampo de Ratón

Ratones de tipo silvestre de 5–6 semanas de edad (total de 97; $n = 5–8$ por condición) se les administraron dosis orales agudas o subcrónicas (14-días) del Compuesto (I) (de 0.001 mg/kg a 10 mg/kg, p.o.) o vehículo (1% de Tween 80 en 0.5% de metilcelulosa). Los segmentos del hipocampo se recolectaron después de 5 horas. También se obtuvieron plasmas del cerebelo y sangre para medir los niveles de D-serina logrados en los animales experimentales.

Se obtuvieron registro electrofisiológicos de un solo segmento del hipocampo colocado en la cámara y perfundido con un aCSF en una velocidad constante. Se registraron potenciales pos-sinápticos excitatorios de campo extracelular (fEPSP) en el estrato radiante CA1 usando una micropipeta de vidrio llena con aCSF. Los fEPSP se evocaron mediante estimulación eléctrica de las colaterales de Schaffer/ruta comisural a 0.1 Hz con un electrodo estimulante de vidrio colocado en el estrato radiante.

Para probar el efecto del Compuesto (I) en la transmisión sináptica basal, se construyeron curvas de Entrada/Salida (I/V) en el inicio del experimento. La pendiente de fEPSP se midió y se graficó contra diferentes intensidades de estimulación (de 0 a 100 μA). Se indujo la potenciación a largo plazo (LTP) por un protocolo de estimulación de ráfagas teta (10 ráfagas de 4 pulsos a 100 Hz, con 200 ms entre ráfagas) en la intensidad de estimulación de valor de referencia. Después de ese estímulo de acondicionamiento,

se registró un periodo de prueba de 1 hora donde la respuesta nuevamente se provocaron por una sola estimulación cada 10 segundos (0.1 Hz) en la misma intensidad del estímulo.

Resultados

Dosis altas agudas (1 mM) de D-serina indujeron plasticidad sináptica del hipocampo (potenciación a corto plazo y depresión a largo plazo) comparados con los controles en el hipocampo de rata (**FIGS. 1A-1C**). Los datos en las **FIGS. 1A y 1B** se normalizaron al periodo de control de 10 minutos. La D-serina incrementó la potenciación de las amplitudes potenciales pos-sinápticas excitatorias (EPSP), aunque este cambio no fue estadísticamente significativo ($p = 0.0603$, prueba t no emparejada). Sin embargo, la D-serina disminuyó significativamente la depresión de las amplitudes de EPSP ($p = 0.0374$, prueba t no emparejada).

Las dosis orales individuales del Compuesto (I) no afectaron significativamente la LTP (con base en el análisis de una vía de varianza [ANOVA] vs. administración del vehículo en el hipocampo de ratón) (**FIG. 2**). Por el contraste, las dosis orales subcrónicas bajas del Compuesto (I) (0.001 mg/kg y 0.01 mg/kg) indujeron la LTP incrementada, mientras que las dosis más altas (0.1 mg/kg y 10 mg/kg) se asociaron con LTP disminuida (todas las dosis $p < 0.05$ vs vehículo con base en el análisis de comparación de múltiple post-hoc ANOVA de una vía) (**FIG. 3**), sugiriendo incrementos en la plasticidad sináptica. Además, los incrementos dependientes de dosis en los niveles de D-serina en plasma y cerebelo se observaron después de la dosificación subcrónica de los ratones con el Compuesto (I) (**FIGS. 4A, 4B**). Específicamente, el Compuesto (I) produjo un incremento independiente de dosis en los niveles de D-serina en el cerebro de ratón (de 8.7 nmol/g a 34 nmol/g) y el plasma de ratón (de 213 ng/mL a 490 ng/mL).

Planteamiento

El Compuesto (I) indujo sensibilización de las respuestas *in vivo* cuando se dosificó crónicamente, lo cual sugirió cambios potenciales en la plasticidad sináptica. La dosificación aguda del Compuesto (I) no cambió la LTP, lo cual es un fenómeno que refleja los cambios en la plasticidad sináptica neuronal. Los cambios agudos en los niveles de D-serina no produjeron probablemente un cambio estructural en la sinapsis; sin embargo, se observaron cambios de plasticidad después de los incrementos crónicos en los niveles de D-serina, lo cual se puede lograr después de la dosificación crónica con el Compuesto (I). La dosificación subcrónica con dosis más bajas del Compuesto (I) incrementó significativamente la LTP, sugiriendo incrementos en la plasticidad sináptica. Las dosis más altas (0.1 mg/kg y 10 mg/kg) indujeron disminuciones en LTP, indicando una respuesta de dosis en forma de U invertida. Este fenómeno puede subyacer al cambio hacia la izquierda en las respuestas de comportamiento (*es decir*, tarea de reconocimiento de objetos novedosos) observadas después de la dosificación aguda vs crónica. El cambio hacia la izquierda de la relación de dosis-respuesta informado en este estudio sugiere que las dosis bajas pueden ser eficaces en los ensayos clínicos de los inhibidores de DAAO tal como Compuesto (I).

Ejemplo 2: Formulación de 10 mg que comprende el Compuesto (I) (Preparación 1)

Se disolvió hidroxipropil celulosa (810 g, grado L, producida por NIPPON SODA CO., LTD.) en

agua purificada (12690 g) para preparar una solución aglutinante. El Compuesto (I) (900 g), D-manitol (19620 g, PEARLITOL 50C, producido por Roquette Co.), y celulosa microcristalina (2700 g, CEOLUS PH-101, producida por Asahi Kasei Corporation) se granularon en un granulador de lecho fluido (FD-WGS-30, fabricado por Powrex Co.) mientras que se rocía una solución aglutinante y luego se secó para obtener un polvo granulado. El polvo granulado se fabricó para 2 lotes. El polvo granulado luego se molió, 44060 g del polvo molido obtenido se pesó, y la hidroxipropil celulosa sustituida baja (4950 g, grado LH-21, producida por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (que contiene 11% de grupo hidroxipropoxi (peso seco)), y estearato de magnesio (495 g, producido por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) se agregaro y se mezclaron para obtener un polvo combinado. El polvo combinado obtenido se fabricó en comprimidos usando una prensa de comprimidos giratoria (AQUARIUS 08242L2JI, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos no recubiertos que tienen un peso de 300 mg por comprimido y un diámetro de 9 mm. 40500 g de los comprimidos no recubiertos obtenidos se insertaron en un recubridor Doria (DRC-900S, fabricado por Powrex Co.), y una dispersión acuosa de hipromelosa, macrogol 6000, óxido de titanio, óxido férrico rojo, y óxido férrico amarillo se rociaron para preparar 12.2 mg de un recubrimiento de película por comprimido y obtener la Preparación 1 (comprimidos recubiertos con película). La composición de la Preparación 1 (sobre una base por comprimido) se muestra en la **Tabla 2.**

Tabla 2. Composición de la Preparación 1 por Comprimido (Formulación de 10 mg)

Componente	Cantidad (mg)
Compuesto (I)	10
D-manitol (PEARLITOL 50C)	218
Celulosa Microcristalina (CEOLUS PH-101)	30
Hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	9
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-21)	30
Estearato de magnesio	3
Hipromelosa (TC-5R)	9
Dióxido de titanio	1
Óxido férrico rojo	0.1
Óxido férrico amarillo	0.1
Total	310.2

Ejemplo 3: Formulación de 25 mg que Comprende el Compuesto (I) (Preparación 2)

Se disolvió hidroxipropil celulosa (810 g, grado L, producida por NIPPON SODA CO., LTD.) en agua purificada (12690 g) para preparar una solución aglutinante. El (A) (2250 g), D-manitol (18270 g, PEARLITOL 50C, producido por Roquette Co.), y celulosa microcristalina (2700 g, CEOLUS PH-101, producida por Asahi Kasei Corporation) se granularon un granulador de lecho fluido (FD-WGS-30, fabricado por Powrex Co.) mientras que se rocía una solución aglutinante y luego se secó para obtener

un polvo granulado. El polvo granulado se fabricó para 2 lotes. El polvo granulado luego se molió, 44060 g del polvo molido obtenido se pesó, y la hidroxipropil celulosa sustituida baja (4950 g, grado LH-21, producida por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (que contiene 11% de grupo hidroxipropoxi peso seco)), y estearato de magnesio (495 g, producido por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) se agregaron y se mezclaron para obtener un polvo combinado. El polvo combinado obtenido se fabricó en comprimidos usando una prensa de comprimidos giratoria (AQUARIUS 08242L2JI, fabricada por KIKUSUI SEISAKUSHO LTD.) para obtener comprimidos no recubiertos que tienen un peso de 300 mg por comprimido y un diámetro de 9 mm. 40500 g de los comprimidos no recubiertos obtenidos se insertaron en un recubridor Doria (DRC-900S, fabricado por Powrex Co.), y una dispersión acuosa de hipromelosa, macrogol 6000, óxido de titanio, óxido férrico rojo, y óxido férrico amarillo se rociaron para preparar 12.2 mg de un recubrimiento de película por comprimido y obtener la Preparación 2 (comprimidos recubiertos con película). La composición de la Preparación 2 (sobre una base por comprimido) se muestra en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Composición de la Preparación 2 por comprimido (Formulación de 25 mg)

Componente	Cantidad (mg)
Compuesto (I)	25
D-manitol (PEARLITOL 50C)	203
Celulosa Microcristalina (CEOLUS PH-101)	30
Hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	9
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-21)	30
Estearato de magnesio	3
Hipromelosa (TC-5R)	9
Dióxido de titanio	1
Óxido férrico rojo	0.1
Óxido férrico amarillo	0.1
Total	310.2

Ejemplo 4: Formulación de 100 mg que comprende el Compuesto (I) (Preparación 3)

La Preparación 3 (comprimidos recubiertos con película), que contiene 100 mg de Compuesto (I) por comprimido, se puede producir mediante métodos de producción similares. La composición de la Preparación 3 (sobre una base por comprimido) se muestra en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Composición de la Preparación 3 por comprimido

Componente	Cantidad (mg)
Compuesto (A)	100
D-manitol (PEARLITOL 50C)	128
Celulosa Microcristalina (CEOLUS PH-101)	30
Hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	9

Componente	Cantidad (mg)
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-21)	30
Estearato de magnesio	3
Hipromelosa (TC-5R)	9
Dióxido de titanio	1
Óxido férrico rojo	0.1
Óxido férrico amarillo	0.1
Total	310.2

Ejemplo 5: Formulación de 50 mg que comprende el Compuesto (I) (Preparación 4)

La Preparación 4 (comprimidos recubiertos con película), que contiene 50 mg de Compuesto (I) por comprimido, se puede producir mediante métodos de producción similares. La composición de la Preparación 4 (sobre una base por comprimido) se muestra en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Composición de la Preparación 4 por Comprimido

Componente	Cantidad (mg)
Compuesto (I)	50
D-manitol (PEARLITOL 50C)	178
Celulosa Microcristalina (CEOLUS PH-101)	30
Hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	9
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (LH-21)	30
Estearato de magnesio	3
Hipromelosa (TC-5R)	9
Dióxido de titanio	1
Óxido férrico rojo	0.1
Óxido férrico amarillo	0.1
Total	310.2

Ejemplo 6: Un estudio para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad, y farmacocinética de los 3 niveles de dosis del Compuesto (I) en el tratamiento adyuvante de participantes adultos con síntomas negativos de esquizofrenia (NCT03382639)

Se llevó a cabo un ensayo clínico de estudio de hallazgos de intervalos de dosis, controlado por placebo, grupo paralelo, doble ciego, aleatorizado Fase 2 (INTERACT) para determinar si el compuesto (I) adicional/complementario es superior al placebo en el tratamiento de pacientes adultos con síntomas negativos persistentes de esquizofrenia (identificador ClinicalTrials.gov: NCT03382639). Este ensayo multicentro se condujo en los Estados Unidos, Bulgaria, Republica Checa, Italia, Polonia, la Federación Rusa, Serbia, España y Ucrania. El estudio inscribió 256 de los 503 pacientes quienes fueron clasificados para elegibilidad (**Tablas 5, 6**). Los participantes elegibles fueron de 18-60 con esquizofrenia asintomática

estable y tuvieron una puntuación de escala de Síntomas Negativos Breve de Valor de referencia (BNSS) de 28 o mayor (12 artículos, excluyendo el artículo 4). Adicionalmente, los participantes elegibles estuvieron recibiendo tratamiento antipsicótico estable en una dosis diaria de 2-6 mg de equivalentes de risperidona, y se les permitió que se trataron con un segundo antipsicótico si se usó como un hipnótico en una dosis subterapéutica (sujetos a la aprobación del patrocinador). Los medicamentos antipsicóticos con concomitantes más comunes fueron aripiprazol (25.4%), olanzapina (18.8%), risperidona (18.0%) y fumarato de quetiapina (9.4%). Para superar los efectos de confusión potenciales, e excluyeron aquellos con síntoma depresivos y extrapiramidales.

Los participantes se asignaron aleatoriamente (al azar, *por ejemplo*, lanzando una moneda al aire) a uno de los cuatro grupos de tratamiento en el periodo de doble ciego: (1) Compuesto (I) 50 mg una vez al día (5 comprimidos de la Preparación 1); (2) 125 mg del Compuesto (I) una vez al día (5 comprimidos de la Preparación 2); (3) 500 mg del Compuesto (I) una vez al día (5 comprimidos de la Preparación 3); y (4) placebo una vez al día (5 comprimidos del placebo oral). La selección de la dosis para este estudio se basó en la ocupación objetivo y la elevación de la D-serina.

En general, los 256 participantes se eligieron al azar 3:2:2:2 para recibir placebo, 50 mg de Compuesto (I), 125 mg de Compuesto (I), y 500 mg de Compuesto (I), respectivamente, con 228 (89.1%) de participantes que completan el estudio. La edad media de los participantes fue de 40 años de edad (intervalo de 18-60 años), 168 (65.6%) fueron masculinos, y 208 (81.3%) fueron blancos. Las características demográficas y de valor de referencia se distribuyeron uniformemente entre los grupos de tratamiento.

El Compuesto (I) se administró oralmente en la forma de un comprimido una vez al día por hasta 14 semanas. Los comprimidos coincidentes con el placebo del Compuesto (I) se administraron similarmente de forma oral una vez al día por hasta 14 semanas. El grupo de tratamiento permaneció no divulgado al participante y el doctor del estudio/personal del sitio durante el estudio a menos que hubiera una necesidad médica urgente.

Criterios de inclusión para el estudio incluido:

1. Tener un diagnóstico actual de esquizofrenia como es definido por Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) 7.0.2 for Psychotic Disorders for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición (DSM-5) y la evaluación psiquiátrica general.
2. El diagnóstico inicial debe ser mayor que o igual a (≥ 1) años de clasificación.
3. Está recibiendo terapia antipsicótica de fondo primaria (diferente a la clozapina) en una dosis diaria total entre 2 y 6 mg de equivalentes de risperidona. El tratamiento concomitante con una dosis subterapéutica de un segundo antipsicótico se puede permitir con el patrocinador o la aprobación o la persona designando si se usó para tratar síntomas específicos, tal como insomnio o ansiedad (por ejemplo, 25-50 mg de quetiapina o su equivalente como sea necesario para la ansiedad), pero no si se usa para síntomas de psicosis positiva refractaria.

- 5 4. Se trata con un régimen estable de medicamentos psicotrópicos sin cambio clínicamente significativo (sin incremento en la dosis, menor o igual a $\leq$ 25 por ciento [%] de disminución en la dosis para tolerabilidad) en la dosis descrita durante 2 meses antes de la visita de clasificación y no se anticipa el ajuste de la dosis por toda la participación del estudio hasta la visita del Día 84/terminación temprana.
- 10 5. Tener una puntuación total BNSS (12 artículos, excluyendo el número 4) ≥ 28 ; prueba de Placebo de ciego Individual estable y puntuaciones totales BNSS de valor de referencia (12 artículos, excluyendo el número 4) ($\leq$ 20% de cambio de la puntuación de clasificación).
- 15 6. No tener más de clasificación moderada-grave (≤ 5) en los artículos de síntoma positivos PANSS P1 (delirios), P3 (comportamiento alucinatorio), P4 (excitación), P5 (grandiosidad), P6 (susplicacia), y/o G9 (contenido de pensamiento inusual), con un máximo de 2 de estos artículos clasificados '5'; no más de la clasificación moderada (≤ 4) en P2 (desorganización conceptual).
- 20 7. Que exista evidencia que el participante tiene sintomatología estable ≥ 3 meses antes de la visita de clasificación (ejemplo, sin hospitalizaciones para esquizofrenia, sin admisión a la sala de emergencia debido a síntomas de esquizofrenia, sin incremento en el nivel del cuidado psiquiátrico debido al empeoramiento de los síntomas de esquizofrenia).
- 25 8. Tener un informante adulto quien será capaz de proporcionar la entrada para completar las escalas de clasificación del estudio, incluidos el PANSS y SCoRS (por ejemplo, un miembro de la familia, trabajador social, asistente social, personal de un centro residencial o enfermedad quien pasa ≥ 4 horas/semanas con el participante) y se considera confiable por el investigador. El informante debe ser capaz y estar dispuesto a proporcionar el consentimiento informado por escrito y participar en al menos una entrevista en persona, luego ser capaz de proporcionar la entrada continua al presentarse a cada visita de evaluación clínica o a través de participar en una entrevista telefónica para otras visitas del estudio que incluyen los criterios de evaluación PANSS o SCoRS.
- 30 Criterios de exclusión para el estudio incluido:
 1. Tener un diagnóstico de por vida de trastorno esquizoafectivo; un diagnóstico de por vida de trastorno bipolar; o un diagnóstico de por vida de trastorno compulsivo obsesivo con base en el MINI combinado con la evaluación psiquiátrica general.
 - 35 2. Tener una ocurrencia reciente (dentro de los últimos 6 meses) de trastorno de pánico, episodio depresivo, u otras afecciones psiquiátricas comórbidas que requieren actualmente atención clínica con base en la MINI para DSM-5 y la evaluación psiquiátrica general.
 3. Tener un diagnóstico de trastorno de uso de sustancias (con la excepción de dependencia de nicotina) dentro de los 6 meses anteriores con bases en la MINI para

DSM-5 y la evaluación psiquiátrica general.

4. Estar participando en un programa de tratamiento terapéutico psicosocial no farmacológico estructurado formal (remedio cognitivo, terapia de comportamiento cognitivo, síntoma intensivo/rehabilitación vocacional) para una duración de menos de (<) 3 meses antes de la aleatorización. Además, el inicio de estos programas de tratamiento no farmacológicos no se permite durante la participación del estudio hasta la visita del Día 84.
5. El participante muestra más de un nivel mínimo de síntomas parkinsonianos inducidos por antipsicóticos, como es documentado por una puntuación en la escala de Simpson Angus modificada (SAS) (que excluye el número 10 del artículo, Akathisia) mayor de (>) 6.
6. Tener evidencia de depresión como es medida por una puntuación de escala de depresión de Calgary (CDSS) > 9.
7. Se considera por el investigador que está en un riesgo eminente de suicidio o lesionarse así mismo, u a otros, o a propiedad, o el participante ha intentado suicidarse dentro del año anterior antes de la clasificación. Se excluyen los participantes que tienen respuestas positivas en el número del artículo 4 o 5 en la escala de clasificación de gravedad de suicida de Columbia (C-SSRS) (con base en el año pasado) antes de la aleatorización.
8. Tiene un historial de traumatismo cerebral asociado con pérdida de conciencia durante >15 minutos.
9. Diagnóstico de esquizofrenia presentada antes de los 12 años de edad.
10. Haber recibido terapia electroconvulsiva dentro de 6 meses (180 días) antes de la clasificación.
11. Tener un historial de discapacidad intelectual de desarrollo o retraso mental.
12. Niveles en plasma antipsicóticos para el antipsicótico de fondo primario del participante están por debajo de los criterios de concentración aceptables mínimos por el documento de referencia antipsicótico en las visitas de clasificación o prueba del placebo. Este criterio no es aplicable a los participantes en un antipsicótico de fondo primario por el que no está disponible el ensayo clínico.
13. Es resistente al tratamiento. La resistencia al tratamiento se define como no respuesta previa de síntomas positivos de esquizofrenia a 2 cursos de tratamiento con antipsicóticos de diferentes clases químicas durante al menos 4 semanas, cada una en las dosis consideradas que son efectivas.
14. No tener una residencia estable o ser persona sin hogar.

El estudio comprendió un periodo de clasificación de 28 días, un periodo de prueba de placebo de ciego individual de 14 días para evaluar prospectivamente la adherencia del fármaco y la estabilidad de la puntuación BNSS, y un periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas (**FIG. 5**). El tiempo general para participar en el estudio fue de aproximadamente 20 semanas. Los participantes quienes

completaron el estudio hicieron típicamente 11 visitas a la clínica y fueron seguidos para evaluación de seguridad 10 a 14 días después de la última dosis del Compuesto (I) (Día 98). La demografía, características de valor de referencia, y las evaluaciones de eficacia se basaron en el conjunto del análisis completo, que incluyó los participantes elegidos al azar quienes recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio durante el periodo de tratamiento (**Tabla 6**). El conjunto del análisis de seguridad incluyó participantes elegidos al azar quienes recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Los 256 pacientes inscritos se incluyeron en el conjunto de análisis completo y el conjunto de análisis de seguridad.

Tabla 6. Demografía de Valor de referencia y Características Clínicas (Conjunto de Análisis Completo) para Pacientes Inscritos en el Estudio INTERACT

	Placebo (n = 87)	Compuesto (I) 50 mg (n = 58)	Compuesto (I) 125 mg (n = 56)	Compuesto (I) 500 mg (n = 55)
Años de edad				
Media (DE)	39.9 (11.11)	39.9 (10.96)	40.1 (9.80)	40.1 (11.79)
Mín, máx.	20, 60	21, 60	23, 60	18, 60
Sexo, n (%)				
Masculino	63 (72.4)	38 (65.5)	34 (60.7)	33 (60.0)
Femenino	24 (27.6)	20 (34.5)	22 (39.3)	22 (40.0)
Raza, n (%)				
indio americano o nativo de Alaska	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0
asiático	2 (2.3)	0	3 (5.4)	0
Negro o africano	10 (11.5)	9 (15.5)	9 (16.1)	5 (9.1)
Americano				
Blanco	70 (80.5)	46 (79.3)	42 (75.0)	50 (90.9)
No informado	3 (3.4)	3 (5.2)	1 (1.8)	0
PANSS NSFS en el valor de referencia				
Media (SD)	24.6 (4.76)	24.6 (4.25)	24.1 (4.36)	24.3 (5.02)
Min., max.	14, 41	17, 35	16, 37	16, 37
Puntuación del compuesto BACS en el valor de referencia				
Media (SD)	33.4 (15.50)	31.3 (15.61)	32.6 (13.44)	33.6 (12.67)
Min., max.	-11, 72	-10, 63	0, 62	2, 62
Puntuación total del entrevistador SCoRS en el valor de referencia				
Media (SD)	39.5 (9.90)	39.6 (10.63)	38.5 (10.21)	41.3 (9.89)
Min., max.	20, 61	21, 73	20, 62	23, 60

BACS, Evaluación Breve de la Cognición en la Esquizofrenia; max., máxima; Min., mínima; PANSS NSFS, Escala de Síndrome Positivo y Negativo – Puntuación de Factor de Síntomas Negativos; SCoRS, escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia; SD, Desviación estándar.

El criterio de evaluación primario evaluado fue el cambio en los síntomas negativos, medido como el cambio de 12 semanas del valor de referencia en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo – Puntuación de Factor de Síntomas Negativos (PANSS NSFS). Para los síntomas negativos, no se observaron mejoras significativas en PANSS NSFS versus placebo con Compuesto (I) 50 mg, 125 mg, o 500 mg en la semana 12 ($p = 0.426$, $p = 0.362$ y $p = 0.808$, respectivamente). A partir del valor de referencia a la Semana 12, los cambios medios de mínimos cuadrados (LS) en PANSS NSFS fueron -3.3 (95% de intervalo de confianza [CI], -4.3 a -2.2), -3.4 (95% de CI, -4.4 a -2.3) y -2.5 (95% de CI, -3.6 a -1.5) con 50 mg, 125 mg, y 500 mg del Compuesto (I), respectivamente, y -3.1 (95% de CI, -4.0 a -2.3) con el placebo (**FIG. 6**). Adicionalmente, no se observaron mejoras significativas en los síntomas negativos medidos con el BNSS.

Los criterios de evaluación de seguridad incluyeron la evaluación de los eventos adversos emergentes de tratamiento (TEAE). En total, 76 participantes (29.7%) experimentaron un TEAE, de quienes 23 (9%) se consideraron relacionados con el fármaco por el investigador. La mayoría de TEAE fueron leves o moderados en gravedad (**Tabla 7**). Los TEAE que se presentan en más de 5 participantes (mayor que o igual a 2% de los participantes del estudio) fueron dolor de cabeza, insomnio, y aumento de peso, los cuales se observaron en frecuencias similares en los grupos del Compuesto (I) y placebo. Los TEAE leves, moderados y graves se presentaron en 49 (19.1%), 24 (9.4%) y 3 (1.2%) participantes, respectivamente. Los eventos graves de rabdomiolisis (placebo, $n = 1$) y colecistitis crónica (50 mg Compuesto (I), $n = 1$) no se consideraron relacionados con el fármaco. Se informó esquizofrenia grave en un participante que toma 125 mg de Compuesto (I) y se consideró un TEAE serio relacionado con el fármaco. Cuatro TEAE serios se informaron en el grupo de placebo; ninguno se consideró relacionado con el fármaco. Cinco participantes, incluidos tres que toman placebo, experimentaron TEAE dando por resultado en la interrupción (aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, prueba de la función hepática incrementada, trastornos psiquiátricos). No se informaron muertes, y no se observaron hallazgos clínicamente significativos en la seguridad, laboratorio, signos vitales, o evaluaciones de electrocardiograma en todos los grupos.

Tabla 7. Incidencia de TEAE (Conjunto de Análisis de Seguridad) para Pacientes Inscritos en el Estudio INTERACT

	Placebo (N = 87)	Compuesto (I) 50 mg (N = 58)	Compuesto (I) 125 mg (N = 56)	Compuesto (I) 500 mg (N = 55)
Pacientes con cualquier TEAE	30 (34.5)	13 (22.4)	17 (30.4)	16 (29.1)
Leve	18 (20.7)	10 (17.2)	13 (23.2)	8 (14.5)
Moderado	11 (12.6)	2 (3.4)	3 (5.4)	8 (14.5)

		Placebo (N = 87)	Compuesto (I) 50 mg (N = 58)	Compuesto (I) 125 mg (N = 56)	Compuesto (I) 500 mg (N = 55)
5	Severo	1 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.8)	0
	TEAE relacionados con el fármaco del estudio^a	12 (13.8)	0	4 (7.1)	7 (12.7)
	Eventos adversos serios	4 (4.6)	0	1 (1.8)	0
	Muertes	0	0	0	0
10	TEAE que conducen a la interrupción del estudio	3 (3.4)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
	TEAE frecuentes				
	Dolor de cabeza	4 (4.6)	0	5 (8.9)	2 (3.6)
	Insomnio	3 (3.4)	0	2 (3.6)	2 (3.6)
15	Aumento de peso	3 (3.4)	2 (3.4)	0	0

Para evaluar los cambios en el deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), los criterios de evaluación secundarios incluyeron el cambio de la semana 12 del valor de referencia en la evaluación breve de cognición en la puntuación compuesta de esquizofrenia (BACS), una medición de cognición a través de múltiples dominios, y la puntuación de escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS), una medición de funcionamiento cognitivo día a día que requiere la entrada de un informante adulto. Los criterios de evaluación secundarios no se corrigieron para multiplicidad.

Para CIAS, se observaron mejoras nominalmente significativas en la evaluación cognitiva y el funcionamiento cognitivo del paciente con 50 mg del Compuesto (I) versus placebo en la puntuación compuesta BACS ($p = 0.031$; tamaño de efecto, 0.4, no corregido para multiplicidad, **FIG. 7**) y la puntuación total del entrevistador SCoRS ($p = 0.011$; tamaño de efecto, 0.4), no corregido para multiplicidad, **FIG. 8**, pero no con 125 mg o 500 mg de Compuesto (I). Para la puntuación compuesta de BACS, se observó un cambio medio LS de la semana 12 de valor de referencia de 4.6 (95% de CI, 2.7 a 6.5) con 50 mg de Compuesto (I), versus 2.3 (95% de CI, 0.7 a 3.9) con placebo. Para la puntuación total del entrevistador SCoRS, se observó un cambio medio LS de la semana 12 de valor de referencia de –3.8 (95% de CI, –5.3 a –2.3) con 50 mg de Compuesto (I) versus –1.6 (95% de CI, –2.9 a –0.3) con placebo.

La BACS se diseña específicamente para medir las mejoras relacionadas con el tratamiento en la cognición e incluye formatos alternos. La BACS es una medición confiable y sensible de la función cognitiva en la esquizofrenia. La BACS es una batería de evaluación de cognición que evalúa 6 dominios de la función cognitiva encontrados por ser deteriorados consistentemente en la esquizofrenia: memoria verbal; memoria de trabajo; velocidad motora; atención; funciones ejecutivas; y fluencia verbal. La medición primaria de cada prueba de la BACS se estandariza al crear puntuaciones T mediante lo cual el

medio de la sesión de prueba de un participante sano de referencia coincidente se establece a 50 y el conjunto de desviación estándar a 0. Los análisis preliminares de los resultados de la evaluación BACS se resumen en las **Tablas 10-16**.

5 La SCoRS es una medición con base en entrevista del funcionamiento cognitivo que se desarrolló para evaluar específicamente aspectos del funcionamiento cognitivo en los participantes con esquizofrenia. Los artículos evalúan los 7 dominios cognitivos de atención, memoria, razonamiento y solución de problemas, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, funciones de lenguaje y cognición social. Las puntuaciones totales globales de SCoRS es la suma de los 20 artículos, y varía de 10 20 a 80 con 20 que es el mejor resultado y 80 que es el peor. El análisis preliminar de los resultados de la evaluación SCoRS se resume en la **Tabla 17**.

El Compuesto (I) no mostró eficacia significativa en el tratamiento de síntomas negativos de la esquizofrenia en las tres dosis evaluadas en el estudio INTERACT. Sin embargo, 50 mg de Compuesto (I) mostraron una mejora en el desempeño de la prueba cognitiva y también en el funcionamiento 15 cognitivo día a día auto-clasificado y clasificado por el informante, medido por la puntuación compuesta BACS y la puntuación total del entrevistador SCoRS, respectivamente, con un tamaño de efecto clínicamente significativo de 0.4 para cada uno. Para el CIAS, se observó una respuesta de dosis en forma de U invertida con 50 mg, 125 mg, y 500 mg de Compuesto (I). Como se describe en el Ejemplo 1, las respuestas de dosis en forma de U invertidas también se observaron en los estudios de potenciación 20 a largo plazo en los modelos *in vitro* que se condujeron en paralelo para el estudio INTERACT. La investigación clínica adicional se garantizó para evaluar adicionalmente esta señal eficaz. Consistente con la experiencia clínica previa, el Compuesto (I) fue en general bien tolerado en el estudio.

Tabla 8. Disposición de Sujetos (Análisis Preliminar)

	Número de Sujetos (%)					
	Compuesto Compuesto Compuesto Compuesto					
	(I)	(I)	(I)	(I)		
	Placebo	50 mg	125 mg	500 mg	General	General
	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)	(N=169)	(N=256)
25 Recibió al menos una dosis del fármaco del estudio	87	58	56	55	169	256
30 Completó el estudio	76 (87.4)	53 (91.4)	52 (92.9)	47 (85.5)	152 (89.9)	228 (89.1)
Medicamento del estudio discontinuado prematuramente	11 (12.6)	5 (8.6)	4 (7.1)	8 (14.5)	17 (10.1)	28 (10.9)
Estudio interrumpido prematuramente	11 (12.6)	5 (8.6)	4 (7.1)	8 (14.5)	17 (10.1)	28 (10.9)
35 Motivo de la interrupción del fármaco del estudio						
Acontecimiento adverso	3 (27.3)	0	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (11.8)	5 (17.9)
Desviación del protocolo	0	0	0	0	0	0

		Número de Sujetos (%)					
		Compuesto		Compuesto		Compuesto	
		(I)	(I)	(I)	(I)		
		Placebo	50 mg	125 mg	500 mg	General	General
		(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)	(N=169)	(N=256)
5	Perdido en el seguimiento	1 (9.1)	0	0	0	0	1 (3.6)
	Retiro por Asunto	4 (36.4)	3 (60.0)	2 (50.0)	4 (50.0)	9 (52.9)	13 (46.4)
	Estudio cancelado por el patrocinador	0	0	0	0	0	0
10	Embarazo	0	0	0	0	0	0
	Respuesta terapéutica insatisfactoria	1 (9.1)	0	0	0	0	1 (3.6)
	Incumplimiento del fármaco del estudio durante el período de tratamiento doble ciego	1 (9.1)	2 (40.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	4 (23.5)	5 (17.9)
	Riesgo significativo de suicidio	0	0	0	0	0	0
15	Deterioro sintomático	0	0	0	0	0	0
	Otro	1 (9.1)	0	0	2 (25.0)	2 (11.8)	3 (10.7)
	Motivo de la interrupción del estudio						
	Muerte	0	0	0	0	0	0
	Acontecimiento adverso	2 (18.2)	0	1 (25.0)	1 (12.5)	2 (11.8)	4 (14.3)
20	Desviación del protocolo	0	0	0	0	0	0
	Perdido en el seguimiento	1 (9.1)	0	0	0	0	1 (3.6)
	Retiro por Asunto	4 (36.4)	3 (60.0)	2 (50.0)	3 (37.5)	8 (47.1)	12 (42.9)
	Estudio cancelado por el patrocinador	0	0	0	0	0	0
	Embarazo	0	0	0	0	0	0
25	Respuesta terapéutica insatisfactoria	1 (9.1)	0	0	0	0	1 (3.6)
	Incumplimiento del fármaco del estudio durante el período de tratamiento doble ciego	1 (9.1)	2 (40.0)	1 (25.0)	1 (12.5)	4 (23.5)	5 (17.9)
	Riesgo significativo de suicidio	0	0	0	0	0	0
	Deterioro sintomático	0	0	0	0	0	0
30	Otro	2 (18.2)	0	0	3 (37.5)	3 (17.6)	5 (17.9)

Nota 1: Los porcentajes se basan en el número total de sujetos en el conjunto de análisis para cada grupo de tratamiento que recibe al menos una dosis del fármaco del estudio.

Nota 2: Los porcentajes del motivo de la interrupción del fármaco del estudio/estudio se basa en el número total de sujetos quienes interrumpieron prematuramente el fármaco del estudio/estudio.

Tabla 9. Características Demográficas y de Valor de referencia (Análisis Preliminar)

		Placebo (N=87)	Compuesto (I) 50 mg (N=58)	Compuesto (I) 125 mg (N=56)	Compuesto (I) 500 mg (N=55)	Compuesto (I) General (N=169)	General (N=256)
5	Años (Edad)						
	N	87	58	56	55	169	256
	Medio (SD)	39.9 (11.11)	39.9 (10.96)	40.1 (9.80)	40.1 (11.79)	40.0 (10.81)	40.0 (10.89)
	Mediana	38.0	39.0	40.5	39.0	39.0	39.0
	Mínimo máximo	20, 60	21, 60	23, 60	18, 60	18, 60	18, 60
10	Categorías de edad (n (%))						
	Edad < 35 años	30 (34.5)	19 (32.8)	18 (32.1)	18 (32.7)	55 (32.5)	85 (33.2)
	Edad >= 35 años	57 (65.5)	39 (67.2)	38 (67.9)	37 (67.3)	114 (67.5)	171 (66.8)
	Etnia (n (%))						
	hispano o latino	3 (3.4)	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (3.0)	8 (3.1)
15	No hispanos y latinos	19 (21.8)	12 (20.7)	18 (32.1)	8 (14.5)	38 (22.5)	57 (22.3)
	No informado	65 (74.7)	44 (75.9)	36 (64.3)	46 (83.6)	126 (74.6)	191 (74.6)
	Desconocido	0	0	0	0	0	0
	Género (n (%))						
	Masculino	63 (72.4)	38 (65.5)	34 (60.7)	33 (60.0)	105 (62.1)	168 (65.6)
20	Femenino	24 (27.6)	20 (34.5)	22 (39.3)	22 (40.0)	64 (37.9)	88 (34.4)
	Raza (n (%))						
	Indio americano o nativo de Alaska	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)	3 (1.2)
	asiático	2 (2.3)	0	3 (5.4)	0	3 (1.8)	5 (2.0)
	Negro o afroamericano	10 (11.5)	9 (15.5)	9 (16.1)	5 (9.1)	23 (13.6)	33 (12.9)
25	Nativo de Hawái u otra isla del Pacífico	0	0	0	0	0	0
	Blanco	70 (80.5)	46 (79.3)	42 (75.0)	50 (90.9)	138 (81.7)	208 (81.3)
	Multirracial	0	0	0	0	0	0
	No informado	3 (3.4)	3 (5.2)	1 (1.8)	0	4 (2.4)	7 (2.7)
	País (n (%))						
30	Bulgaria	18 (20.7)	12 (20.7)	13 (23.2)	11 (20.0)	36 (21.3)	54 (21.1)
	República Checa	5 (5.7)	4 (6.9)	2 (3.6)	3 (5.5)	9 (5.3)	14 (5.5)
	Italia	10 (11.5)	5 (8.6)	2 (3.6)	6 (10.9)	13 (7.7)	23 (9.0)
	Polonia	3 (3.4)	0	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (1.8)	6 (2.3)
	Federación Rusa	7 (8.0)	6 (10.3)	4 (7.1)	5 (9.1)	15 (8.9)	22 (8.6)
35	Serbia	5 (5.7)	1 (1.7)	3 (5.4)	3 (5.5)	7 (4.1)	12 (4.7)

		Placebo (N=87)	Compuesto (I) 50 mg (N=58)	Compuesto (I) 125 mg (N=56)	Compuesto (I) 500 mg (N=55)	Compuesto (I) General (N=169)	General (N=256)
5	España	3 (3.4)	2 (3.4)	1 (1.8)	3 (5.5)	6 (3.6)	9 (3.5)
	Ucrania	14 (16.1)	14 (24.1)	9 (16.1)	14 (25.5)	37 (21.9)	51 (19.9)
	Estados Unidos	22 (25.3)	14 (24.1)	20 (35.7)	9 (16.4)	43 (25.4)	65 (25.4)
	Altura (cm)						
	N	87	58	56	55	169	256
10	Medio (SD)	173.65 (8.568)	175.11 (8.992)	172.23 (9.884)	171.14 (8.951)	172.86 (9.382)	173.13 (9.104)
	Mediana	174.00	175.60	173.00	172.00	174.00	174.00
	Mínimo máximo	148.0, 193.0	154.0, 197.0	146.0, 193.0	150.0, 188.5	146.0, 197.0	146.0, 197.0
	Peso al momento del cribado						
15	(kg)						
	N	87	58	56	55	169	256
	Medio (SD)	86.80 (16.474)	84.86 (18.961)	83.70 (16.816)	81.96 (16.346)	83.53 (17.374)	84.64 (17.112)
	Mediana	85.00	81.30	85.50	82.30	83.00	84.15
20	Mínimo máximo	51.6, 135.6	52.0, 140.9	46.0, 132.9	47.8, 115.0	46.0, 140.9	46.0, 140.9
	IMC (kg/m ²)						
	N	87	58	56	55	169	256
	Medio (SD)	28.70 (4.497)	27.55 (5.061)	28.18 (5.081)	27.95 (5.081)	27.89 (5.051)	28.16 (4.876)
	Mediana	28.70	27.55	28.05	27.40	27.70	28.00
25	Mínimo máximo	18.1, 40.2	19.2, 37.0	19.3, 39.7	18.5, 39.6	18.5, 39.7	18.1, 40.2

Nota 1: Los porcentajes se basan en el número total de sujetos en el conjunto de análisis para cada grupo de tratamiento.

Nota 2: Si un sujeto documentó más de una categoría de raza en el CRF, el sujeto solo se incluye bajo la categoría Multirracial.

30 Nota 3: La edad en la clasificación se calcula desde la fecha de consentimiento informado.

Nota 4: La etnicidad hispana se ingresa solo para sitios de los Estados Unidos. La etnicidad para sitios no en los Estados Unidos se categorizará como no informado.

Tabla 10: Análisis del Cambio de Valor de referencia en la puntuación compuesta BACS por Visita (Análisis Preliminar)

5	Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Estadística	(N=87)	50 mg (N=58)	125 mg (N=56)	500 mg (N=55)
10	Valor de referencia (a)				
	N	87	58	56	55
	Media (SD)	34.9 (14.84)	33.1 (14.44)	33.7 (13.65)	34.1 (12.80)
	Mediana	35.0	32.5	34.0	35.0
	Mínima, Máxima	-7, 72	-1, 63	0, 62	2, 62
15	Semana 6				
	N	79	56	56	51
	Media (SD)	34.9 (15.67)	35.4 (14.53)	35.6 (14.55)	35.6 (13.84)
	Median	36.0	34.0	37.0	38.0
	Mínima, Máxima	-16, 70	-1, 73	2, 72	-7, 63
20	Cambio del valor de referencia a la Semana 6 (a)	79	56	56	51
	N	0.4 (5.28)	1.7 (5.81)	1.9 (4.95)	1.5 (7.57)
	Media (SD)	1.0	2.0	2.0	1.0
	Median	-13, 18	-12, 19	-7, 13	-24, 20
	Mínima, Máxima				
	Cambio ajustado del valor de referencia a la Semana 6	-0.4 (0.70)	0.9 (0.81)	1.4 (0.80)	0.5 (0.87)
25	LS Media (SE)	(-1.8, 1.0)	(-0.7, 2.5)	(-0.2, 3.0)	(-1.2, 2.2)
	95% de CI				

35	Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Estadística	(N=87)	50 mg (N=58)	125 mg (N=56)	500 mg (N=55)
35	Diferencia del Placebo para la				
	Semana 6		1.3 (1.01)	1.8 (1.02)	0.9 (1.04)
	LS Media (SE)		(-0.7, 3.3)	(-0.2, 3.8)	(-1.1, 3.0)
	95% de CI		0.096	0.038	0.194

	Valor P (no ajustado)				
	Semana 12				
5	N	73	52	50	45
	Media (SD)	36.4 (15.31)	37.7 (13.30)	37.1 (15.02)	37.6 (13.86)
	Median	36.0	37.5	38.5	40.0
	Mínima, Máxima	-3, 74	-8, 67	-8, 71	5, 65
10	Cambio del valor de referencia a la				
	Semana 12 (a)	73	52	50	45
	N	1.4 (5.47)	3.8 (5.91)	2.9 (6.54)	3.0 (7.98)
	Media (SD)	1.0	3.0	3.5	3.0
	Median	-10, 21	-10, 19	-11, 16	-14, 26
15	Mínima, Máxima				
	Cambio ajustado del valor de				
	referencia a la Semana 12	0.7 (0.78)	2.7 (0.92)	2.3 (0.91)	1.5 (0.99)
	LS Media (SE)	(-0.8, 2.3)	(0.9, 4.5)	(0.5, 4.1)	(-0.5, 3.5)
20	95% de CI				

		Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Visita	50 mg	125 mg	500 mg
	Estadística	(N=87)	(N=56)	(N=55)
25	Diferencia del Placebo para la Semana			
	12	1.9 (1.15)	1.5 (1.16)	0.8 (1.20)
	LS Media (SE)	(-0.3, 4.2)	(-0.8, 3.8)	(-1.6, 3.1)
	95% de CI	0.046	0.095	0.260
	Valor P (no ajustado)			

30 CI - Intervalo de confianza; LS - Mínimos cuadrados; SE - Error estándar.

Nota 1: El cambio del valor de referencia en la puntuación compuesta BACS se analiza usando el modelo combinado para mediciones repetidas (MMRM) con la puntuación compuesta BACS de valor de referencia como un co-variado; sitio agrupado, visita, tratamiento, y edad categórica (factor de aleatorización) como factores fijos; e interacciones de tratamiento por visita y de valor de referencia por visita. Basado en una Pérdida en la Suposición Aleatoria, este análisis se llevará a cabo usando el caso observado solamente. Los valores P son de un lado, con la hipótesis informativa que el Compuesto (I) es superior al placebo en la dirección clínicamente favorable.

35 Nota 2: (a) El valor de referencia se define como el último valor observado antes de la primera

dosis del medicamento del estudio.

Tabla 11: Análisis del Cambio de Valor de referencia en el Dominio de Cognición de Memoria Verbal BACS por Visita (Análisis Preliminar)

5	Visita	Placebo	Compuesto (I) 50 mg	Compuesto (I) 125 mg	Compuesto (I) 500 mg
	Estadística	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
	Valor de referencia (a)				
	N	87	58	56	55
10	Media (SD)	43.1 (11.60)	39.6 (11.65)	40.6 (12.82)	40.5 (12.53)
	Median	44.0	40.5	40.0	41.0
	Mínima, Máxima	19, 73	12, 64	5, 70	5, 72
	Semana 6				
15	N	79	56	56	51
	Media (SD)	41.8 (13.69)	41.7 (11.59)	42.4 (12.62)	42.1 (12.06)
	Median	42.0	44.5	42.0	42.0
	Mínima, Máxima	3, 69	9, 68	16, 75	10, 72
20	Cambio del valor de referencia a la				
	Semana 6 (a)	79	56	56	51
	N	-0.8 (7.10)	1.6 (7.40)	1.8 (7.71)	1.8 (8.65)
	Media (SD)	0.0	0.0	2.5	2.0
	Median	-17, 16	-12, 21	-17, 19	-15, 22
25	Mínima, Máxima				
	Cambio ajustado del valor de referencia a				
	la Semana 6	-1.3 (0.88)	0.6 (1.04)	1.2 (1.01)	0.7 (1.11)
	LS Media (SE)	(-3.1, 0.4)	(-1.5, 2.6)	(-0.8, 3.2)	(-1.5, 2.8)
30	95% de CI				

35	Visita	Placebo	Compuesto (I) 50 mg	Compuesto (I) 125 mg	Compuesto (I) 500 mg
	Estadística	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
	Diferencia del Placebo para la Semana				
	6		1.9 (1.29)	2.5 (1.29)	2.0 (1.33)
	LS Media (SE)		(-0.6, 4.4)	(0.0, 5.1)	(-0.6, 4.6)

	95% de CI	0.071	0.025	0.070
	Valor P (no ajustado)			
5	Semana 12			
	N	72	52	50
	Media (SD)	42.7 (11.04)	42.9 (12.41)	42.3 (13.54)
	Median	42.0	43.5	42.5
	Mínima, Máxima	19, 69	14, 70	-1, 72
10	Cambio del valor de referencia a la Semana 12 (a)	72	52	50
	N	-0.1 (7.26)	3.2 (7.87)	1.6 (8.07)
	Media (SD)	-0.5	4.0	1.0
15	Median	-17, 23	-11, 26	-17, 23
	Mínima, Máxima			-20, 33
	Cambio ajustado del valor de referencia a la Semana 12	-0.7 (0.98)	1.9 (1.13)	0.8 (1.13)
20	LS Media (SE)	(-2.6, 1.3)	(-0.3, 4.1)	(-1.5, 3.0)
	95% de CI			(-2.4, 2.4)

		Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Visita	50 mg	125 mg	500 mg
25	Estadística	(N=58)	(N=56)	(N=55)
	Diferencia del Placebo para la Semana 12	2.6 (1.43)	1.4 (1.44)	0.7 (1.49)
	LS Media (SE)	(-0.3, 5.4)	(-1.4, 4.3)	(-2.3, 3.6)
	95% de CI	0.038	0.164	0.329
30	Valor P (no ajustado)			

CI - Intervalo de confianza; LS - mínimos cuadrados; SE - Error estándar.

Nota 1: El cambio desde el valor de referencia inicial en el dominio de cognición de la memoria verbal f se analiza utilizando el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con el dominio de cognición de la memoria verbal BACS inicial como covariable; sitio agrupado, visita, tratamiento y edad categórica (factor de aleatorización) como factores fijos; e interacciones de tratamiento por visita y valor de referencia por visita. Basado en un supuesto de falta aleatoria, este análisis se llevará a cabo utilizando únicamente el caso observado. Los valores p son unilaterales, con la hipótesis alternativa de que Compuesto (I) es superior al placebo en la dirección clínicamente favorable.

Nota 2: (a) El valor de referencia inicial se define como el último valor observado antes de la primera dosis del medicamento del estudio.

Tabla 12: Análisis del Cambio de Valor de referencia en el Dominio de Cognición de Memoria de Trabajo BACS por Visita (Análisis Preliminar)

	Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Estadística	(N=87)	50 mg (N=58)	125 mg (N=56)	500 mg (N=55)
10	Valor de referencia (a)				
	N	87	58	56	55
	Media (SD)	39.2 (12.18)	39.3 (14.00)	39.5 (11.17)	39.6 (12.95)
	Median	38.0	37.5	40.0	41.0
	Mínima, Máxima	14, 67	13, 66	15, 59	7, 64
15	Semana 6				
	N	79	56	56	51
	Media (SD)	39.8 (12.94)	40.8 (14.10)	41.0 (11.17)	40.1 (13.75)
	Median	39.0	42.0	41.0	43.0
	Mínima, Máxima	4, 66	14, 72	18, 66	5, 60
20	Cambio del valor de referencia a la				
	Semana 6 (a)	79	56	56	51
	N	1.2 (6.84)	1.0 (6.60)	1.5 (5.89)	0.5 (7.99)
	Media (SD)	2.0	0.0	2.0	0.0
	Median	-20, 28	-12, 15	-12, 14	-18, 18
25	Mínima, Máxima				
	Cambio ajustado del valor de referencia				
	a la Semana 6	0.0 (0.79)	0.0 (0.92)	0.9 (0.90)	-0.9 (0.98)
	LS Media (SE)	(-1.5, 1.6)	(-1.8, 1.8)	(-0.9, 2.6)	(-2.8, 1.0)
	95% de CI				
30					
35					

	95% de CI	0.507	0.239	0.788
	Valor P (no ajustado)			
5	Semana 12			
	N	73	52	50
	Media (SD)	40.5 (13.94)	42.0 (13.95)	41.7 (13.58)
	Median	38.0	42.5	40.0
	Mínima, Máxima	12, 75	10, 63	10, 67
10	Cambio del valor de referencia a la Semana 12 (a)	73	52	50
	N	2.0 (8.69)	2.1 (6.61)	1.8 (7.40)
	Media (SD)	3.0	1.0	0.0
15	Median	-31, 23	-11, 17	-16, 20
	Mínima, Máxima			
	Cambio ajustado del valor de referencia a la Semana 12	0.7 (0.91)	0.9 (1.06)	1.0 (1.06)
20	LS Media (SE)	(-1.1, 2.4)	(-1.1, 3.0)	(-1.1, 3.1)
	95% de CI			

	Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
25	Estadística	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
	Diferencia del Placebo para la Semana				
	12		0.3 (1.34)	0.3 (1.35)	-0.5 (1.40)
	LS Media (SE)		(-2.3, 2.9)	(-2.3, 3.0)	(-3.2, 2.3)
	95% de CI		0.413	0.406	0.637
30	Valor P (no ajustado)				

CI - Intervalo de confianza; LS - Mínimos cuadrados; SE - Error estándar.

Nota 1: El cambio desde el valor de referencia inicial en el dominio de cognición de la memoria de trabajo BACS se analiza utilizando el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con el dominio de cognición de la memoria de trabajo BACS de valor de referencia como covariable; sitio agrupado, visita, tratamiento y edad categórica (factor de aleatorización) como factores fijos; e interacciones de tratamiento por visita y valor de referencia por visita. Basado en un supuesto de falta aleatoria, este análisis se llevará a cabo utilizando únicamente el caso observado. Los valores p son unilaterales, con la hipótesis alternativa de que Compuesto (I) es superior al placebo en la dirección clínicamente favorable.

Nota 2: (a) El valor de referencia inicial se define como el último valor observado antes de la primera dosis del medicamento del estudio.

Tabla 13: Análisis del Cambio de Valor de referencia en el Dominio de Cognición de Velocidad Motora BACS por Visita (Análisis Preliminar)

Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
Estadística	(N=87)	50 mg (N=58)	125 mg (N=56)	500 mg (N=55)
Valor de referencia (a)				
N	86	58	56	55
Media (SD)	41.7 (14.10)	39.6 (14.11)	39.6 (9.64)	40.5 (12.13)
Median	40.5	37.0	39.5	39.0
Mínima, Máxima	-4, 73	13, 78	20, 60	3, 73
Semana 6				
N	79	56	56	51
Media (SD)	43.1 (14.70)	40.6 (13.61)	39.6 (10.80)	40.7 (12.38)
Median	43.0	40.0	39.0	41.0
Mínima, Máxima	4, 73	18, 77	19, 68	1, 66
Cambio del valor de referencia a la				
Semana 6 (a)	78	56	56	51
N	0.9 (8.44)	1.7 (5.73)	0.0 (5.97)	0.5 (9.53)
Media (SD)	0.0	1.0	0.5	2.0
Median	-29, 33	-10, 15	-10, 21	-33, 25
Mínima, Máxima				
Cambio ajustado del valor de referencia				
a la Semana 6	-0.1 (0.86)	0.1 (1.00)	-1.0 (0.98)	-1.3 (1.07)
LS Media (SE)	(-1.8, 1.6)	(-1.9, 2.1)	(-2.9, 1.0)	(-3.4, 0.9)
95% de CI				

Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
Estadística	(N=87)	50 mg (N=58)	125 mg (N=56)	500 mg (N=55)
Diferencia del Placebo para la Semana				
6		0.2 (1.26)	-0.9 (1.26)	-1.1 (1.30)
LS Media (SE)		(-2.3, 2.7)	(-3.4, 1.6)	(-3.7, 1.4)

	95% de CI		0.440	0.753	0.812
	Valor P (no ajustado)				
5	Semana 12				
	N	72	52	50	45
	Media (SD)	42.9 (14.36)	42.0 (12.93)	42.6 (10.35)	41.3 (11.31)
	Median	41.5	41.5	42.0	40.0
	Mínima, Máxima	8, 71	9, 74	19, 70	1, 63
10	Cambio del valor de referencia a la				
	Semana 12 (a)	71	52	50	45
	N	0.1 (6.74)	2.6 (6.80)	2.5 (7.60)	2.0 (6.58)
	Media (SD)	0.0	1.0	2.0	2.0
15	Median	-16, 14	-7, 23	-13, 24	-14, 17
	Mínima, Máxima				
	Cambio ajustado del valor de referencia				
	a la Semana 12	-0.5 (0.81)	1.0 (0.93)	1.3 (0.93)	-0.2 (1.02)
20	LS Media (SE)	(-2.1, 1.1)	(-0.9, 2.8)	(-0.6, 3.1)	(-2.2, 1.8)
	95% de CI				

			Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Visita	Placebo	50 mg	125 mg	500 mg
25	Estadística	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
	Diferencia del Placebo para la Semana				
	12		1.5 (1.17)	1.8 (1.18)	0.3 (1.22)
	LS Media (SE)		(-0.8, 3.8)	(-0.5, 4.1)	(-2.1, 2.7)
	95% de CI		0.101	0.067	0.405
30	Valor P (no ajustado)				

CI - Intervalo de confianza; LS - Mínimos cuadrados; SE - Error estándar.

Nota 1: El cambio desde el valor de referencia inicial en el dominio de cognición de velocidad motora BACS se analiza utilizando el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con el dominio de cognición de velocidad motora BACS de valor de referencia como covariable; sitio agrupado, visita, tratamiento y edad categórica (factor de aleatorización) como factores fijos; e interacciones de tratamiento por visita y valor de referencia por visita. Basado en un supuesto de falta aleatoria, este análisis se llevará a cabo utilizando únicamente el caso observado. Los valores p son unilaterales, con la hipótesis alternativa de que Compuesto (I) es superior al placebo en la dirección clínicamente favorable.

Nota 2: (a) El valor de referencia inicial se define como el último valor observado antes de la primera dosis del medicamento del estudio.

Tabla 14: Análisis de Cambio de Valor de referencia en el Dominio de Cognición de Atención BACS por Visita (Análisis Preliminar)

	Visita	Placebo	Compuesto (I) 50 mg	Compuesto (I) 125 mg	Compuesto (I) 500 mg
	Estadística	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
10	Valor de referencia (a)				
	N	87	58	56	55
	Media (SD)	34.7 (12.64)	34.2 (13.75)	34.5 (11.35)	34.1 (11.49)
	Median	36.0	35.5	33.5	35.0
	Mínima, Máxima	6, 66	-2, 59	13, 61	12, 63
15	Semana 6				
	N	79	56	56	51
	Media (SD)	35.2 (13.07)	36.0 (14.78)	36.7 (12.72)	35.5 (12.68)
	Median	36.0	34.0	37.0	35.0
	Mínima, Máxima	6, 64	5, 94	12, 65	13, 64
20	Cambio del valor de referencia a la				
	Semana 6 (a)	79	56	56	51
	N	1.0 (5.58)	0.9 (7.74)	2.2 (6.07)	0.9 (6.26)
	Media (SD)	2.0	0.0	2.0	0.0
	Median	-17, 13	-16, 38	-8, 32	-18, 15
25	Mínima, Máxima				
	Cambio ajustado del valor de referencia				
	a la Semana 6	1.0 (0.77)	1.0 (0.90)	2.2 (0.88)	1.0 (0.96)
	LS Media (SE)	(-0.5, 2.6)	(-0.8, 2.7)	(0.5, 4.0)	(-0.9, 2.9)
	95% de CI				

35	Visita	Placebo	Compuesto (I) 50 mg	Compuesto (I) 125 mg	Compuesto (I) 500 mg
	Estadística	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
	Diferencia del Placebo para la Semana				
	6		-0.1 (1.12)	1.2 (1.12)	0.0 (1.15)
	LS Media (SE)		(-2.3, 2.1)	(-1.0, 3.4)	(-2.3, 2.2)

	95% de CI	0.524	0.146	0.516	
	Valor P (no ajustado)				
5	Semana 12				
	N	71	51	50	45
	Media (SD)	36.7 (12.73)	38.0 (11.83)	36.2 (12.21)	38.0 (14.08)
	Median	37.0	39.0	36.0	36.0
	Mínima, Máxima	6, 67	7, 72	14, 69	8, 84
10	Cambio del valor de referencia a la				
	Semana 12 (a)	71	51	50	45
	N	1.7 (6.40)	2.2 (6.95)	1.2 (6.41)	3.1 (9.31)
	Media (SD)	2.0	2.0	2.0	2.0
15	Median	-12, 25	-14, 21	-13, 21	-24, 39
	Mínima, Máxima				
	Cambio ajustado del valor de referencia				
	a la Semana 12	1.9 (0.87)	2.3 (1.02)	1.4 (1.01)	3.1 (1.09)
20	LS Media (SE)	(0.2, 3.6)	(0.3, 4.3)	(-0.6, 3.4)	(1.0, 5.3)
	95% de CI				

		Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Visita	50 mg	125 mg	500 mg
25	Estadística	(N=87)	(N=56)	(N=55)
	Diferencia del Placebo para la Semana			
	12	0.4 (1.28)	-0.5 (1.29)	1.2 (1.33)
	LS Media (SE)	(-2.1, 2.9)	(-3.1, 2.0)	(-1.4, 3.8)
	95% de CI	0.376	0.659	0.178
30	Valor P (no ajustado)			

CI - Intervalo de confianza; LS - Mínimos cuadrados; SE - Error estándar.

Nota 1: El cambio de Valor de referencia en el Dominio de Atención Cognición BACS se analiza utilizando el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con el Dominio de Atención Cognición de Valor de referencia BACS como covariable; sitio agrupado, visita, tratamiento y edad categórica (factor de aleatorización) como factores fijos; e interacciones de tratamiento por visita y valor de referencia por visita. Basado en un supuesto de falta aleatoria, este análisis se llevará a cabo utilizando únicamente el caso observado. Los valores p son unilaterales, con la hipótesis alternativa de que Compuesto (I) es superior al placebo en la dirección clínicamente favorable.

Nota 2: (a) El valor inicial se define como el último valor observado antes de la primera dosis del medicamento del estudio.

Tabla 15: Análisis de Cambio de Valor de referencia en el Dominio de Cognición de Funciones Ejecutivas BACS por Visita (Análisis Preliminar)

Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
Estadística	(N=87)	50 mg (N=58)	125 mg (N=56)	500 mg (N=55)
Valor de referencia (a)				
N	87	58	56	55
Media (SD)	45.8 (15.63)	42.7 (13.98)	45.5 (13.88)	45.9 (13.48)
Median	49.0	45.5	47.5	50.0
Mínima, Máxima	-21, 66	-8, 65	1, 66	9, 68
Semana 6				
N	79	56	56	51
Media (SD)	45.0 (14.77)	44.9 (11.66)	46.3 (16.06)	47.0 (10.95)
Median	48.0	48.5	50.0	51.0
Mínima, Máxima	-17, 66	4, 62	-13, 69	-3, 63
Cambio del valor de referencia a la				
Semana 6 (a)	79	56	56	51
N	-1.2 (9.79)	1.6 (10.55)	0.8 (9.01)	1.3 (7.62)
Media (SD)	0.0	2.0	0.0	0.0
Median	-48, 17	-29, 60	-32, 21	-13, 20
Mínima, Máxima				
Cambio ajustado del valor de referencia				
a la Semana 6	-1.2 (1.04)	0.9 (1.22)	0.8 (1.19)	1.1 (1.29)
LS Media (SE)	(-3.2, 0.9)	(-1.5, 3.3)	(-1.6, 3.1)	(-1.5, 3.6)
95% de CI				

Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
Estadística	(N=87)	50 mg (N=58)	125 mg (N=56)	500 mg (N=55)
Diferencia del Placebo para la Semana				
6		2.1 (1.53)	2.0 (1.53)	2.3 (1.57)
LS Media (SE)		(-0.9, 5.1)	(-1.0, 5.0)	(-0.8, 5.4)

	95% de CI	0.085	0.099	0.075
	Valor P (no ajustado)			
5	Semana 12			
	N	73	52	50
	Media (SD)	46.8 (12.21)	46.4 (10.55)	47.6 (13.17)
	Median	49.0	49.5	51.0
	Mínima, Máxima	-4, 69	18, 63	11, 66
10	Cambio del valor de referencia a la Semana 12 (a)	73	52	50
	N	0.5 (8.78)	2.6 (7.73)	2.0 (8.79)
	Media (SD)	0.0	1.0	3.0
15	Median	-32, 31	-14, 34	-33, 17
	Mínima, Máxima			-17, 26
	Cambio ajustado del valor de referencia a la Semana 12	0.6 (0.94)	1.8 (1.09)	2.0 (1.09)
20	LS Media (SE)	(-1.3, 2.4)	(-0.4, 4.0)	(-0.2, 4.1)
	95% de CI			(-0.3, 4.3)

		Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Visita	50 mg	125 mg	500 mg
25	Estadística	(N=58)	(N=56)	(N=55)
	Diferencia del Placebo para la Semana			
	12	1.2 (1.36)	1.4 (1.38)	1.4 (1.42)
	LS Media (SE)	(-1.5, 3.9)	(-1.3, 4.1)	(-1.4, 4.2)
	95% de CI	0.188	0.157	0.160
30	Valor P (no ajustado)			

CI - Intervalo de confianza; LS - Mínimos cuadrados; SE - Error estándar.

Nota 1: El cambio del valor de referencia en el dominio de cognición de funciones ejecutivas de BACS se analiza utilizando el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con el dominio de cognición de funciones ejecutivas de BACS de Valor de referencia como covariable; sitio agrupado, visita, tratamiento y edad categórica (factor de aleatorización) como factores fijos; e interacciones de tratamiento por visita y valor de referencia por visita. Basado en un supuesto de falta aleatoria, este análisis se llevará a cabo utilizando únicamente el caso observado. Los valores p son unilaterales, con la hipótesis alternativa de que Compuesto (I) es superior al placebo en la dirección clínicamente favorable.

Nota 2: (a) El valor de referencia se define como el último valor observado antes de la primera dosis del medicamento del estudio.

Tabla 16: Análisis de Cambio de Valor de referencia en el Dominio de Cognición de Fluencia Verbal BACS por Visita (Análisis Preliminar)

Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
Estadística	(N=87)	50 mg (N=58)	125 mg (N=56)	500 mg (N=55)
Valor de referencia (a)				
N	87	57	56	55
Media (SD)	38.0 (10.89)	39.7 (9.78)	38.1 (8.46)	38.7 (9.45)
Median	38.0	39.0	38.0	38.0
Mínima, Máxima	14, 69	19, 61	21, 53	22, 67
Semana 6				
N	79	55	55	51
Media (SD)	38.1 (10.88)	39.9 (10.86)	39.1 (8.98)	39.6 (10.14)
Median	37.0	38.0	40.0	40.0
Mínima, Máxima	16, 65	16, 71	19, 58	20, 63
Cambio del valor de referencia a la Semana 6 (a)	79	55	55	51
N	0.5 (4.22)	-0.2 (5.57)	0.8 (4.53)	0.8 (5.87)
Media (SD)	1.0	0.0	1.0	1.0
Median	-11, 12	-22, 13	-13, 11	-17, 15
Mínima, Máxima				
Cambio ajustado del valor de referencia a la Semana 6	0.2 (0.60)	-0.3 (0.70)	0.7 (0.68)	0.5 (0.74)
LS Media (SE)	(-1.0, 1.3)	(-1.7, 1.0)	(-0.6, 2.1)	(-1.0, 1.9)
95% de CI				

			Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Visita	Placebo	50 mg	125 mg	500 mg
	Estadística	(N=87)	(N=58)	(N=56)	(N=55)
5	Diferencia del Placebo para la				
	Semana 6		-0.5 (0.87)	0.6 (0.87)	0.3 (0.89)
	LS Media (SE)		(-2.2, 1.2)	(-1.1, 2.3)	(-1.4, 2.1)
	95% de CI		0.722	0.258	0.364
	Valor P (no ajustado)				
10	Semana 12				
	N	73	51	50	45
	Media (SD)	38.9 (11.91)	41.8 (10.41)	40.6 (9.54)	40.6 (10.30)
	Median	38.0	40.0	39.0	40.0
15	Mínima, Máxima	13, 77	24, 70	21, 62	20, 63
	Cambio del valor de referencia a la				
	Semana 12 (a)	73	51	50	45
	N	1.2 (5.53)	1.5 (5.87)	2.1 (5.59)	1.3 (6.95)
20	Media (SD)	0.0	0.0	2.0	0.0
	Median	-11, 17	-12, 14	-11, 14	-11, 20
	Mínima, Máxima				
	Cambio ajustado del valor de				
25	referencia a la Semana 12	1.0 (0.72)	1.2 (0.85)	1.9 (0.84)	0.5 (0.91)
	LS Media (SE)	(-0.4, 2.4)	(-0.5, 2.9)	(0.2, 3.6)	(-1.3, 2.3)
	95% de CI				
30	Visita	Placebo	Compuesto (I)	Compuesto (I)	Compuesto (I)
	Estadística	(N=87)	50 mg	125 mg	500 mg
			(N=58)	(N=56)	(N=55)
	Diferencia del Placebo para la Semana				
	12		0.2 (1.07)	0.9 (1.07)	-0.5 (1.11)
	LS Media (SE)		(-1.9, 2.3)	(-1.2, 3.0)	(-2.7, 1.7)
35	95% de CI		0.433	0.202	0.668
	Valor P (no ajustado)				

CI - Intervalo de confianza; LS - Mínimos cuadrados; SE - Error estándar.

Nota 1: El cambio de Valor de referencia en el dominio de cognición de fluidez verbal BACS se

analiza utilizando el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con el dominio de cognición de fluidez verbal BACS de Valor de referencia como covariable; sitio agrupado, visita, tratamiento y edad categórica (factor de aleatorización) como factores fijos; e interacciones de tratamiento por visita y valor de referencia por visita. Basado en un supuesto de falta aleatoria, este análisis se llevará a cabo utilizando únicamente el caso observado. Los valores p son unilaterales, con la hipótesis alternativa de que Compuesto (I) es superior al placebo en la dirección clínicamente favorable.

Nota 2: (a) El valor de referencia se define como el último valor observado antes de la primera dosis del medicamento del estudio.

Tabla 17. Análisis de Cambio de Valor de referencia en la Puntuación Total del Entrevistador SCoRS en la Semana 12 (Análisis Preliminar)

Visita Estadística	Placebo (N=87)	Compuesto	Compuesto	Compuesto
		(I) 50 mg (N=58)	(I) 125 mg (N=56)	(I) 500 mg (N=55)
Valor de referencia (a)				
N	84	57	55	52
Media (SD)	39.7 (9.96)	39.6 (10.73)	38.5 (10.29)	41.6 (9.98)
Median	39.0	40.0	39.0	40.5
Mínima, Máxima	20, 61	21, 73	20, 62	23, 60
Semana 12				
N	77	54	52	49
Media (SD)	37.8 (9.39)	35.5 (10.91)	36.1 (9.69)	39.4 (9.60)
Median	38.0	32.0	36.5	39.0
Mínima, Máxima	20, 58	20, 72	20, 57	21, 59
Cambio del valor de referencia a la Semana 12 (a)				
N	74	53	51	47
Media (SD)	-1.8 (5.14)	-4.0 (5.93)	-2.1 (5.89)	-2.4 (5.34)
Median	-1.0	-3.0	-2.0	-2.0
Mínima, Máxima	-16, 14	-20, 17	-16, 15	-15, 15
Cambio ajustado del valor de referencia a la Semana 12				
LS Media (SE)	-1.4 (0.66)	-3.7 (0.77)	-2.1 (0.77)	-1.5 (0.84)
95% de CI	(-2.7, -0.1)	(-5.2, -2.2)	(-3.6, -0.6)	(-3.2, 0.1)
Diferencia del Placebo para la Semana 12				
LS Media (SE)		-2.4 (0.94)	-0.7 (0.96)	-0.1 (0.98)
95% de CI		(-4.2, -0.5)	(-2.6, 1.2)	(-2.1, 1.8)
Valor P (no ajustado)		0.007*	0.236	0.449

Nota 1: El cambio del valor de referencia en la puntuación total del entrevistador SCoRS se analiza utilizando el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) con la puntuación total del entrevistador SCoRS de Valor de referencia como covariable; sitio agrupado, visita, tratamiento y edad categórica (factor de aleatorización) como factores fijos; e interacciones de tratamiento por visita y valor de referencia por visita. Basado en un supuesto de falta aleatoria, este análisis se llevará a cabo utilizando únicamente el caso observado. Los valores p son unilaterales, con la hipótesis alternativa de que Compuesto (I) es superior al placebo en la dirección clínicamente favorable.

Nota 2: (a) El valor de referencia se define como el último valor observado antes de la primera dosis del medicamento del estudio.

*indica significancia estadística en el nivel 0.025 (de un lado).

Ejemplo 7: Un estudio para evaluar la eficacia, tolerabilidad, farmacodinámica, y farmacocinética de múltiples niveles de dosis oral del Compuesto (I) en adultos con esquizofrenia (NCT03359785)

NCT03359785 fue un ensayo clínico Fase 1b cruzado controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado en los pacientes esquizofrenia en un solo sitio para evaluar los efectos PD, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de múltiples dosis orales del Compuesto (I). El objetivo del estudio fue evaluar los biomarcadores farmacodinámicos (PD) del Compuesto (I) en la mediciones relacionadas con la función de circuitos cerebelares y la farmacología NMDA que se sabe son afectados en esquizofrenia.

El estudio tuvo un diseño cruzado de dos vías, de dos secuencias, en la que los participantes recibieron ya sea 50 o 500 mg de Compuesto (I) y placebo durante 8 días consecutivos en dos periodos separados por un lavado de 2 o 3 semanas (**FIG. 9**).

El criterio de evaluación primario fue el porcentaje promedio de las respuestas condicionadas durante la prueba de condicionamiento del parpadeo (EBC) en el día 8 de cada periodo de tratamiento (**FIG. 10**). EBC se usó para evaluar el impacto del Compuesto (I) en la función del circuito cerebelar. EBC es un reflejo altamente conservado que es dependiente del circuito cerebelar, con receptores NMDA que desempeñan una función clave. EBC se deteriora en pacientes con esquizofrenia comparados con los controles sanos. El Compuesto (I) ha mostrado efectos robustos en revertir los déficits de EBC inducidos por escopolamina en los estudios preclínicos (ver, *por ejemplo*, Ejemplo 2 de WO 2015/132608).

Los potenciales evocados en el electroencefalograma también se probaron para evaluar el impacto de múltiples dosis orales del Compuesto (I) en las respuestas fisiológicas sensibles a NMDA que son afectadas en la esquizofrenia. Específicamente, la negatividad no coincidente (MMN), respuesta de estado permanente auditiva (ASSR), y P300 se midió en el valor de referencia y después de 8 días de tratamiento en ambos periodos.

MMN es un potencial relacionado con el evento extraño sensible a la farmacología de receptor de NMDA. MMN es un potencial relacionado con el evento (ERP) evocado en respuesta a cambios no atendidos en la estimulación de fondo y es responsable de las elevaciones de la D-serina. Existe evidencia de la administración de D-serina que mejoran en MMN en pacientes con esquizofrenia. MMN refleja un proceso automático para detectar una coincidencia errónea entre un estímulo desviado y una traza de memoria sensorial (**FIGS. 11A, 11B**). Las amplitudes más pequeñas de MMN se han identificado

consistentemente en los participantes con esquizofrenia, con un tamaño de efecto grande comparado con controles sanos. En este estudio, la amplitud de MMN se midió en el electrodo frontal de línea media (Fz) del electroencefalograma [EEG].

5 La onda P300 es un componente ERP que es inducida por la presentación de un estímulo objetivo conductualmente relevante, novedoso incorporado entre estímulos irrelevantes en una forma similar a MMN, pero que requiere escucha y respuesta activa de participantes. Los estímulos auditivos se presentaron en un paradigma extraño que consiste de 1 tono estándar y 1 tono objetivo. A los participantes se les instruyó presionar un botón tan rápido como sea posible cuando oyeran el tono
10 objetivo, pero no cuando oyeran el tono estándar. P300 refleja la asignación de atención y activación de la memoria inmediata. La amplitud P300 indexa las facciones cerebrales cuando la representación mental del entorno del estímulo se actualiza, mientras que la latencia P300 indexa la velocidad de clasificación del estímulo relacionado con los procesos de selección de respuestas. La amplitud P300 se midió en el electrodo parietal de línea media (Pz) de EEG.

15 ASSR son respuestas oscilatorias evocadas que están entrenadas a la frecuencia y fase de los estímulos temporalmente modulados. Los individuos con esquizofrenia experimentan anomalías sensoriales subjetivas y déficits objetivos en la evaluación de la función sensorial. Estos déficits se pueden producir por señalización anormal en las rutas sensoriales y la corteza sensorial o por alteraciones de etapa tardía en el procesamiento cognitivo de estas entradas. ASSR se puede usar para
20 evaluar la integridad de las rutas sensoriales incluido el procesamiento cortical. ASSR se midió en el electrodo central de línea media (Cz) de EEG.

Los criterios de evaluación secundarios de los estudios incluyeron: (1) amplitud de negatividad no coincidente media (MMN) en el día 8 de cada periodo de tratamiento; (2) Respuesta de Estado Permanente Auditiva Media (ASSR) en el día 8 de cada periodo de tratamiento; y (3) puntuación en la
25 Evaluación Breve de la Cognición en la Esquizofrenia (BACS) en el día 7 de cada periodo de tratamiento.

Los niveles de D- y L-serina también se analizaron para todos los grupos. Específicamente, otras mediciones de resultados secundarios incluyeron: (1) concentración media de los niveles de D-serina y L-serina en plasma en el día 8; (2) relación de D-serina en plasma media a serina total en el día 8; y
(3) concentración en plasma media del Compuesto (I).

30 Los objetivos de seguridad incluyeron la incidencia de los eventos adversos emergentes de tratamiento (TEAE), pruebas de laboratorio, signos vitales, y evaluaciones de electrocardiograma (ECG).

Todos los criterios de evaluación se analizaron como cambios del valor de referencia comparado con el placebo dentro de los mismos sujetos. Se condujeron comparaciones estadísticas con un modelo ANOVA, con secuencia de tratamiento, periodo, y tratamiento como efectos fijos, y el sujeto como un
35 efecto aleatorio. Como un análisis complementario, se aplicó un análisis de modelo de covarianza (ANCOVA) al criterio de evaluación primario con El valor de referencia (periodo) como un co-variado, secuencia de tratamiento, periodo, efecto de tratamiento y valor de referencia por tratamiento como efectos fijos, y el sujeto como un efecto aleatorio.

El COVID-19 impactó el estudio, dando por resultado menos personas que los planeados

inicialmente, lo cual afectó la potencia del estudio. Por lo tanto, los datos se consideran explicativos en naturaleza, y el foco del estudio fue la direccionalidad del cambio y los tamaños de efectos.

El estudio Fase 1b inscribió 31 pacientes, de 18 a 60 años de edad. Los participantes fueron 5
pacientes sintomáticamente estabilizados con esquizofrenia, que reciben medicamento antipsicótico estable durante 2 meses. 12 pacientes completaron tanto los periodos activos como de placebo para cada dosis. Los pacientes fueron principalmente hombres (26/31) y Afroamericanos (26/31). 14 pacientes se eligieron al azar para 50 mg de Compuesto (I) (edad media, 45 años; 11 hombres), y 12 completaron el estudio. 17 pacientes se eligieron al azar para 500 mg de Compuesto (I) (edad media, 34 años; 15
10 hombres), y 12 completaron el estudio.

Los criterios de inclusión para estudio incluyeron:

1. Tener un índice de masa corporal (BMI) mayor que o igual a ($\geq$) 18.5 y menor de o igual a ($\leq$) 40.0 (kilogramo por metro cuadrado [kg/m^2]) en la Visita de Clasificación.
2. Con un diagnóstico de esquizofrenia Diagnostic and Estadistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) actuales quienes estuvieron recibiendo terapia antipsicótica estable (sin incremento, sin disminución mayor que $>$ 20% en la dosis en los 2 meses anteriores).
3. Puntuación de Factor de Síntoma Negativos (NSFS) de Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) $\geq$ 15, clasificación estable y PANSS NSFS de valor de referencia ($<$ 25% de cambio).
4. Puntuación total PANSS $\leq$ 90; clasificación estable y puntuación total PANSS de valor de referencia (menos de $<$ 20% de cambio).
5. Que recibe el medicamento antipsicótico estable (sin incremento, sin disminución $>$ 25% en la dosis en los 2 meses anteriores) en las dosis que no excedieron 6 mg de risperidona o su equivalente. El tratamiento concomitante con una dosis subterapéutica de un segundo antipsicótico se permitió con la aprobación del patrocinador o el representante si se usó como un hipnótico (máximo de 300 mg de quetiapina o su equivalente una vez al día en la hora de acostarse) y el sujeto no mostró sedación en la mañana conforme a la oposición del investigador, pero no si se usó para síntomas de psicosis positiva refractaria. Bajo esta sección, la dosis diaria total del segundo antipsicótico no tendrá que ser incluido en el cálculo del límite equivalente de risperidona de 6 mg/día.

Los criterios de exclusión para el estudio incluyeron:

1. Tiene un historial de cáncer (neoplasia maligna) que excluye carcinoma de células basales tratado o carcinoma cervical de etapa 0 (in situ) tratado.
2. Tiene un historial de múltiples y/o graves alergias significativas (ejemplo [eg], alergia a alimentos, fármacos, látex) o ha tenido una reacción anafiláctica o intolerabilidad significativa a los fármacos de prescripción o no de prescripción o alimentos.
3. Tiene un intervalo QT con el método de corrección de Fridericia (QTcF) $>$ 450

milisegundos [ms] (hombres) o > 470 ms (mujeres) confirmado con una prueba de repetición, en la Visita de Clasificación o Verificación.

- 5 4. Tiene una clasificación de alcohol o fármacos positivos para sustancias no permitidas, incluidas anfetaminas, barbitúricos, cocaína, marihuana, metadona, metanfetamina, 3,4-metilendioximetanfetamina, fenciclidina, o benzodiazepinas u opiatos no prescritos.
- 5 5. Es positivo para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), anticuerpos de hepatitis C, o tiene VIH por historial (se permite la prueba confirmatoria; la prueba más sensible debe tomar precedencias).
- 10 6. Tuvo cirugía mayor, donó o perdió 250 mililitros [mL] de sangre dentro de 4 semanas antes de la visita del pre-estudio (clasificación).
- 10 7. Tiene una hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la formulación del Compuesto (I).
- 15 8. Tiene un historial de reacciones de piel significativas (hipersensibilidad) a adhesivos, metales o plástico.
- 15 9. Se considera por el investigador que está en riesgo inminente de suicidio o lesionarse o autolesionarse, a otros, o a la propiedad, o al participantes quienes dentro del año anterior antes de la clasificación intentaron suicidarse. Se excluyen participantes quienes tienen respuestas positivas en el artículo 4 o 5 en la Escala de Clasificación de Gravedad de Suicidio de Columbia (C-SSRS) (con base en el año pasado) antes de la
- 20 aleatorización.

El criterio de evaluación primario fue el cambio de valor de referencia en EBC. Una tendencia hacia la mejora comparado con el placebo se observó con 50 mg de Compuesto (I) ($p = 0.109$), pero no con 500 mg de Compuesto (I) ($p = 0.777$) (**FIGS. 12A, 12B**). Los tamaños de efecto fueron 0.246 y -0.198 para 50 mg de Compuesto (I) y Compuesto (I) 500 mg, respectivamente (ANCOVA).

En los criterios de evaluación secundarios, la amplitud MMN mejoró (se volvió más negativa que El valor de referencia) con 50 mg de Compuesto (I), pero no con 500 mg de Compuesto (I), comparado con el placebo (**FIGS. 13A, 13B**). La diferencia entre 50 mg y el placebo en LS significa que el cambio de valor de referencia fue estadísticamente significativo (50 mg: -0.239 (-0.863 a 0.386); placebo: 0.669 (0.012 a 1.326); $p=0.0497$; tamaño de efecto: -0.691). La dosis de 500 mg no mostró una diferencia significativa del placebo en el cambio de valor de referencia (500 mg: 0.594 (-0.245 a 1.432); placebo: -0.154 (-1.008 a 0.700); $p=0.8517$; tamaño de efecto: 0.389).

La potencia de la banda gamma ASSR mostró incrementó numérico del valor de referencia con 50 mg de Compuesto (I) pero no 500 mg de Compuesto (I) comparado con el placebo (**FIGS. 14A, 14B**). La dosis de 50 mg mostró mayor cambio del valor de referencia que el placebo en la potencia de gamma ASSR, pero mostró solo una tendencia hacia la significancia (50 mg: 2.135 (-13.127 a 17.396); placebo: -16.282 (-32.353 a -0.211); $p=0.056$; tamaño de efecto: 0.575). El cambio de la dosis de 500 mg del valor de referencia fue similar al placebo (500 mg: 9.411 (-26.018 a 44.480); placebo: 9.203 (-26.981 a 45.387); $p=0.495$; tamaño de efecto: 0.003).

El Compuesto (I) fue en general bien tolerado. No hubo muertes, eventos adversos serios (AEs), o TEAE que conduzcan a la interrupción del fármaco del estudio. Adicionalmente, no hubo hallazgos significativos en las evaluaciones de seguridad, de laboratorio o ECG. De los cinco eventos adversos que se informaron, todos fueron leves y no se consideró que se relacionaron con el fármaco del estudio, y todos los pacientes se recuperaron.

En resumen, el Compuesto (I) mostró una mejora estadísticamente significativa en amplitud de MMN y una mejora numérica en la potencia de la banda gamma ASSR en pacientes estables con esquizofrenia (**FIG. 15**). Estos efectos se observaron solo en la dosis más baja de 50 mg y no con 500 mg. Estos resultados respaldan los hallazgos del estudio INTERACT Fase 2 (ClinicalTrials.gov: NCT03382639) que mostró mejoras en BACS y escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) en pacientes con esquizofrenia que toman 50 mg de Compuesto (I) durante 12 semanas, pero no en aquellos que toman 500 mg de Compuesto (I). El impacto más alto observado de la dosis más baja (respuesta de dosis en forma de U invertida potencial) es consistente con los datos preclínicos con el Compuesto (I) (*por ejemplo*, estudio preclínicos con el Compuesto (I) en la potenciación a largo plazo en los ratones) y con la farmacología del receptor NMDA en general. Aunque los efectos en el criterio de evaluación EBC primario no fueron significativos, esto puede ser debido a que el tamaño de la muestra no tiene el poder estadístico suficiente para este ensayo. En general, los datos sugieren que las bajas dosis del Compuesto (I) mejoran el resultado de la actividad de circuitos neurales que se han asociado con la farmacología del receptor de NMDA y se correlacionaron con el desempeño cognitivo en la esquizofrenia. Adicionalmente, en combinación con los hallazgos del estudio INTERACT, este estudio sugiere que MMN es un biomarcador potencial la farmacología NMDA que predice la mejora cognitiva con tratamiento más extendida.

Ejemplo 8: Un estudio de grupo paralelo, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado para evaluar la eficacia, seguridad, y tolerabilidad del Compuesto (I) en los sujetos con deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia, seguido por un tratamiento de etiqueta abierta

Un estudio controlado con placebo, paralelo, doble ciego, aleatorizado, Fase 2b, con una extensión de etiqueta abierta de 12 meses se conducirá para evaluar la eficacia, seguridad, y tolerabilidad, y la farmacocinética (PK) del tratamiento con el Compuesto (I) cuando se administró oralmente una vez al día como un tratamiento adyuvante en mejorar los síntomas del deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS). Adicionalmente, el estudio evaluará la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad del tratamiento con 50 mg de Compuesto (I) QD.

El estudio Fase 2b se conducirá en aproximadamente 45 centros de estudios en las regiones que incluyen, pero no se limitan a, Norteamérica y Europa y se inscribirán aproximadamente 308 sujetos adultos con esquizofrenia. La duración esperada de la participación del estudio para cada sujeto es de aproximadamente 72 semanas, incluidas 4 semanas de clasificación, 14 semanas de tratamiento de doble ciego, 52 semanas de tratamiento de etiqueta abierta, y 2 semanas de seguimiento. A fin de obtener, tanto como sea objetivamente posible, la evaluación de la gravedad de los síntomas durante el tratamiento con Compuesto (I), los investigadores y personal que interactúan con los investigadores se

cegarán a lo siguiente: tiempo de aleatorización; tiempo de la evaluación de criterio de evaluación; y detalles de la metodología del análisis estadístico.

El estudio inscribirá pacientes hombres y mujeres entre las edades de 18 y 50 años de edad con esquizofrenia como se define por la MINI versión 7.0.2, donde da el diagnóstico inicial del paciente de esquizofrenia debe haberse presentado más de un año antes de la clasificación (Visita 1). Los sujetos deben tener sintomatología estable durante al menos 3 meses antes de la clasificación y deben estar recibiendo actualmente un régimen estable de medicamentos psicotrópicos sin cambios clínicamente significativo (sin incremento en la dosis, <25% de disminución en la dosis para tolerabilidad) en la dosis prescrita durante al menos 2 meses antes de la clasificación. Además, los sujetos deben tener síntomas de PANSS limitados.

Los sujetos deben cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Consentimiento informado escrito completo.
2. EL sujeto debe ser de 18 a 50 años de edad (inclusive) y ser capaz de cumplir con todos los procedimientos del protocolo.
3. Diagnóstico de esquizofrenia como se define por el Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales (DSM-5).
4. El diagnóstico inicial de esquizofrenia debe ser ≥ 1 año antes de la clasificación.
5. El sujeto está recibiendo actualmente un régimen estable de medicamentos psicotrópicos.
6. El sujeto tiene sintomatología estable de ≥ 3 meses antes de la visita de clasificación.
7. El sujeto debe tener un informante adulto.
8. Un peso corporal de al menos 45 kg y un índice de masa corporal (BMI) de 18.0 a 40.5 kg/m², inclusive.

Adicionalmente, los sujetos serán excluidos del estudio si cumplen con cualquiera de los siguientes criterios:

1. Embarazada o amamantando o planea embarazarse durante el estudio.
2. Muestra más de un nivel mínimo de signos/síntomas extrapiramidales.
3. Diagnóstico de esquizofrenia presentado antes de los 12 años de edad.
4. Diagnóstico de por vida trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, o trastorno obsesivo-compulsivo.
5. Ocurrencia reciente de trastorno de pánico, episodio depresivo u otras afecciones psiquiátricas comórbidas.
6. Considerado por el investigador que está en riesgo inminente de suicidio o lesionarse así mismo, a otros, o a la propiedad, o el sujeto ha intentado suicidarse dentro de seis meses antes de la clasificación.
7. Diagnóstico de trastorno de uso de sustancias moderado o grave (con la excepción de dependencia de nicotina) dentro de 12 meses antes de la clasificación.
8. Clasificación de fármacos positivos para sustancias no permitidas.
9. Cualquier otra afección médica o psiquiátrica o deterioro cognitivo que pueda interferir con la

conducción del estudio o las evaluaciones clínicas.

Periodo de Clasificación (Días -28 a -1)

En la Visita de Clasificación, los sujetos quienes proporcionaron consentimiento informado y cumplen con un diagnóstico actual de esquizofrenia, como se define por la entrevista Neuropsiquiátrica Internacional Mini (MINI) Versión 7.0.2, se someterán a evaluaciones de clasificación adicionales para determinar la elegibilidad. Además, el informante adulto debe proporcionar consentimiento informado por escrito y participar en al menos una entrevista de clasificación en el sitio del estudio durante el Periodo de Clasificación (Días -28 a -1). El apego al medicamento antipsicótico oral diario de fondo se evaluará por todo el Periodo de Clasificación (Días 28 a 1) usando una aplicación de adherencia de medicamento; los sujetos que usan un antipsicótico inyectable de acción prolongada no usarán la aplicación de adherencia del medicamento durante el periodo de clasificación.

Periodo e Tratamiento Doble Ciego (Días 1 a 98)

Se elegirán al azar sujetos elegibles (1:1:2) para recibir 20 mg de Compuesto (I), 50 mg de Compuesto (I), o placebo oralmente QD durante el Periodo de Tratamiento Doble Ciego de 14 semanas. Posteriormente, todos los sujetos quienes completan el Periodo de Tratamiento Doble Ciego y quienes están continúan tomando el tratamiento del estudio ingresarán al Periodo de Tratamiento de Etiqueta Abierta de 12 meses y recibirán 50 mg de Compuesto (I) QD. Se conducirá una Visita de Seguimiento de Seguridad Final aproximadamente 2 semanas después de la dosis final del tratamiento del estudio (Día 476 [Visita 21]). Los esquemas del diseño del estudio se proporcionan en **FIGS. 16A** (periodos de clasificación y de tratamiento doble ciego) y **16B** (periodos de tratamiento de etiqueta abierta y de seguimiento de seguridad).

A los sujetos se les instruirá tomar dos comprimidos QD en la mañana con agua o leche y evitar beber jugos 1 horas antes y 1 hora después de tomar el tratamiento del estudio. El Compuesto (I) se suministrará como formas de dosificación de comprimidos coincidentes de 10 y 25 mg para administración oral. La adherencia al tratamiento del estudio se monitoreará con una aplicación de adherencia de medicamento.

Los sujetos tendrán visitas del estudio de sitio y virtuales. Se harán esfuerzos para llevar a cabo las evaluaciones cognitivas y de funcionamiento cognitivas a aproximadamente al mismo tiempo del día y usar el mismo clasificador por todo el Periodo de Tratamiento Doble Ciego (Días 1 a 98).

La adherencia al medicamento antipsicótico oral diario de fondo continuará siendo evaluado por todo el Periodo de Tratamiento Doble Ciego (Días 1 a 98); los sujetos que usan un antipsicótico inyectable de acción prolongada usarán la aplicación de adherencia del medicamento para registrar la ingesta del tratamiento del estudio solamente.

Periodo de Tratamiento de Etiqueta Abierta (Días 99 a 462)

Después de que se ha llevado a cabo evaluaciones del Día 98 (Visita 7), todos los sujetos quienes continúan tomando el tratamiento del estudio ingresarán al Periodo de Tratamiento de Etiqueta Abierta de 12 meses y recibirán 50 mg de Compuesto (I) QD. Las reducciones o ajuste de la dosis no se permitirán durante este periodo. A los sujetos se les instruirá tomar dos comprimidos (25 mg cada uno)

QD comenzando en la mañana del Día 99. Como en el Periodo de Tratamiento Doble Ciego, a los sujetos se les instruirá tomar dos comprimidos en la mañana con agua o leche y evitarán beber jugos 1 horas antes y 1 hora después de tomar el tratamiento del estudio. Los sujetos tendrán visitas del estudio en el sitio y virtuales.

La Visita de Seguimiento de Seguridad final se conducirá 14 días después de cada dosis final del sujeto del tratamiento del estudio (Día 476 [Visita 21]).

Criterios de evaluación de Eficacia

El criterio de evaluación primario para el estudio será el cambio de valor de referencia en la Evaluación Breve de Cognición en la puntuación compuesta de Esquizofrenia (BACS) en el Día 98.

El criterio de evaluación secundario clave se cambiará del valor de referencia en la puntuación del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) en el Día 98.

Los criterios de evaluación secundarios adicionales incluirán: (1) cambio del valor de referencia en la prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) en el Día 98; (2) cambio del valor de referencia en la prueba de prueba revisada de memoria visoespacial breve (BVM-T-R) en el Día 98; (3) cambio del valor de referencia en la prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) en el Día 98; (4) cambio del valor de referencia en la herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) en el Día 98; y (5) cambio del valor de referencia en la puntuación de la escala de impresión-gravedad global clínica (CGI-S) en el Día 98. La BACS es una batería de evaluación de cognición que evalúa los siguientes 6 dominios de la función cognitiva encontrada de que se deteriora consistentemente en la esquizofrenia: memoria verbal, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, fluencia verbal, función motora, y función ejecutiva. Se valida científicamente y tiene alta confiabilidad y sensibilidad al deterioro (Keefe y colaboradores, 2004). La BACS evalúa aspectos de la función que se relacionan con la mejora cognitiva, y su puntuación global se puede usar para evaluar la función cognitiva general. Ver, por ejemplo, Bralet MC, Navarre M, Eskenazi AM, Lucas-Ross M, Falissard B. Intérêt d'un nouvel instrument dans l'évaluation cognitive dans la schizophrénie [Interest of a new instrument to assess cognition in schizophrenia: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)]. Encephale. 2008;34(6):557-62. French. La evaluación BACS es ideada para fácil administración y clasificación por personas no psicólogas. Se diseña específicamente para medir las mejoras relacionadas con el tratamiento en la cognición, está disponible en múltiples lenguajes, y tiene una gran base de datos de datos normativos disponibles para generar puntuaciones generalizadas. Originalmente desarrollada como una evaluación de pluma y papel, la versión con base en tableta de la BACS (BAC App) se ha desarrollado y validado contra la versión original (ver, por ejemplo, Atkins AS, Tseng T, Vaughan A, y colaboradores Validation of the tablet-administered Brief Assessment of Cognition (BAC App). Schizophr Res. 2017;181:100-6) y emplea una captura de respuesta automatizada y clasificación. La evaluación BACS toma aproximadamente 35 minutos para completarse. La BACS se administrará y se clasificará por el investigador u otra persona del sitio calificado por todo el Periodo de Tratamiento Doble Ciego (Días 1 a 98).

La puntuación del entrevistador de la escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (SCoRS) es

una medición con base en entrevista científicamente validada del funcionamiento cognitivo. Se desarrolló para evaluar específicamente aspectos del funcionamiento cognitivo encontrado en cada uno de los 7 dominós cognitivos evaluados por la Batería Cognitiva Consenso MATRICS (MCCB) que es una medición de resultado primario para estudios clínicos de nuevos medicamentos para mejorar la cognición en la esquizofrenia. Ver, por ejemplo, Keefe RS, Poe M, Walker TM, Kang JW, Harvey PD. "The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity." *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):426-32. La escala pretende incorporar la información obtenida de un informante quien basa sus respuestas en la interacción con y reconocimiento del sujeto. La SCoRS incluye 20 artículos que se enfocan en el deterioro cognitivo y el grado al cual afecta el funcionamiento día a día, así como una escala de funcionamiento global; en las visitas de seguimiento también existe una escala global que refleja el cambio del inicio del tratamiento del sujeto clasificado por el administrados, el informante y el sujeto. La evaluación SCoRS toma aproximadamente 12 minutos para completarse. SCoRS se administrará y se clasificará por el investigador u otro personal del sitio calificado por todo el Periodo de Tratamiento Doble Ciego (Días 1 a 98).

La prueba de pares idénticos de prueba de desempeño continuo (CPT-IP) evalúa la atención y vigilancia sostenida. Ver, por ejemplo, Keilp JG, Herrera J, Stritzke P, Cornblatt BA. "The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): III. Brain functioning during performance of numbers and shapes subtasks." *Psychiatry Res*. 1997;74(1):35-45. Esta prueba es una variante de la CPT original y se diseñó para ser más cognitivamente difícil que la original. En esa prueba computarizada, se mostrarán rápidamente 150 estímulos (números de 4 dígitos) en la secuencia; se les pedirá a los sujetos presionar un botón de respuesta siempre y cuando aparezcan 2 estímulos idénticos en una fila. En cada prueba, hay 30 pares idénticos si un número igual de ensayos "de captura" (pares de estímulos muy similares, pero no idénticos). Los 90 estímulos restantes no son iguales y se organizan aleatoriamente. Esta versión de la CPT-IP incluye una serie de secuencias de práctica, que usarán inicialmente números de 2 dígitos como estímulos, pero luego progresarán para usar números de dígitos, lo cual requiere una memoria más a corto plazo para llevarse a cabo correctamente. La CPT-IP exige atención y memoria de trabajo, puesto que cada estímulo primero se debe procesar, luego retener en la memoria de trabajo hasta que aparezca el siguiente, y se puede hacer una comparación. La evaluación CPT-IP toma aproximadamente 10 a 20 minutos en completarse. CPT-IP se administrará y se clasificará por el investigador u otro personal del sitio calificado por todo el Periodo de Tratamiento Doble (Días 1 a 98).

La prueba Breve de Memoria Visoespacial Revisada (BVMt-R) es una evaluación confiable de aprendizaje visual y memoria que se diseñó para ser usada como parte de una batería neurofisiológica más grande y documentar cambios a través del tiempo. Ver, por ejemplo, Tam JW, Schmitter-Edgecombe M. "The role of processing speed in the Brief Visuospatial Memory Test - revised." *Clin. Neuropsychol*. 2013;27(6):962-72. En esta prueba, a los sujetos se les pidió reproducir 6 figura geométricas (impresas en una disposición 2x3) de memoria. Se conducirá una serie de ensayos. Durante el ensayo de aprendizaje, el sujeto ve la página de estímulos durante 10 segundos, y luego se le pide reproducir tanto

de los arreglos como sean posibles en la ubicación correcta en una página en el folleto de respuestas. Luego se administra una Prueba de Recuperación Diferida de forma similar pero utiliza un retraso de 25 minutos. en el ensayo de reconocimiento, al sujeto se le pedirá identificar cuál de los 2 arreglos se incluyeron entre las figuras geométricas originales. La evaluación BVMT-R toma aproximadamente 45 minutos (incluyendo un retraso de 25 minutos) en completarse. BVMT-R se administrará y se clasificará por el investigador u otro personal del sitio calificado por todo el Periodo de Tratamiento Doble (Días 1 a 98).

La prueba de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT) prueba la inteligencia emocional al evaluar que también los sujetos manejan sus emociones en situaciones diarias. La MSCEIT se diseñó para medir las 4 ramificaciones del modelo de Mayer y Solvey de Inteligencia Emocional: Percibir Emociones, Facilitar el Pensamiento, Entender las Emociones, y Manejar las Emociones. Ver, por ejemplo, Mayer JD, Salovey P, Caruso D. "Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) Users Manual." Toronto, Ontario: Multi-Health Systems. 2002. Esta prueba computarizada consiste de 141 artículos. MSCEIT genera 15 puntuaciones principales (puntuación de Inteligencia Emocional Total, 2 Puntuaciones de área, 4 Puntuaciones de ramificación, y 8 Puntuaciones de tarea) y 3 Puntuaciones complementarias. La evaluación MSCEIT toma aproximadamente 30 a 45 minutos en completarse. La MSCEIT se administrará y se clasificará por el investigador u otro personal del sitio calificado por todo el Periodo de Tratamiento Doble (Días 1 a 98).

La herramienta de evaluación de capacidad funcional de realidad virtual (VRFCAT) es una evaluación computarizada con base en realidad virtual, inmersiva, que evalúa la capacidad funcional a través de los siguientes 4 dominios: transporte, finanzas, gestión del hogar y planificación. Brevemente, el VRFCAT consiste de 4 mini-escenarios, que incluyen verificar la cocina para disponibilidad de artículos para completar una receta y planear un viaje al supermercado, tomar un camión y pagar la tarifa correcta, comprar los artículos en una tienda, y regresar al hogar. La VRFCAT es un instrumento confiable y validado y ha mostrado sensibilidad a los déficit de capacidad funcionales básicas en pacientes con esquizofrenia. Ver, por ejemplo, Keefe RSE, Davis VG, Atkins AS, y colaboradores "Validation of a computerized test of functional capacity." *Schizophr. Res.* 2016;175(1-3):90-6. La evaluación VRFCAT toma aproximadamente 20 minutos en completarse.

La "Impresión Global Clínica de Gravedad" o "CGI-S" es una escala de 7 puntos (intervalo: 1=no grave a 7= muy grave) se usará para clasificar la gravedad global de la esquizofrenia. Esta escala es una modificación en la escala desarrollada por la Rama de Búsqueda Fisicofarmacología del Instituto Nacional de Salud Mental para clasificar la mejora general del sujeto en el trastorno clínico y proporciona una evaluación global de mejora a través del tiempo desde la perspectiva del médico. Ver, por ejemplo, Guy W. Ed. ECDEU Assessment Manual of Psychopharmacology, revised, 1976. US Department of Health, Education, and Welfare. Pub. No. (ADM), 76-338. Rockville (MD): National Institute of Mental Health – Clinical Global Impression – Improvement. p. 217-22. CGI-S se administrará y se clasificará por el investigador u otro personal del sitio calificado. El investigador o representante clínico calificado clasificará la escala en los tiempos programados. CGI-S se administrará y se clasificará por el

investigador u otro personal del sitio calificado por todo el Periodo de Tratamiento Doble (Días 1 a 98).

La “Escala de Síntomas Positivos y Negativos,” “Escala de Síndrome Positivo y Negativo,” o “PANSS” es una escala de 30 artículos, validada, administrada por el médico, usada ampliamente, bien conocida, confiable diseñada para evaluar la gravedad de varios síntomas de esquizofrenia y se emplea comúnmente en estudios clínicos que implican antipsicóticos para medir la reducción de síntomas en pacientes que toman antipsicóticos. Ver, por ejemplo, European Medicines Agency [EMA], Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidance on the clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. 2012; EMA/CHMP/40072/2010 Rev 1; Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, y colaboradores. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con esquizofrenia. In: Practice Guideline for the Treatment of Patients con esquizofrenia. Second edition. American Psychiatric Association; 2004: 3-35 (Part A); y Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. “The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia.” *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261-76.

Las subescalas de la PANSS y el modelo de 5 factores de la PANSS se emplean comúnmente para evaluar diferentes dominios de síntomas de esquizofrenia. La escala se divide en 3 secciones con 7 artículos diseñados para evaluar los síntomas positivos (síntomas de la enfermedad que se manifiestan como la presencia de atributos), 7 artículos diseñados para evaluar síntomas negativos (síntomas que se manifiestan como la ausencia de atributos), y 16 artículos que dirigen la psicopatología general. Cada artículo se clasifica en una escala de gravedad de 7 puntos (1=ausente; 2=mínima; 3=leve; 4=moderada; 5=moderada-grave; 6=grave; 7=extrema). La escala también incluye 3 artículos complementarios que constituyen un perfil de riesgo de agresión; sin embargo, estos artículos no se clasificarán ya que no son aplicables al estudio. La puntuación total de PANSS se deriva de la suma de cada artículo.

Como se usa en la presente, la “Escala Simpson Angus modificada” o “SAS” es una escala de clasificación administrada por el médico que se usa ampliamente para evaluar parkinsonismo inducido por antipsicóticos en entornos de práctica e investigación clínica. Ver, por ejemplo, Simpson GM, Angus JW. “A rating scale for extrapyramidal side effects.” *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1970;212:11-9. El estudio descrito en la presente usa una versión de 10 artículos modificada de la SAS (para la clasificación y la evaluación del Día 1 de elegibilidad) en la que los artículos “Pendulación de las piernas” y “Caída de la cabeza” incluidos en la versión original se han reemplazado con “Rotación de la Cabeza” y “Acatisia”, que se ha usado frecuentemente en los ensayos clínicos de esquizofrenia. Ver, por ejemplo, Moore TJ, Furberg CD. “The harms of antipsychotic drugs: evidence from key studies.” *Drug Saf.* 2017;40(1):3-14. Cada artículo se clasifica usando una escala de 5 puntos (0-4); las puntuaciones SAS modificadas pueden variar de 0 a 40.

Como se usa en la presente, la “Escala de Clasificación de Gravedad de Suicidio de Columbia” o “C-SSRS”, es una escala apoyada por evidencia, validada usada para evaluación de suicidio y evalúa prospectivamente la ideación y el comportamiento suicida. Ver, por ejemplo, The World Wide Web at cssrs.columbia.edu. La C-SSRS se administrará y se clasificará por el investigador o el personal del sitio del estudio calificado.

Como se usa en la presente, los “5 Niveles de Dimensiones EuroQol 5” o “EQ-5D-5L” es una

medición de índice individual, general para describir y evaluar la salud. Ver por ejemplo, Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, y colaboradores "Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L)." *Qual. Life Res.* 2011;20(10):1727-36. Define la salud en términos de 5 dimensiones: Movilidad, Auto-cuidado, Actividades Usuales, Dolor/Incomodidad, y Ansiedad/Depresión. Cada dimensión tiene 5 niveles: sin problemas, problemas ligeros, problemas moderados, problemas graves, y problemas extremos. El sujeto indica su estado de salud al marcar la casilla junto a la evaluación más apropiada. Las clasificaciones para las 5 dimensiones se pueden combinar en un número de 5 dígitos que describe el estado de salud del paciente. Los sujetos también clasifican su salud general en una escala análoga visual vertical, marcada con un asterisco 0 a 100 (VAS). Los criterios de evaluación se etiquetan "La mejor salud que se puede imaginar" y "La Peor salud que se puede imaginar".

La versión joven EQ-5D (EQ-5D-Y) es un instrumento más comprensible adecuado para niños y adolescentes. El EQ-5D-Y comprende 2 páginas: el sistema descriptivo EQ-5D y la escala análoga visual EQ (EQ VAS). El sistema descriptivo EQ-5D-Y comprende las siguientes cinco dimensiones: movilidad, cuidado de mí mismo, llevar a cabo actividades usuales, tener dolor o incomodidad y sentirse preocupado, triste o infeliz. Cada dimensión tiene 3 niveles: sin problemas, algunos problemas y demasiados problemas. Al paciente más joven se le pide indicar su estado de salud al marcar la casilla junto al establecimiento apropiado en cada una de las cinco dimensiones. El EQ VAS registra los sujetos con salud auto-clasificada en una escala análoga visual vertical donde los criterios de evaluación se etiquetan "La mejor salud que se puede imaginar" y "La peor salud que se puede imaginar". El EQ-5D-5L (sujetos de ≥ 18 años de edad) y el EQ-5D-Y (sujetos de 13 a 17 años de edad) se administrarán por el investigador o el representante calificado.

Como se usa en la presente, la "Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional" o "MINI" es una breve entrevista de diagnóstico estructurada para los trastornos psiquiátricos mayores (incluida esquizofrenia) in the revised DSM Third Edition, DSM Fourth Edition, DSM-5, and International Estadísticaal Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Edition (ICD-10). Ver, por ejemplo, Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, y colaboradores "The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10." *J. Clin. Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33; quiz 4-57. Los estudios de validación y confiabilidad se han hecho comparando el MINI con otras entrevistas de diagnóstico psiquiátrico bien conocidas. Los resultados de estos estudios muestran que la MINI tiene propiedades de confiabilidad y validez similares a aquellos instrumentos pero que se pueden administrar en un periodo mucho más corto de tiempo y los médicos pueden usarlo después de una breve sesión de entrenamiento. Ver, por ejemplo, Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, y colaboradores "The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability." *Eur. Psychiatry.* 1997;12:232-41.

La evaluación del criterio de inclusión para la esquizofrenia se estandarizará usando la MINI versión 7.0.2. La MINI también se puede usar para evaluar la presencia de trastornos psiquiátricos

comórbidos para evaluar la idoneidad del sujeto para inclusión.

Criterios de evaluación de Seguridad

Los criterios de evaluación de seguridad incluyen eventos adversos (AEs), pruebas de laboratorio clínico (hematología, química clínica, y análisis de orina), mediciones de signos vitales (incluida presión sanguínea ortostática y frecuencia de pulso), electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG), y Escala de Clasificación de Gravedad de Suicidio de Columbia (C-SSRS).

Otros Criterios de evaluación

Otros criterios de evaluación que se evaluarán incluyen: (1) cambio del valor de referencia en la puntuación total en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS); (2) cambio del valor de referencia en la puntuación de la Escala Análoga Visual (VAS) de la versión EQ-5D de nivel 5 (EQ-5D-5L); y (3) concentraciones en plasma del Compuesto (I) en los Días 1, 14, 42, y 98.