



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020010156-7 A2



(22) Data do Depósito: 21/11/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 10/11/2020

(54) Título: ANÁLOGOS DEUTERADOS DE D-SERINA E USOS DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: A61K 31/198; C07B 59/00; A61K 38/00; C12P 13/06.

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2018 US 62/755,157; 22/11/2017 US 62/590,109; 27/02/2018 US 62/636,081; 28/02/2018 US 62/636,427.

(71) Depositante(es): CONCERT PHARMACEUTICALS, INC..

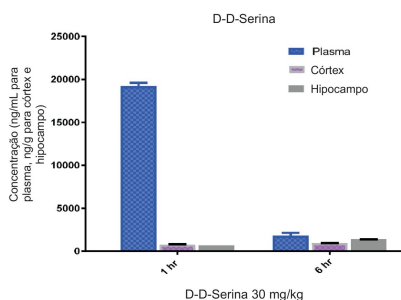
(72) Inventor(es): DARIO DOLLER; CHRISTOPHER L. BRUMMEL; JULIE F. LIU; ROGER D. TUNG.

(86) Pedido PCT: PCT US2018062263 de 21/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/104179 de 31/05/2019

(85) Data da Fase Nacional: 21/05/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se à D-serina deuturada, sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma, análogos e profármacos da mesma, composições farmacêuticas da mesma e métodos de uso.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**“ANÁLOGOS DEUTERADOS DE D-SERINA E USOS DOS MESMOS”.**

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

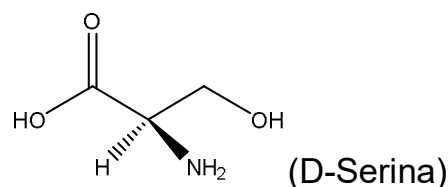
[0001] Receptor de N-metil-D-aspartato (receptor de NMDA ou NMDAR) é um receptor de glutamato e canal de íon em células nervosas. Ativação de NMDAR permite que íons positivamente carregados fluam através da membrana. Receptores de NMDA desempenham um papel em processos fisiológicos que afetam a memória e o humor. Vide, por exemplo, Nicholls e outros, *Neuron*, 2008, 58(1):104-17. Ligação de um agonista (tal como N-metil-D-aspartato ou glutamato) e um coagonista (tal como glicina ou D-serina) é requerida para ativação de NMDAR.

[0002] Agentes que modulam receptores de NMDA foram relatados ser úteis em uma variedade de aplicações terapêuticas. Por exemplo, memantina é usada para tratar doença de Alzheimer e Demência do Corpo de Lewy. No entanto, tratamento com moduladores de NMDA pode ter efeitos colaterais tal como sedação e alucinações.

[0003] A encefalite anti-NMDAR é uma encefalite autoimune caracterizada pela presença de anticorpos contra NMDAR sináptico. Encefalite anti-NMDAR (também conhecida como encefalite de anticorpo para receptor para NMDA ou encefalite de NMDAR) se tornou o transtorno neuronal autoimune definido por anticorpo mais comum e melhor caracterizado. A encefalite associada com anticorpos contra NMDAR afeta predominantemente crianças e adultos jovens, ocorre com ou sem associação a tumor, responde a tratamento, mas pode relapsar. A incidência exata de encefalite anti-NMDAR é desconhecida. Devido a raridade da síndrome e apresentações clínicas variadas, a síndrome anti-NMDAR pode ser diagnosticada de modo errôneo e ser subreconhecido.

[0004] A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico crônico e devastador que é classificado como a principal causa de incapacidade em todo o mundo. A doença afeta quase 1% da população mundial, afetando ambos homens e mulheres igualmente, e atingindo todos os grupos étnicos e socioeconômicos com um nível de prevalência similar. A doença é caracterizada por sintomas múltiplos que são categorizados em três agrupamentos conhecidos como sintomas positivos (alucinações e comportamentos desilusionais), sintomas negativos (anedonia, retraimento social e apatia) e disfunção cognitiva (capacidade diminuída para aprendizagem, memória e função executiva). Fármacos antipsicóticos atualmente disponíveis exibem eficácia para sintomas positivos, mas foram limitados em sua capacidade em tratar sintomas negativos e déficits cognitivos.

[0005] A D-serina ocorre naturalmente no corpo humano, embora em quantidades muito menores do que L-serina. Apenas L-serina é encontrada em proteínas.



[0006] A D-serina é um agonista de receptores de NMDA. Estudos acadêmicos mostraram que dosagem oral de D-serina pode resultar em melhora dependente da dose em sintomas positivos, negativos e cognitivos em pacientes esquizofrênicos quando adicionada a antipsicóticos D2 (fármacos antipsicóticos que se ligam a e inibem ou bloqueiam a ativação de receptores de dopamina 2). No entanto, estudos pré-clínicos demonstraram que administração de D-serina pode causar nefrotoxicidade em ratos. Ainda, em alguns pacientes que receberam doses de D-serina altas, constatações clínicas sugerindo prejuízo renal foram observadas. Como resultado, o desenvolvimento clínico de D-serina tem sido historicamente limitado.

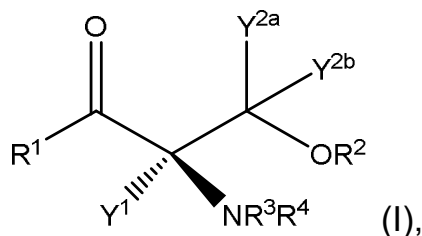
[0007] Permanece uma necessidade de tratamentos aperfeiçoados para encefalite por NMDAR e condições neurológicas mediadas pelo NMDAR, incluindo esquizofrenia.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0008] Foi agora constatado que formas deuteradas de D-serina (D-D-serina) podem ter propriedades vantajosas, incluindo nefrotoxicidade reduzida, em relação à D-serina. Ainda, D-serina deuterada tem o potencial de restaurar atividade de receptor de NMDA em áreas-chave do cérebro relacionadas à doença.

[0009] Em um aspecto, a presente invenção refere-se a formas deuteradas de D-serina, sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas, análogos e profármacos das mesmas, composições farmacêuticas das mesmas e métodos de uso.

[0010] Em um aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I:



[0011] em que

[0012] R<sup>1</sup> é -OH, -OD, -O-C<sub>1-4</sub> alquila ou um resíduo de aminoácido;

[0013] R<sup>2</sup> é H, D, -C<sub>1-4</sub> alquila, -C(O)-C<sub>1-6</sub> alquila ou -C(O)-C<sub>1-6</sub> hidroxialquila;

[0014] R<sup>3</sup> é H, D ou um resíduo de aminoácido;

[0015] R<sup>4</sup> é H ou D;

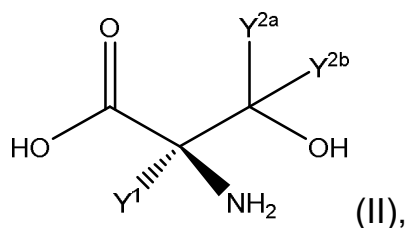
[0016] cada um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> seja D; em que cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 50,1% de incorporação de deutério;

[0017] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;

[0018] e um carreador farmacologicamente aceitável.

[0019] Em certas modalidades, no composto de Fórmula I, R<sup>1</sup> ou R<sub>3</sub> é um resíduo de D-D-serina (um resíduo de D-serina deuterada).

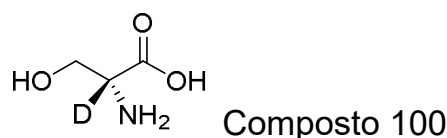
[0020] Em certas modalidades, o composto é um composto de Fórmula II:



[0021] em que cada um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> seja D;

[0022] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0023] Em certas modalidades, o composto é selecionado de Composto 100 e Composto 103:



[0024] A presente invenção também provê o uso de tais compostos e composições em métodos de tratamento de doenças e condições que são tratadas benéficamente pela administração de um modulador de função de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Algumas modalidades exemplares incluem um método de tratamento de uma doença ou condição selecionada de epilepsia, encefalite por NMDAR, doença de Parkinson, déficit cognitivo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo leve, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esquizofrenia (incluindo sintomas positivos, cognitivos e/ou negativos de esquizofrenia, bem como esquizofrenia prodromal), transtorno bipolar, mania bipolar, depressão bipolar, depressão refratária a tratamento, déficits cognitivos em depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo maior com características mistas e

déficits de cognição associados com doenças ou condições tal como doença de Huntington, declínio cognitivo subjetivo, lesão cerebral traumática, Demência do Corpo de Lewy, o método compreendendo a etapa de administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica da presente invenção.

[0025] A presente invenção também provê um método de tratamento de esquizofrenia (incluindo sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos de esquizofrenia), o método compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica da presente invenção.

[0026] Aspectos e modalidades adicionais da invenção são também aqui revelados.

### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[0027] A Figura 1 é um gráfico mostrando a concentração de Composto 100 em plasma, hipocampo e córtex de rato após administração de uma dose única de 30 mg/kg.

[0028] A Figura 2 é um gráfico mostrando a concentração de D-serina não deuterada em plasma, hipocampo e córtex de rato após administração de uma dose única de 300 mg/kg.

[0029] A Figura 3 é um gráfico mostrando a concentração de Composto 100 em plasma, hipocampo e córtex de rato após administração de uma dose única de 150 mg/kg.

[0030] A Figura 4 é um gráfico mostrando o nível de nitrogênio ureia em ratos após administração de uma dose única de 150 mg/kg ou de Composto 100 ou D-serina não deuterada.

[0031] A Figura 5 é um gráfico mostrando o nível de creatinina em ratos após administração de uma dose única de 150 mg/kg ou de Composto 100 ou D-serina não deuterada.

[0032] A Figura 6 é um gráfico mostrando o nível de GGAT em ratos

após administração de uma dose única de 150 mg/kg ou de Composto 100 ou D-serina não deuterada.

[0033] A Figura 7 é um gráfico mostrando níveis de creatinina em ratos seguindo administração PO (oral) de D-Serina não deuterada e D-Serina deuterada (Composto 100).

[0034] A Figura 8 é um gráfico mostrando níveis de creatinina médios em ratos seguindo administração PO (oral) de D-Serina não deuterada e D-Serina deuterada (Composto 100).

[0035] A Figura 9 é um gráfico mostrando nível de nitrogênio ureia (BUN) em ratos seguindo administração PO (oral) de D-Serina não deuterada e D-Serina deuterada (Composto 100).

[0036] A Figura 10 é um gráfico mostrando nível de nitrogênio ureia (BUN) médio em ratos seguindo administração PO (oral) de D-Serina não deuterada e D-Seria deuterada (Composto 100).

[0037] A Figura 11 é um gráfico mostrando o nível de nitrogênio ureia em ratos após administração de várias dosagens de D-serina não deuterada.

[0038] A Figura 12 é um gráfico mostrando o nível de creatinina em ratos após administração de várias dosagens de D-Serina não deuterada.

[0039] A Figura 13 é um gráfico mostrando nível de GGAT em ratos após administração de várias dosagens de D-Serina não deuterada.

[0040] A Figura 14 é um gráfico de linha mostrando atividade de receptor de NMDA a partir de D-serina não deuterada ("Protio") e composto 100 em um sistema de *patch clamp* automático.

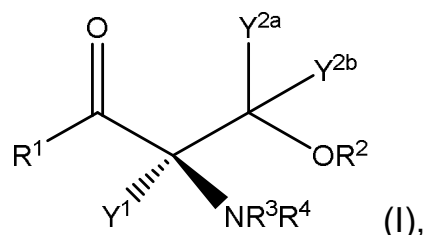
[0041] A Figura 15 é um gráfico de barras mostrando acúmulo de composto 100 nos cérebros de ratos Sprague-Dawley.

[0042] A Figura 16 é um gráfico mostrando composto concentração de Composto 100 nos cérebros de ratos Sprague-Dawley após 4 dias de dosagem.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0043] Em um aspecto, a presente invenção refere-se a formas deuteradas de D-serina, sais farmaceuticamente aceitáveis das mesmas, análogos e profármacos das mesmas, composições farmacêuticas das mesmas e métodos de uso.

[0044] Em um aspecto, a invenção provê um composto de Fórmula I:



[0045] em que

[0046] R<sup>1</sup> é -OH, -OD, -O-C<sub>1-4</sub> alquila ou um resíduo de aminoácido;

[0047] R<sup>2</sup> é H, D, -C<sub>1-4</sub> alquila, -C(O)-C<sub>1-6</sub> alquila ou -C(O)-C<sub>1-6</sub> hidroxialquila;

[0048] R<sup>3</sup> é H, D ou um resíduo de aminoácido;

[0049] R<sup>4</sup> é H ou D;

[0050] cada um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> seja D; em que cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 50,1% de incorporação de deutério;

[0051] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

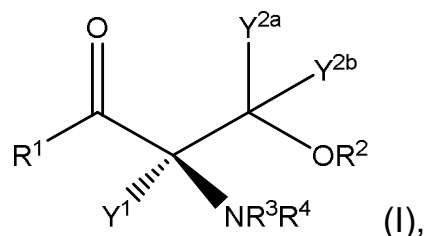
[0052] Em certas modalidades, cada composição designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério.

[0053] Em certas modalidades, no composto de Fórmula I, R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> é um resíduo de D-D-serina (um resíduo de D-serina deuterada). Quando R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> é um resíduo de D-D-serina, o composto de Fórmula I é um dipeptídeo; quando ambos R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> são resíduos de D-D-serina, o composto de Fórmula I é um tripeptídeo.

[0054] Em certas modalidades de Fórmula I, um de Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> é H

e o outro é D.

[0055] Em um outro aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I:



[0056] em que

[0057] R<sup>1</sup> é -OH, -OD, -O-C<sub>1-4</sub> alquila ou um resíduo de aminoácido;

[0058] R<sup>2</sup> é H, D, -C<sub>1-4</sub> alquila, -C(O)-C<sub>1-6</sub> alquila ou -C(O)-C<sub>1-6</sub> hidroxialquila;

[0059] R<sup>3</sup> é H, D ou um resíduo de aminoácido;

[0060] R<sup>4</sup> é H ou D;

[0061] cada um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> seja D; em que cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 50,1% de incorporação de deutério;

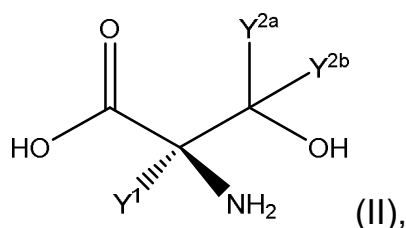
[0062] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[0063] e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0064] Em certas modalidades, cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério.

[0065] Em certas modalidades, no composto de Fórmula I, R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> é um resíduo de D-D-serina (um resíduo de D-serina deuterada).

[0066] Em certas modalidades da composição da invenção, o composto é um composto de Fórmula II:



[0067] em que cada um e  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  seja D;

[0068] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

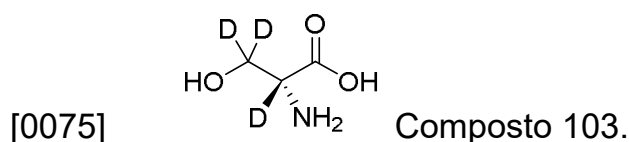
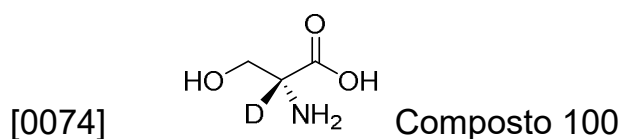
[0069] Em certas modalidades, no composto de Fórmula II,  $Y^1$  é D.

[0070] Em certas modalidades, no composto de Fórmula II,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  são cada um H.

[0071] Em certas modalidades, no composto de Fórmula II,  $Y^1$  é D e  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  são cada um H.

[0072] Em certas modalidades, no composto de Fórmula II,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  são cada um D. Em outras modalidades de Fórmula II, um de  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  é H e o outro é D.

[0073] Em certas modalidades, o composto de Fórmula II é selecionado do Composto 100 e do Composto 103:



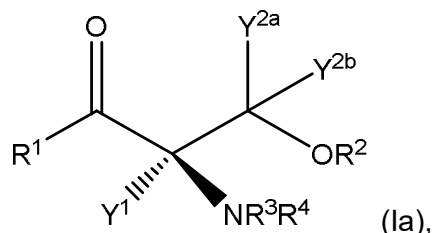
[0076] Em certas modalidades, no composto de Fórmula II, cada posição especificamente designada como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério. Em certas modalidades, no composto de Fórmula II, cada posição especificamente designada como deutério tem pelo menos 95% de incorporação de deutério. Em certas modalidades, no composto de Fórmula II, cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 97% de incorporação de deutério.

[0077] Em certas modalidades, no composto de Fórmula II,  $Y^1$  é D e  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  são cada um H, e  $Y_1$  tem pelo menos 90% de incorporação de deutério ou pelo menos 95% de incorporação de deutério ou pelo menos 97% de incorporação de deutério.

[0078] Em certas modalidades, no composto de Fórmula II, qualquer

átomo não designado como deutério está presente em sua abundância isotópica natural.

[0079] Em um aspecto, a invenção provê um composto de Fórmula la:



[0080] em que

[0081]  $R^1$  é -OH, -OD ou -O-PG<sup>1</sup>, -O-C<sub>1-6</sub> cicloalquila ou um resíduo de aminoácido;

[0082]  $R^2$  é H, D, -C<sub>1-4</sub> alquila, -C(O)-C<sub>1-6</sub> alquila ou -C(O)-C<sub>1-6</sub> hidroxialquila;

[0083] e ou

[0084]  $R^3$  é H, D ou PG<sup>2</sup>; e

[0085]  $R^4$  é H ou D; em que cada posição especificamente designada como deutério tem pelo menos 50,1% de incorporação de deutério;

[0086] ou

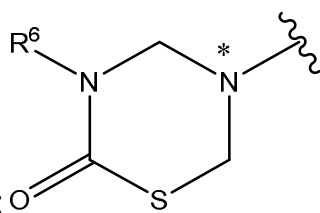
[0087]  $R^3$  e  $R^4$  junto com o átomo de nitrogênio formam um grupo de proteção heterocíclico;

em que PG<sup>1</sup> e PG<sup>2</sup> são grupos de profármaco;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0088] Em certas modalidades, cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério. Em certas modalidades, cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 95% de incorporação de deutério. Em certas modalidades, cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 97% de incorporação de deutério.

[0089] O termo “grupo de profármaco”, como aqui usado, se refere a um grupo que pode ser clivado sob condições fisiológicas (por exemplo, *in vivo*) para prover uma porção não protegida (por exemplo, um grupo carboxilato ou um amino). Desta maneira, PG<sup>1</sup> pode ser qualquer grupo que é clivado sob condições fisiológicas para prover um grupo carboxilato não protegido (isto é, um composto de Fórmula Ia em que R<sup>1</sup> é OH); exemplos de grupos PG<sup>1</sup> incluem –C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila (tais como metila, etila, isopropila, terc-butila, neopentila), -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila (incluindo cicloexila) ou um resíduo de aminoácido. PG<sup>2</sup> pode ser qualquer grupo que seja clivado sob condições fisiológicas para prover um grupo amino não protegido; exemplos de grupos PG<sup>2</sup> adequados incluem um resíduo de aminoácido ou um grupo da fórmula: -C(O)OC(Z<sup>1</sup>Z<sup>2</sup>)OR<sup>5</sup>, em que Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> são independentemente selecionados de H, D, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquila ou juntos formam um C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> carbociclo com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados; e R<sup>5</sup> é um grupo C<sub>1-6</sub> alifático (incluindo um grupo C<sub>1-6</sub> alquila ou um grupo C<sub>2-6</sub> alifático parcialmente ou totalmente insaturado), C<sub>3-6</sub> cicloalquila ou C<sub>4-6</sub> carbociclila (que pode ser parcialmente ou totalmente insaturado); em que cada R<sup>5</sup> é opcionalmente substituído mais com arila ou heterocicloalquila. O grupo de proteção heterocíclico formado com R<sup>3</sup> e



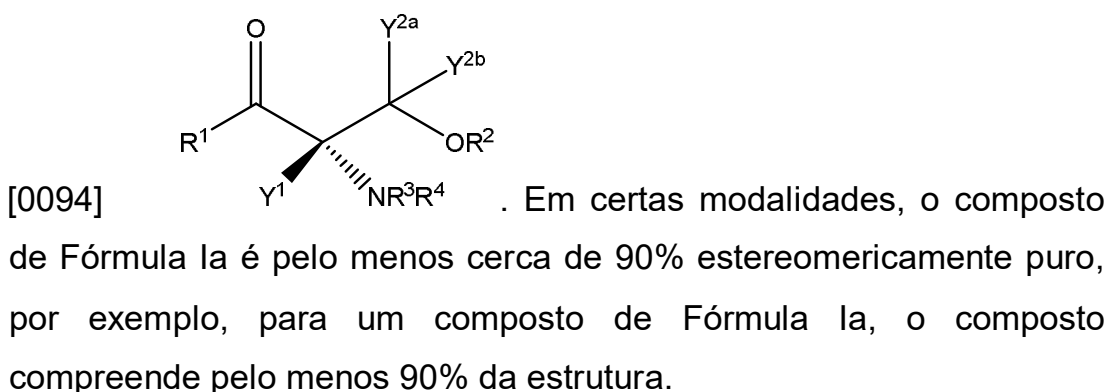
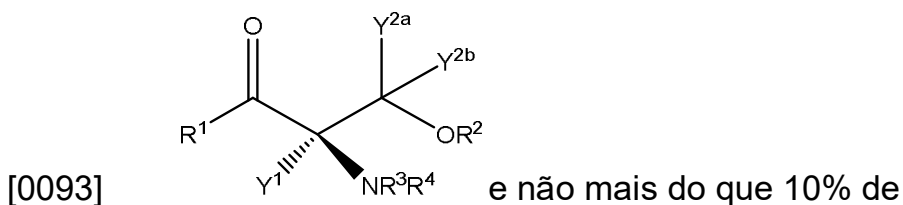
R<sup>4</sup> pode ser um grupo tendo a estrutura: ; e

[0090] R<sup>6</sup> é metila, etila, n-propila, n-butila, cicloexila, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ou -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

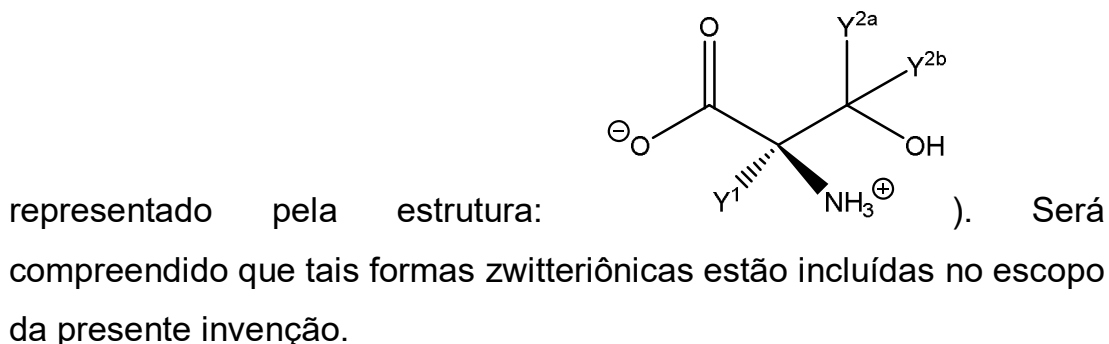
[0091] Em certas modalidades, no composto de Fórmula Ia, R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> é um resíduo de D-D-serina (um resíduo de D-serina deuterada).

[0092] Em certas modalidades, o composto de Fórmula I ou II é pelo menos cerca de 90% estereomericamente puro, por exemplo, para um

composto de Fórmula I, o composto compreende pelo menos 90% da estrutura.

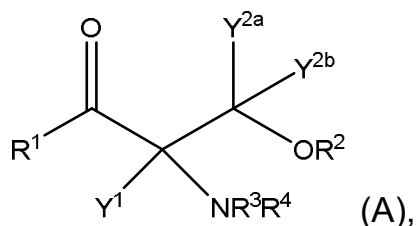


[0095] Um composto de Formula I ou II pode existir como um zwitterion (por exemplo, um composto de Fórmula II pode ser



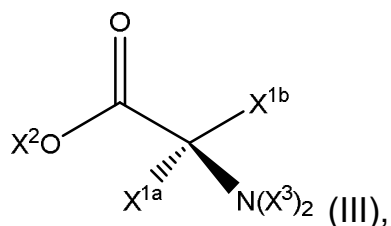
[0096] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é adequada para administração oral. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é adequada para administração intravenosa.

[0097] Em um aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula A:



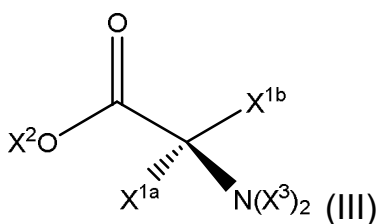
- [0098] em que
- [0099]  $R^1$  é -OH, -OD, -O-C<sub>1-4</sub> alquila ou um resíduo de aminoácido;
- [0100]  $R^2$  é H, D, -C<sub>1-4</sub> alquila, -C(O)-C<sub>1-6</sub> alquila ou -C(O)-C<sub>1-6</sub> hidroxialquila;
- [0101]  $R^3$  é H, D ou resíduo de aminoácido;
- [0102]  $R^4$  é H ou D;
- [0103] cada um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  seja D; em que cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 50,1% de incorporação de deutério;
- [0104] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo;
- [0105] e um carreador farmacologicamente aceitável;
- [0106] em que a composição compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto tendo a configuração de D-aminoácido.
- [0107] Em certas modalidades, cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério. Em certas modalidades, cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério. Em certas modalidades, cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 95% de incorporação de deutério.
- [0108] Quando  $R^1$  ou  $R^3$  é um resíduo de aminoácido, o composto de Fórmula I é um dipeptídeo onde um ou ambos os aminoácidos são D-D-serina.
- [0109] Em certos aspectos, a presente invenção se refere a formas deuteradas de glicina, sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas, análogos e profármacos das mesmas, composições farmacêuticas das mesmas e métodos de uso das mesmas.
- [0110] Em certos aspectos, a invenção provê uma composição

farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula III:



- [0111] em que
- [0112] cada um de  $X^{1a}$ ,  $X^{1b}$  e  $X^2$  é independentemente H ou D; e
- [0113] cada  $X^3$  é H ou D;
- [0114] contanto que pelo menos um de  $X^{1a}$  e  $X^{1b}$  seja D;
- [0115] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- [0116] e um carreador farmaceuticamente aceitável.
- [0117] Em certas modalidades, no composto de Fórmula III,  $X^{1a}$  é D e  $X^{1b}$  é H.
- [0118] Em certas modalidades, no composto de Fórmula III,  $X^{1a}$  é H e  $X^{1b}$  é D.
- [0119] Em certas modalidades, no composto de Fórmula III,  $X^{1a}$  e  $X^{1b}$  são cada um D.
- [0120] Em algumas modalidades, o composto é selecionado de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela C (abaixo):

Tabela C: exemplos de compostos de Fórmula III

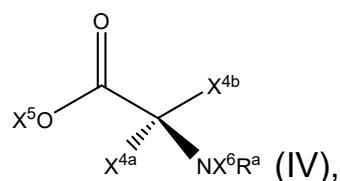


Composto #	$X^{1a}$	$X^{1b}$	$X^2$	Cada $X^3$
300	D	H	H	H
301	H	D	H	H
302	D	D	H	H
303	D	H	D	D
304	H	D	D	D
305	D	D	D	D

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0121] Em certos aspectos, a presente invenção se refere a formas deuteradas de sarcosina, sais farmacêuticamente aceitáveis das mesmas, análogos e profármacos das mesmas, composições farmacêuticas das mesmas e métodos de uso.

[0122] Em certos aspectos, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula IV:



[0123] em que

[0124] cada um de  $X^{4a}$ ,  $X^{4b}$ ,  $X^5$  e  $X^6$  é independentemente H ou D; e

[0125] cada  $R^a$  é  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CD_2H$  ou  $CD_3$ ;

[0126] contanto que pelo menos um de  $X^{4a}$ ,  $X^{4b}$  e  $R^a$  compreenda D;

[0127] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[0128] e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0129] Em certas modalidades, no composto de Fórmula IV,  $X^{4a}$  é D e  $X^{4b}$  é H.

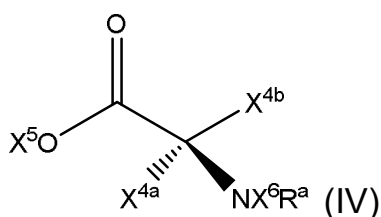
[0130] Em certas modalidades, no composto de Fórmula IV,  $X^{4a}$  é H e  $X^{4b}$  é D.

[0131] Em certas modalidades, no composto de Fórmula IV,  $X^{4a}$  e  $X^{4b}$  são cada um D.

[0132] Em certas modalidades, no composto de Fórmula IV,  $R^a$  é  $CD_3$ .

[0133] Em algumas modalidades, o composto é selecionado de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela D (abaixo):

Tabela D: Exemplos de compostos de Fórmula IV

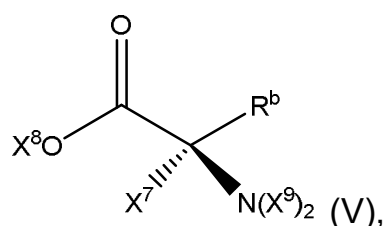


No. do Composto	X <sup>4a</sup>	X <sup>4b</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	R <sup>a</sup>
400	D	H	H	H	CH <sub>3</sub>
401	H	D	H	H	CH <sub>3</sub>
402	D	D	H	H	CH <sub>3</sub>
403	D	H	H	H	CD <sub>3</sub>
404	H	D	H	H	CD <sub>3</sub>
405	D	D	H	H	CD <sub>3</sub>
406	D	H	D	D	CH <sub>3</sub>
407	H	D	D	D	CH <sub>3</sub>
408	D	D	D	D	CH <sub>3</sub>
409	D	H	D	D	CD <sub>3</sub>
410	H	D	D	D	CD <sub>3</sub>
411	D	D	D	D	CD <sub>3</sub>
412	H	H	H	H	CD <sub>3</sub>
413	H	H	D	D	CD <sub>3</sub>

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

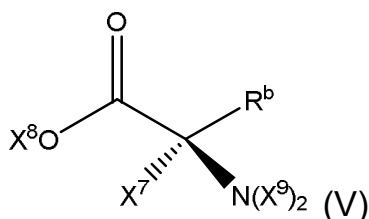
[0134] Em certos aspectos, a presente invenção se refere a formas deuteradas de D-alanina, sais farmacêuticamente aceitáveis das mesmas, análogos e profármacos das mesmas, composições farmacêuticas das mesmas e métodos de uso.

[0135] Em certos aspectos, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula V:



- [0136] em que
- [0137] cada um de  $X^7$  e  $X^8$  é independentemente H ou D;
- [0138] cada um de  $X^9$  é H ou D; e
- [0139] cada  $R^b$  é  $CH_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CD_2H$  ou  $CD_3$ ;
- [0140] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;
- [0141] e um carreador farmaceuticamente aceitável.
- [0142] Em certas modalidades, no composto de Fórmula V,  $X^7$  é H e  $R^b$  é  $CD_3$ .
- [0143] Em certas modalidades, no composto de Fórmula V,  $X^7$  é D e  $R^b$  é  $CD_3$ .
- [0144] Em certas modalidades, no composto de Fórmula V,  $X^7$  é D e  $R^b$  é  $CH_3$ .
- [0145] Em algumas modalidades, o composto é selecionado de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela E (abaixo):

Tabela E: Exemplos de compostos de Fórmula V



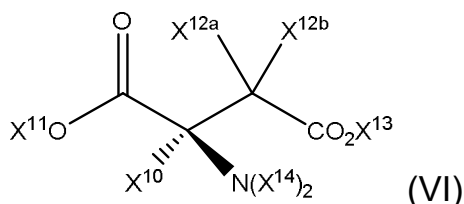
No. do Composto	$X^7$	$X^8$	Cada $X^9$	$R^b$
500	D	H	H	$CH_3$
501	D	D	D	$CH_3$
502	D	H	H	$CD_3$
503	D	D	D	$CD_3$
504	H	H	H	$CD_3$
505	H	D	D	$CD_3$

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- [0146] Em certos aspectos, a presente invenção refere-se a formas deuteradas de ácido D-aspártico, sais farmaceuticamente aceitáveis das mesmas, análogos e profármacos das mesmas, composições

farmacêuticas das mesmas e métodos de uso.

[0147] Em certos aspectos, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula VI:



[0148] em que

[0149] cada um de  $X^{10}$ ,  $X^{11}$ ,  $X^{12a}$ ,  $X^{12b}$  e  $X^{13}$  é independentemente H ou D; e

[0150] cada  $X^{14}$  é H ou D;

[0151] contanto que pelo menos um de  $X^{10}$ ,  $X^{12a}$  e  $X^{12b}$  seja D;

[0152] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

[0153] e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0154] Em certas modalidades, no composto de Fórmula VI,  $X^{10}$  é H,  $X^{12a}$  é H e  $X^{12b}$  é D.

[0155] Em certas modalidades, no composto de Fórmula VI,  $X^{10}$  é H,  $X^{12a}$  é D e  $X^{12b}$  é D.

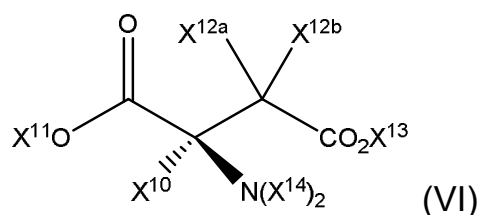
[0156] Em certas modalidades, no composto de Fórmula VI,  $X^{10}$  é D,  $X^{12a}$  é H e  $X^{12b}$  é H.

[0157] Em certas modalidades, no composto de Fórmula VI,  $X^{10}$  é D,  $X^{12a}$  é H e  $X^{12b}$  é D.

[0158] Em certas modalidades, no composto de Fórmula VI,  $X^{10}$  é D,  $X^{12a}$  é D e  $X^{12b}$  é D.

[0159] Em algumas modalidades, o composto é selecionado de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela F (abaixo):

Tabela F: Exemplos de compostos de Fórmula VI



No. do Composto	X <sup>10</sup>	X <sup>11</sup>	X <sup>12a</sup>	X <sup>12b</sup>	X <sup>13</sup>	Cada X <sup>14</sup>
600	D	H	H	H	H	H
601	D	H	D	H	H	H
602	D	H	D	D	H	H
603	H	H	D	H	H	H
604	H	H	D	D	H	H
605	D	D	H	H	D	D
606	D	D	D	H	D	D
607	D	D	D	D	D	D
608	H	D	D	H	D	D
609	H	D	D	D	D	D

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0160] Em algumas modalidades, o composto é selecionado de qualquer um dos Compostos mostrados na Tabela C, Tabela D, Tabela E ou Tabela F (acima), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; em que qualquer átomo não designado como deutério está presente em sua abundância isotópica natural.

[0161] Em certas modalidades, no composto de Fórmula III, IV, V ou VI, cada porção designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério.

[0162] Em certas modalidades, no composto de Fórmula III, IV, V ou VI, qualquer átomo não designado como deutério está presente em sua abundância isotópica natural.

[0163] Em certas modalidades, o composto de Fórmula V ou VI é pelo menos cerca de 90% estereomericamente puro.

[0164] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de Fórmula III, IV, V e VI é adequada para administração oral. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende 0,1 g a 60 g do composto de

Fórmula III, IV, V ou VI.

[0165] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de Fórmula III, IV, V e VI é adequada para administração intravenosa. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende 0,1 g a 60 g do composto de Fórmula III, IV, V ou VI.

[0166] Um outro aspecto da invenção é uma forma de dosagem unitária compreendendo um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a quantidade de um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, está na faixa de 1 g a 10 g ou 1 g a 5 g. Em certas modalidades, a quantidade de um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é cerca de 1 g, cerca de 2 g, cerca de 3 g, cerca de 4 g ou cerca de 5 g, cerca de 8 g, cerca de 10 g ou na faixa de cerca de 5 g a cerca de 10 g. Em certas modalidades, a quantidade de um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 8 g, 10 g ou na faixa de 5 a 10 g. Em certas modalidades, a forma de dose unitária é um comprimido. Em certas modalidades, a forma de dose unitária é um sachê.

[0167] Um outro aspecto da invenção é uma formulação farmacêutica empacotada compreendendo um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, junto com um recipiente ou embalagem. Em certas modalidades, a quantidade de um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, está na faixa de 1 g a 10 g ou 1 g a 5 g. Em certas modalidades, a quantidade de um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é cerca de 1 g, cerca de 2 g, cerca de 3 g, cerca de 4 g ou cerca

de 5 g, cerca de 8 g, cerca de 10 g ou na faixa de cerca de 5 g ou cerca de 10 g. Em certas modalidades, a quantidade de um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 8 g, 10 g ou na faixa de 5 a 10 g. Em certas modalidades, a formulação farmacêutica empacotada compreende um comprimido. Em certas modalidades, a formulação farmacêutica empacotada compreende um sachê.

[0168] Em um outro aspecto, a invenção provê métodos terapêuticos.

[0169] Em uma modalidade, a invenção provê um método de tratamento de encefalite por NMDAR, o método compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

[0170] Em uma outra modalidade, a invenção provê um método de tratamento de epilepsia, encefalite por NMDAR, doença de Parkinson, déficit cognitivo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo leve, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esquizofrenia (incluindo sintomas positivo, cognitivo e/ou negativo de esquizofrenia, bem como esquizofrenia prodromal), transtorno bipolar, mania bipolar depressão bipolar, depressão refratária a tratamento, déficits cognitivos em depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo maior com características mistas e déficits de cognição associados com doenças ou condições tal como doença de Huntington, declínio cognitivo subjetivo, lesão cerebral traumática, Demência do Corpo de Lewy, o método compreendendo a etapa de administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica da presente invenção.

[0171] Em uma outra modalidade, a invenção provê um método de tratamento de doenças ou condições adicionais que incluem transtorno

do estresse pós-traumático (PTSD), ataxia e transtornos de deficiência de serina, o método compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

[0172] Em uma outra modalidade, a invenção provê um método de tratamento de depressão, o método compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

[0173] Em um outro aspecto, a invenção provê um método de aumento da função de receptor de NMDA, o método compreendendo contato de uma célula com uma composição farmacêutica da presente invenção, de maneira que a função de receptor de NMDA na célula é aumentada.

[0174] Em um outro aspecto, a invenção provê um método de tratamento de esquizofrenia (incluindo sintomas positivo, negativo e/ou cognitivo de esquizofrenia), o método compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica da presente invenção.

[0175] Em certas modalidades de qualquer um dos compostos, composições ou métodos acima, administração de um composto da presente invenção (por exemplo, Composto 100) resulta em nefrotoxicidade reduzida comparado com administração de uma dose equivalente de D-Serina (não deuterada).

### **Definições**

[0176] O termo “tratar” significa diminuir, suprimir, atenuar, diminuir, parar ou estabilizar o desenvolvimento ou progressão de uma doença (por exemplo, uma doença ou transtorno delineado aqui), diminuir a severidade da doença ou melhorar os sintomas associados com a doença.

[0177] “Doença” significa qualquer condição ou transtorno que

danifique ou interfira com a função normal de uma célula, tecido ou órgão.

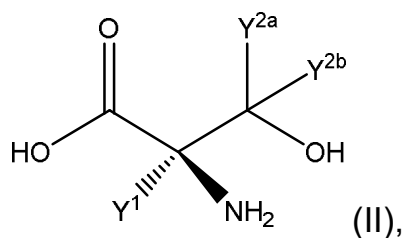
[0178] Como aqui usado, o termo “indivíduo” inclui mamíferos humanos e não humanos. Exemplos não limitantes de mamíferos não humanos incluem camundongos, ratos, porquinhos-da-índia, coelhos, cachorros, gatos, macacos, símios, porcos, vacas, ovelhas, cavalos, etc. Em certas modalidades, o indivíduo é um humano sofrendo de esquizofrenia.

[0179] O termo “alquila” se refere a um grupo hidrocarboneto saturado monovalente. Uma C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila é uma alquila tendo de a partir de 1 a 4 átomos de carbono; uma C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila é uma alquila tendo de a partir de 1 a 6 átomos de carbono. Em algumas modalidades, uma alquila pode ser linear ou ramificada. Em algumas modalidades, uma alquila pode ser primária, secundária ou terciária. Exemplos não limitantes de grupos alquila incluem metila; etila; propila; incluindo *n*-propila e isopropila; butila, incluindo *n*-butila, isobutila; *sec*-butila e *t*-butila; pentila, incluindo, por exemplo, *n*-pentila, isopentila e neopentila; e hexila, incluindo, por exemplo, *n*-hexila e 2-metilpentila. Exemplos não limitantes de grupos alquila primários incluem metila, etila, *n*-propila, *n*-butila, *n*-pentila e *n*-hexila. Exemplos não limitantes de grupos alquila secundários incluem isopropila, *sec*-butila e 2-metilpentila. Exemplos não limitantes de grupos alquila terciários incluem *t*-butila. Um grupo “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialquila” é um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila substituído com um a três grupos hidroxila.

[0180] Será reconhecido que alguma variação de abundância isotópica natural ocorre em um composto sintetizado dependendo da origem de materiais químicos usados na síntese. Desta maneira, preparação de Composto 1 conterá inerentemente quantidades pequenas de isotopólogos deuterados. A concentração de hidrogênio estável naturalmente abundante e isótopos de carbono, apesar dessa

variação, é pequena e imaterial comparado com o grau de substituição isotópica estável de compostos da presente invenção. Vide, por exemplo, Wada, E. e outros, *Seikagaku*, 1994, 66:15; Gannes, L.Z. e outros, *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 1998, 119:725.

[0181] O termo “D-D-serina” se refere a um análogo deuterado do aminoácido serina na configuração (D). D-D-serina pode ser representada pela estrutura de Fórmula II:



[0182] em que cada um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  seja D.

[0183] O termo “resíduo de aminoácido” se refere a um grupo da fórmula geral  $-C(O)-CHR-NH_2$  ou  $HO-C(O)-CHR-NH-$  e derivados N-alquilados do mesmo ( $-C(O)-CHR-N(\text{alquila})-$ ), em que R é uma cadeia lateral de aminoácido, e inclui aminoácidos de ocorrência natural e sintéticos em uma configuração (D)-, (L)- ou racêmica (D,L). Será compreendido que quando a variável  $R^1$  ou  $R^2$  de Fórmula I aqui é um resíduo de aminoácido, o resíduo de aminoácido é ligado ao resto da molécula através de uma ligação amida. Aminoácidos exemplares incluem um resíduo de qualquer aminoácido de ocorrência natural, incluindo suas formas deuteradas. Por exemplo, um resíduo de aminoácido pode ser um resíduo de D-serina deuterada (D-D-serina).

[0184] Nos compostos da presente invenção qualquer átomo não especificamente designado como um isótopo particular pretende representar qualquer isótopo estável daquele átomo. A menos que de outro modo declarado, quando uma posição é designada especificamente como “H” ou “hidrogênio”, a posição é compreendida ter hidrogênio em sua composição isotópica de abundância natural. No

entanto, em certas modalidades, onde especificamente declarado, quando uma posição é designada especificamente como “H” ou “hidrogênio”, a posição tem pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% de hidrogênio. Em algumas modalidades, onde especificamente declarado, quando uma posição é designada especificamente como “H” ou “hidrogênio”, a posição incorpora  $\leq 20\%$  de deutério,  $\leq 10\%$  de deutério,  $\leq 5\%$  de deutério,  $\leq 4\%$  de deutério,  $\leq 3\%$  de deutério,  $\leq 2\%$  de deutério ou  $\leq 1\%$  de deutério. Também a menos que de outro modo declarado, quando uma posição é designada especificamente como “D” ou “deutério”, a posição é compreendida ter deutério em uma abundância que é pelo menos 3340 vezes maior do que a abundância natural de deutério, que é 0,015% (isto é, pelo menos 50,1% de incorporação de deutério).

[0185] O termo “fator de enriquecimento isotópico” como aqui usado significa a razão entre a abundância isotópica e a abundância natural de um isótopo especificado.

[0186] Em outras modalidades, um composto da invenção tem um fator de enriquecimento isotópico para cada átomo de deutério designado de pelo menos 3500 (52,5% de incorporação de deutério em cada átomo de deutério designado), pelo menos 4000 (60% de incorporação de deutério), pelo menos 4500 (67,5% de incorporação de deutério), pelo menos 5000 (75% de deutério), pelo menos 5500 (82,5% de incorporação de deutério), pelo menos 6000 (90% de incorporação de deutério), pelo menos 6333,3 (95% de incorporação de deutério), pelo menos 6466,7 (97% de incorporação de deutério), pelo menos 6600 (99% de incorporação de deutério) ou pelo menos 6633,3 (99,5% de incorporação de deutério).

[0187] Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de

deutério de pelo menos 52,5%. Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de deutério de pelo menos 60%. Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de deutério de pelo menos 67,5%. Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de deutério de pelo menos 75%. Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de deutério de pelo menos 82,5%. Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de deutério de pelo menos 90%. Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de deutério de pelo menos 95%. Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de deutério de pelo menos 97,5%. Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de deutério de pelo menos 99%. Em algumas modalidades, em um composto da presente invenção, cada átomo de deutério designado tem incorporação de deutério de pelo menos 99,5%.

[0188] Incorporação de deutério em um composto da invenção pode ser medida usando uma variedade de técnicas, algumas das quais são conhecidas na técnica. Por exemplo,  $^1\text{H}$  RMN pode ser usada para medir incorporação de deutério (por exemplo, através da medição da ausência de ou diminuição em sinais de próton correspondendo a posições deuteradas, por exemplo, em relação a uma posição ou posições não deuteradas).

[0189] O termo “isotópologo” se refere a uma espécie em que a estrutura química difere de um composto específico da presente

invenção apenas na composição isotópica do mesmo.

[0190] O termo “composto”, quando se referindo a um composto da presente invenção, se refere a um conjunto de moléculas tendo uma estrutura química idêntica, exceto que pode haver variação isotópica dentre os átomos constituintes das moléculas. Desta maneira, será claro para aqueles de habilidade na técnica que um composto representado por uma estrutura química particular conterá moléculas tendo deutério em cada uma das posições designadas como deutério na estrutura química, e pode também conter isotopólogos tendo átomos de hidrogênio em uma ou mais das posições de deutério designadas naquela estrutura. A quantidade relativa de tais isotopólogos em um composto da presente invenção dependerá de vários fatores incluindo a pureza isotópica de reagentes deuterados usados para fazer o composto e a eficiência de incorporação de deutério nas várias etapas de síntese usadas para preparar o composto.

[0191] A invenção também provê sais dos compostos da invenção.

[0192] Um sal de um composto da presente invenção é formado entre um ácido e um grupo básico do composto, tal como um grupo amino funcional, ou uma base e um grupo ácido do composto, tal como um grupo carboxila funcional. De acordo com uma modalidade, o composto é um sal de adição ácido farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade, o sal de adição ácido pode ser um sal de adição ácido deuterado.

[0193] O termo “farmacêuticamente aceitável”, como aqui usado, se refere a um componente que é, dentro do escopo de julgamento médico importante, adequado para uso em contato com os tecidos de humanos e outros mamíferos sem toxidez, irritação, resposta alérgica indevida e similar, e são comensurados com uma razão de benefício/risco razoável. Um “sal farmacêuticamente aceitável” significa qualquer sal não tóxico que, quando da administração a um recipiente, é capaz de

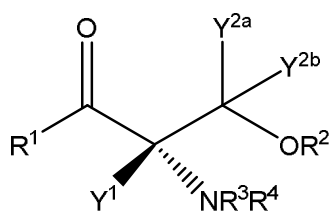
prover, ou diretamente ou indiretamente, um composto da presente invenção. Um “contraíon farmacologicamente aceitável” é uma porção aniônica de um sal que é não tóxica quando liberada a partir do sal quando da administração a um paciente.

[0194] Ácidos comumente empregados para formar sais farmacologicamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como bissulfato de hidrogênio, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido hidroiodídico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico, bem como ácidos orgânicos tais como ácido paratoluenossulfônicos, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido glucurônico, ácido fórmico, ácido glutâmico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico e ácido acético, bem como ácidos inorgânicos e orgânicos relacionados. Tais sais farmacologicamente aceitáveis então incluem sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfato, bissulfato, fosfato, monohidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloro, bromo, iodo, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butano-1,4-dioato, hexano-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e outros sais. Em uma modalidade, sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis incluem formados com ácidos minerais tais como ácido clorídrico e ácido bromídrico, e especialmente aqueles formados com ácidos orgânicos tal como ácido

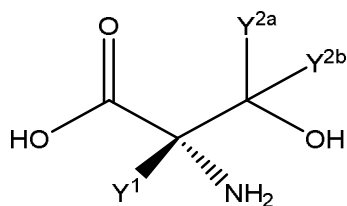
maleico. Em uma modalidade, os ácidos comumente empregados para formar sais farmacologicamente aceitáveis incluem os ácidos inorgânicos listados acima, em que pelo menos um hidrogênio é substituído com deutério.

[0195] O sal farmacologicamente aceitável pode ser também um sal de um composto da presente invenção tendo um grupo funcional ácido, tal como um grupo funcional de ácido carboxílico, e uma base. Bases exemplares incluem, mas não estão limitadas a, hidróxido de metais alcalinos incluindo sódio, potássio e lítio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tais como cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, tais como alumínio e zinco; amônia, aminas orgânicas tal como mono-, di- ou tri-alquilaminas não substituídas ou substituídas por hidroxila, dicitloexilamina, tributil amina; piridina; N-metila, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- ou tri-(2-OH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilamina), tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina ou tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; e amino ácidos tais como arginina, lisina e similar.

[0196] Certos compostos da presente invenção (por exemplo, compostos de Fórmula I, II, V ou VI) contêm um átomo de carbono assimétrico (isto é, o carbono carregando NH<sub>2</sub> ou NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> e grupos Y<sup>1</sup> em um composto de Fórmula I ou II) e podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos adicionais. Em certas modalidades, um composto de fórmula I ou II é um análogo de D-serina deuterado substancialmente livre de outros estereoisômeros possíveis, por exemplo, um composto de Fórmula I é substancialmente livre de um composto da estrutura:



[0197] e um composto de Fórmula II é substancialmente livre de um composto da estrutura:



[0198] . O termo “substancialmente livre de outros estereoisômeros” como aqui usado significa menos do que 25% de outros estereoisômeros, preferivelmente menos do que 10% de outros estereoisômeros, mais preferivelmente menos do que 5% de outros estereoisômeros e sobretudo preferivelmente menos do que 2% de outros estereoisômeros estão presentes. Métodos de obtenção ou síntese de um estereoisômero individual (por exemplo, enantiômero ou diastereômero) para um dado composto são conhecidos na técnica e podem ser aplicados conforme praticável a compostos finais ou a materiais de partida ou intermediários.

[0199] A menos que de outro modo indicado, quando um composto revelado é nomeado ou mostrado através de uma estrutura tendo um ou mais centros quirais de estereoquímica não especificada, ele é compreendido representar todos os estereoisômeros possíveis do composto.

[0200] O termo “compostos estáveis”, como aqui usado, se refere a compostos que possuem estabilidade suficiente para permitir sua fabricação e que mantêm a integridade do composto por um período de tempo suficiente para ser útil para os propósitos detalhados aqui (por exemplo, formulação em produtos terapêuticos, intermediários para uso em produção de compostos terapêuticos, compostos intermediários isoláveis ou armazenáveis, tratamento de uma doença ou condição responsiva a agentes terapêuticos).

[0201] “Estereoisômero” se refere a ambos enantiômeros e diastereômeros. “terc” e “t-” se referem, cada um, a terciário. “Sec” ou “s-” se referem, cada um, a secundário. “n-” se refere a normal. “i-” se refere a iso. “US” se refere a Estados Unidos da América.

[0202] “Substituído com deutério” se refere à substituição de um ou mais átomos de hidrogênio com um número correspondente de átomos de deutério.

[0203] Em todo o presente pedido, uma variável pode ser referida em geral (por exemplo, “cada R”) ou pode ser referida especificamente (por exemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc.). A menos que de outro indicado, quando uma variável é referida em geral, ela pretende incluir todas as modalidades específicas dessa variável particular.

[0204] Como aqui usado, o termo “esquizofrenia” se refere a um transtorno psiquiátrico que inclui pelo menos dois dos que seguem: delusões, alucinações, fala desorganizada, comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico ou sintomas negativos. Os pacientes podem ser diagnosticados como esquizofrênicos usando os critérios DSM-IV (APA, 2013, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Quinta Edição), Washington, D.C.).

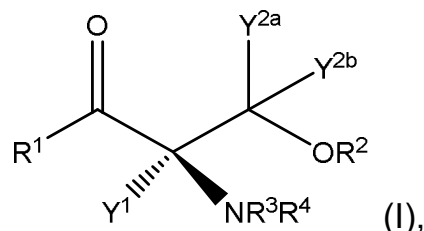
[0205] Sintomas “negativos” de esquizofrenia incluem embotamento afetivo, anergia, alogia e retraimento social, que podem ser medidos usando SANS (as Scales for the Assessment of Negative Symptoms; vide Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa).

[0206] Sintomas “positivos” de esquizofrenia incluem delusão e alucinação, que podem ser medidas usando PANSS (a Positive and Negative Syndrome Scale; vide Kay e outros, 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261-276).

[0207] Sintomas “cognitivos” de esquizofrenia incluem prejuízo na obtenção, organização e uso de conhecimento intelectual que podem ser medidos pela Positive and Negative Syndrome Scale-cognitive subscale (subscala cognitiva PANSS) (Lindenmayer e outros, 1994, *J. Nerv. Ment. Dis.* 182:631-638) ou com tarefas cognitivas tal como o Wisconsin Card Sorting Test.

## Composições Terapêuticas

[0208] Em certos aspectos ou modalidades, a presente invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I:



[0209] em que

[0210] R<sup>1</sup> é -OH, -OD, -O-C<sub>1-4</sub> alquila ou um resíduo de aminoácido;

[0211] R<sup>2</sup> é H, D, -C<sub>1-4</sub> alquila, -C(O)-C<sub>1-6</sub> alquila ou -C(O)-C<sub>1-6</sub> hidroxialquila;

[0212] R<sup>3</sup> é H, D ou um resíduo de aminoácido;

[0213] R<sup>4</sup> é H ou D; e

[0214] cada um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de Y<sup>1</sup>, Y<sup>2a</sup> e Y<sup>2b</sup> seja D;

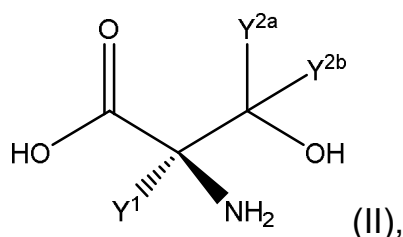
[0215] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

[0216] e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0217] Em certas modalidades do composto de Fórmula I, R<sup>1</sup> ou R<sup>3</sup> é um resíduo de D-D-serina (o composto é um dipeptídeo).

[0218] Em um outro aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula Ia, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0219] Em certas modalidades, o composto é um composto de Fórmula II:



[0220] em que cada um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  seja D;

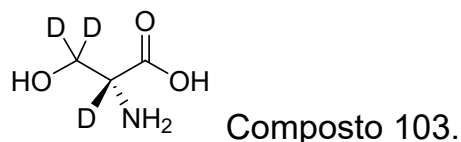
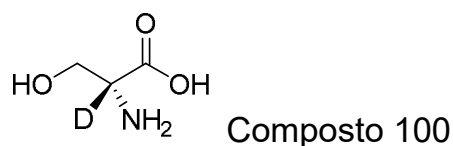
[0221] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0222] Em certas modalidades do composto de Fórmula I ou Fórmula II,  $Y^1$  é D.

[0223] Em certas modalidades do composto de Fórmula I ou Fórmula II,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  são cada um H.

[0224] Em certas modalidades do composto de Fórmula I ou Fórmula II,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  são cada um D.

[0225] Em certas modalidades, o composto de Fórmula II é selecionado do Composto 100 e do Composto 103:



[0226] Em certas modalidades do composto de Fórmula I ou Fórmula II, cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério.

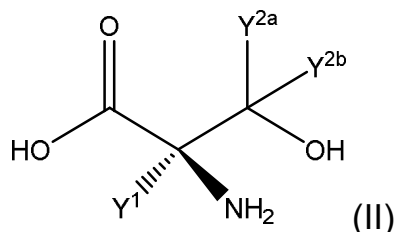
[0227] Em certas modalidades, no composto de Fórmula II,  $Y^1$  é D e  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  são cada um H e  $Y^1$  tem pelo menos 90% de incorporação de deutério ou pelo menos 95% de incorporação de deutério ou pelo menos 97% de incorporação de deutério.

[0228] Em certas modalidades do composto de Fórmula I ou Fórmula II, qualquer átomo não designado como deutério está presente em sua abundância isotópica natural.

[0229] Em certas modalidades do composto de Fórmula I ou Fórmula II, o composto é pelo menos cerca de 90% estereoisomericamente puro.

[0230] Em algumas modalidades, o composto é selecionado de qualquer um dos compostos mostrados na Tabela A (abaixo):

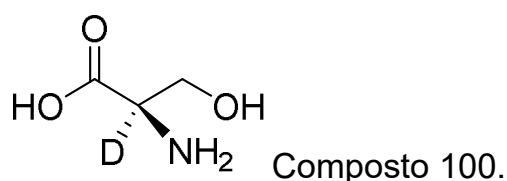
Tabela A: Exemplos de compostos de Fórmula II



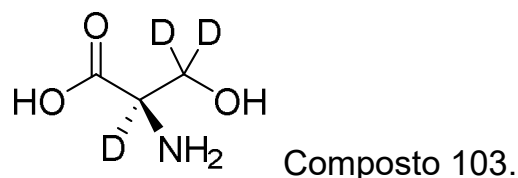
No. do Composto	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2a</sup>	Y <sup>2b</sup>	R <sup>1</sup>
100	D	H	H	OH
101	D	D	H	OH
102	D	H	D	OH
103	D	D	D	OH
104	H	D	D	OH
105	H	D	H	OH
106	H	H	D	OH

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0231] Em uma modalidade específica, o composto é Composto 100:

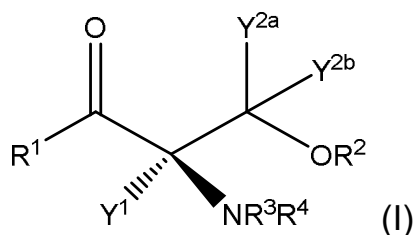


[0232] Em uma outra modalidade específica, o composto é Composto 103.



[0233] Em algumas modalidades, o composto é selecionado de qualquer um dos compostos (Cmpd) mostrados na Tabela B (abaixo):

Tabela B: Exemplos de compostos de Fórmula I



Composto	Y <sup>1</sup>	Y <sup>2a</sup>	Y <sup>2b</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
200	D	H	H		H		H
201	D	H	H		H	H	H
202	D	H	H	H	L-lactato	H	H
203	D	H	H	-O-etila	H	H	H
204	D	H	H		H		H
205	D	H	H		H	H	H

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0234] Em algumas modalidades, o composto é selecionado de qualquer um dos Compostos mostrados na Tabela A ou Tabela B (acima), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; em que qualquer átomo não designado como deutério está presente em sua abundância isotópica natural.

[0235] Em algumas modalidades de um composto da presente invenção, quando Y<sup>1</sup> é deutério, o nível de incorporação de deutério em Y<sup>1</sup> é pelo menos 52,5%, pelo menos 75%, pelo menos 82,5%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 97% ou pelo menos 99%.

[0236] Em algumas modalidades de um composto da presente invenção, quando Y<sup>2a</sup> ou Y<sup>2b</sup> é deutério, o nível de incorporação de

deutério em cada um de  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  designado como deutério é pelo menos pelo menos 52,5%, pelo menos 75%, pelo menos 82,5%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 97% ou pelo menos 99%.

[0237] Em um outro conjunto de modalidades, qualquer átomo não designado como deutério em qualquer uma das modalidades mostradas aqui está presente em sua abundância isotópica natural.

[0238] Em algumas modalidades de um composto da presente invenção, incorporação de deutério em cada átomo de deutério designado é pelo menos 52,5%, pelo menos 75%, pelo menos 82,5%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 97% ou pelo menos 99%.

[0239] Em algumas modalidades de um composto da presente invenção, pelo menos um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  é hidrogênio.

[0240] A presente invenção também provê intermediários deuterados úteis, por exemplo, na preparação dos compostos de Fórmula I e como provido nos Esquemas Exemplares.

[0241] A síntese de compostos de Fórmula I pode ser prontamente obtida por químicos sintéticos de habilidade comum com referência à Síntese Exemplar e Exemplos revelados aqui. Procedimentos relevantes análogos àqueles de uso para a preparação de compostos de Fórmula I e intermediários dos mesmos são revelados, por exemplo, na Patente U.S. No. 4.582.931.

[0242] A síntese de compostos de Fórmula III, IV, V e VI podem ser prontamente obtida por químicos sintéticos de habilidade comum com referência à Síntese Exemplar e Exemplos revelados aqui, usando materiais de partida e reagentes apropriados.

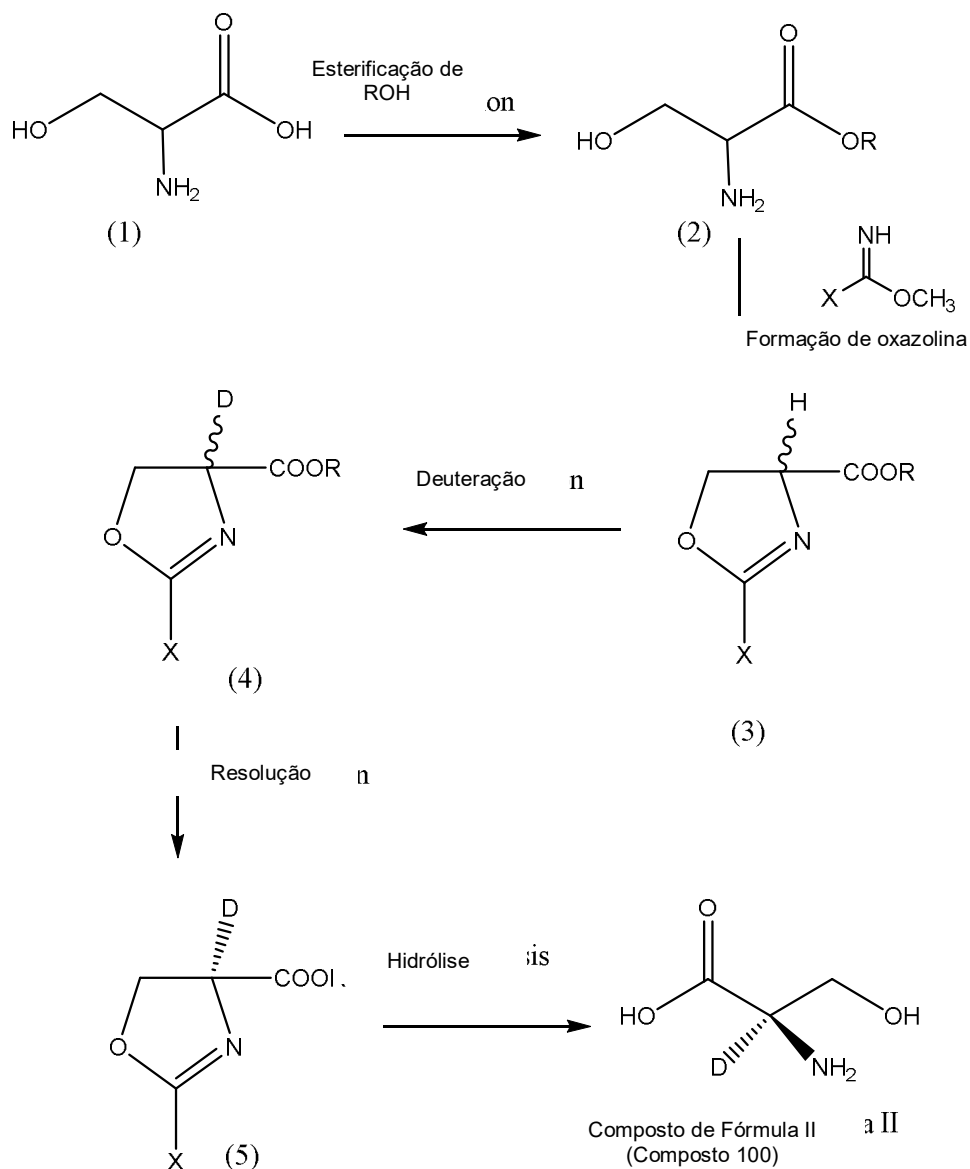
[0243] Tais métodos podem ser realizados utilizando reagentes e/ou intermediários contendo isótopo deuterados correspondentes e opcionalmente outros para sintetizar os compostos aqui delineados, ou invocando protocolos sintéticos padrão na técnica para introdução de

átomos isotópicos em uma estrutura química.

### Síntese Exemplar

[0244] Um método convencional para síntese de compostos de Fórmula I ou II é mostrado no Esquema 1.

### Esquema 1



[0245] Como mostrado no Esquema 1, e como descrito em mais detalhes na Patente U.S. No. 4.582.931, esterificação de dl-serina (1) resulta em formação do éster de serina (2), que pode ser ciclizado para a oxazolina (3) usando benzoimidato. Oxazolina (3) é então deuterada

através de desprotonação com uma base forte (tal como butillítio) e arrefecendo com uma fonte de deutério (tal como ácido acético O-D) para produzir intermediário deuterado (4), que resolvido (por exemplo, usando um sal quiral tal como ácido d- $\alpha$ -bromocanforsulfônico ou separação dos enantiômeros usando SMB (cromatografia de leito móvel simulado) para prover intermediário 5 (como o sal). Após neutralização do sal, a oxazolina (5) é então hidrolisada para prover um composto de Fórmula II (o Esquema 1 ilustra preparação do Composto 100).

[0246] Uso de reagentes apropriadamente deuterados permite incorporação de deutério nas posições  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  de um composto de Fórmula I ou II, por exemplo, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 97% ou cerca de 99% de incorporação de deutério em  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$ . Por exemplo, o Composto 103 pode ser preparado usando ácido 2-amino-2,3,3-trideuterio-3-hidróxi-propanoico (que está comercialmente disponível, por exemplo, da Sigma-Aldrich) como o material de partida no procedimento geral do Esquema 1; nesse caso, a etapa de deuteração do Esquema 1 não é requerida e é omitida.

[0247] Certos compostos de Fórmulas III e IV são conhecidos e em alguns casos podem estar comercialmente disponíveis. Os Composto de Fórmulas III e IV podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos na técnica.

[0248] Certos compostos de Fórmulas V e VI estão comercialmente disponíveis em pureza enantiomérica alta ou podem ser comprados como uma mistura de enantiômeros e resolvidos como mostrado acima ou usando métodos de resolução bem conhecidos na técnica ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos na técnica.

[0249] As abordagens e compostos específicos mostrados acima não pretendem ser limitantes. As estruturas químicas nos presentes esquemas mostram variáveis que são aqui definidas comensuradamente com definições de grupo químico (porções, átomos,

etc.) da posição correspondente nas presentes fórmulas de compostos, sejam identificadas pelo mesmo nome variável (isto é, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc.) ou não. A adequabilidade de um grupo químico em uma estrutura de composto para uso na síntese de um outro composto está dentro do conhecimento de um versado comum na técnica.

[0250] Métodos adicionais de síntese de compostos de Fórmulas I-VI e seus precursores sintéticos, incluindo aqueles dentro de vias não explicitamente mostradas em esquemas aqui, estão dentro dos meios de químicos de habilidade comum na técnica. Transformações de química sintética e metodologias de grupo de proteção (proteção e desproteção) úteis na síntese dos compostos aplicáveis são conhecidas na técnica e incluem, por exemplo, aquelas descritas em Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, T.W. e outros, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L. e outros, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); e Paquette, L., ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) e suas subsequentes edições.

[0251] Combinações de substituintes e variáveis pretendidas pela presente invenção são apenas aquelas que resultam na formação de compostos estáveis.

### **Composições**

[0252] A invenção provê composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou II (por exemplo, incluindo qualquer uma das presentes fórmulas) ou um sal farmaceuticamente aceitável do dito composto; e um carreador farmaceuticamente aceitável. O(s) carreador(es) é/são "aceitável(eis)" no sentido de serem compatíveis com os outros ingredientes da formulação e, no caso de um carreador farmaceuticamente aceitável, não prejudiciais para o seu recipiente em uma quantidade usada no

medicamento.

[0253] Em um outro aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula Ia.

[0254] A invenção provê ainda composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula III, IV, V ou VI (por exemplo, incluindo qualquer uma das presentes fórmulas) ou um sal farmaceuticamente aceitável do dito composto; e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0255] A invenção provê ainda composições farmacêuticas compreendendo em combinação uma quantidade eficaz de dois ou mais compostos selecionados de um composto de Fórmulas I, II, III, IV, V e VI (por exemplo, incluindo qualquer uma das presentes fórmulas) ou um sal farmaceuticamente aceitável de cada dito composto; e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0256] A invenção provê ainda composições farmacêuticas compreendendo em combinação uma quantidade eficaz de (i) um composto de Fórmula I ou II ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e (ii) um ou mais compostos selecionados de glicina, sarcosina, D-alanina (não deuterada) e ácido D-aspartico (não deuterado) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0257] A invenção provê ainda composições farmacêuticas compreendendo em combinação uma quantidade eficaz de dois ou mais compostos selecionados de um composto de Fórmula III, IV, V, VI (por exemplo, incluindo qualquer uma das presentes fórmulas) e D-serina (não deuterada) ou um sal farmaceuticamente aceitável de cada um do dito composto; e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0258] A invenção provê ainda composições farmacêuticas compreendendo em combinação uma quantidade eficaz de dois ou mais compostos selecionados de um composto de Fórmula III, IV, V, VI (por

exemplo, incluindo qualquer uma das presentes fórmulas) e D-serina ou um sal farmaceuticamente aceitável de cada um do dito composto; e um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0259] Em uma modalidade particular, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo em combinação uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I e sarcosina. Em uma modalidade adicional, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo em combinação uma quantidade eficaz de Composto 100 e sarcosina. Em uma modalidade adicional, a invenção provê uma composição farmacêutica compreendendo em combinação uma quantidade eficaz de Composto 103 e sarcosina.

[0260] Carreadores, adjuvantes e veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, tal como albumina do soro humano, substâncias-tampão tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeo parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogeno fosfato dissódico, hidrogeno fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.

[0261] Se necessário, a solubilidade e a biodisponibilidade dos compostos da presente invenção em composições farmacêuticas podem ser melhoradas através de métodos bem conhecidos na técnica. Um método inclui o uso de excipientes de lipídeo na formulação. Vide “Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences),” David

J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; e "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

[0262] Um outro método conhecido de melhora da biodisponibilidade é o uso de uma forma amorfa de um composto da presente invenção opcionalmente formulado com um poloxâmico, tal como LUTROL™ e PLURONIC™ (BASF Corporation) ou copolímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno. Vide Patente dos Estados Unidos 7.014.866; e publicações de patente dos Estados Unidos 20060094744 e 20060079502.

[0263] As composições farmacêuticas da invenção incluem aquelas adequadas para administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal ou parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa e intradermal). Em certas modalidades, o composto das presentes fórmulas é administrado transdermalmente (por exemplo, usando um emplastro transdérmico ou técnicas iontoforéticas). Outras formulações podem ser apresentadas convenientemente em forma de dosagem unitária, por exemplo, comprimidos, cápsulas de liberação sustentada e lipossomas, e podem ser preparadas através de quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Vide, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000). Uma forma de dosagem unitária pode compreender, por exemplo, 100 mg a 1 g, ou 500 mg a 2 g, de um composto de Fórmula I ou II. Uma forma de dosagem unitária pode incluir ainda um ou mais segundos agentes terapêuticos, por exemplo, um agente antipsicótico ou outro agente para o tratamento de esquizofrenia. Uma forma de dosagem unitária pode ser administrada uma vez por dia ou várias vezes por dia (por exemplo, duas vezes por dia, três vezes por dia ou quatro vezes por dia). Em certas modalidades, a forma de dosagem

unitária é administrada uma vez por dia. Em outras modalidades, a forma de dosagem unitária é administrada duas vezes por dia. Em outras modalidades, a forma de dosagem unitária é administrada três vezes por dia. Em outras modalidades, a forma de dosagem unitária é administrada quatro vezes por dia.

[0264] Tais métodos preparativos incluem a etapa de trazer em associação com a molécula a ser administrada ingredientes tal como o carreador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições são preparadas trazendo em associação uniformemente e intimamente os ingredientes ativos com carreadores líquidos, lipossomas ou carreadores sólidos finamente divididos, ou ambos, e então, se necessário, moldagem do produto.

[0265] Em certas modalidades, o composto é administrado oralmente. Composições da presente invenção adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas tais como cápsulas, sachês ou comprimidos cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; um pó ou grânulos; uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não aquoso; uma emulsão líquida óleo-em-água; uma emulsão líquida água-em-óleo; empacotadas em lipossomas; ou como um bolo, etc. Cápsulas de gelatina macias podem ser úteis para conter tais suspensões, o que pode aumentar benéficamente a taxa de absorção de composto.

[0266] No caso de comprimidos para uso oral, carreadores que são comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são administradas oralmente, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado,

certos agentes adoçantes e/ou saborizantes e/ou de coloração podem ser adicionados.

[0267] Composições adequadas para administração oral incluem pastilhas compreendendo os ingredientes em uma base saborizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto; e pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

[0268] Composições adequadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéril aquosas e não aquosas que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes de espessamento. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou doses múltiplas, por exemplo, ampolas e frascos vedados, e podem ser armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) necessitando apenas a adição do carreador líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões de injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

[0269] Tais soluções de injeção podem estar na forma de, por exemplo, uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com técnicas conhecidas na técnica usando agentes de dispersão ou umectantes adequados (tal como, por exemplo, Tween 80) e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados são manitol, água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Ainda, óleos

fixos, estéreis, são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para esse propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- e diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tal como ácido oleico e seus derivados de glicerídeo, são úteis na preparação de injetáveis, como são os óleos farmacologicamente aceitáveis naturais, tal como óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxetiladas. Essas soluções ou suspensões de óleo podem também conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa.

[0270] Em uma outra modalidade, uma composição da presente invenção compreende ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais. O agente terapêutico adicional pode ser selecionado de qualquer composto ou agente terapêutico conhecido ter ou que demonstre propriedades vantajosas quando administrado com um composto tendo o mesmo mecanismo de ação que D-serina. Tais agentes incluem aqueles indicados como sendo úteis em combinação com D-serina, incluindo, mas não limitado a, aqueles descritos nas Patentes U.S. Nos. 9.040.581 e 9.687.460.

[0271] Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um agente útil no tratamento de uma doença ou condição selecionada de epilepsia, encefalite por NMDAR, doença de Parkinson, déficit cognitivo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo leve, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esquizofrenia (incluindo sintomas positivos, cognitivos e/ou negativos de esquizofrenia, bem como esquizofrenia prodromal), transtorno bipolar, mania bipolar, depressão bipolar, depressão refratária a tratamento, déficits cognitivos em depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo maior com características mistas e déficits de cognição associados com doenças ou condições tal como doença de Huntington, declínio

cognitivo subjetivo, lesão cerebral traumática, Demência do Corpo de Lewy e similar.

[0272] Em certas modalidades, uma composição farmacêutica contendo um análogo deuterado de D-serina (ou outro composto descrito aqui) pode ser administrada a um paciente sofrendo de esquizofrenia junto com, ou sem sequência com, um agente terapêutico adicional conhecido na técnica para tratamento de esquizofrenia (por exemplo, olanzapina, clozapina, haloperidol e similar). Tais composições farmacêuticas estão incluídas na invenção. Em geral, o agente terapêutico antipsicótico é tipicamente administrado em uma dosagem de 0,25-5000 mg/dia (por exemplo, 5-1000 mg/dia). Antipsicóticos “típicos” são antipsicóticos convencionais tais como fenotiazina, butirofenonas, tioxantenos, dibenzoxazepinas, dihidroindolonas e difenilbutilpiperidinas. Antipsicóticos “atípicos” são uma geração mais nova de antipsicóticos que geralmente agem sobre o receptor de dopamina D<sub>2</sub> e serotonina 5HT<sub>2</sub> e têm níveis altos de eficácia e um perfil de efeito colateral de sintoma extrapiramidal benigno. Exemplos de antipsicóticos típicos incluem clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, trifluorperazina, tiotixeno, haloperidol, loxapina, molindona, acetofenazina, clorprotixeno, droperidol e pimozida. Exemplos de antipsicóticos atípicos incluem bolanserina, clozapina, risperidona, olanzapina, cariprazina, asenapina, lurasidona, brexpiprazol, lumateperona, aripiprazol, lauroxil aripiprazol, iloperidona, paliperidona, ziprasidona e quetiapina. Antipsicóticos depósitos podem ser também usados, por exemplo, decanoato de haloperidol, decanoato de flufenazina e enantato de flufenazina. Antipsicóticos adicionais incluem butaperazina, carfenazina, remoxiprida, piperacetazina e sulpirida.

[0273] Em certas modalidades, uma composição farmacêutica contendo um análogo deuterado de D-serina (ou outros compostos

descrito aqui) pode ser administrada a um paciente com sintomas de esquizofrenia junto com, ou em sequência com, um ou mais fármacos conhecidos na técnica para tratamento de esquizofrenia (incluindo agentes antipsicóticos, por exemplo, olanzapina, clozapina, haloperidol, quetiapina, risperidona, clorpromazina e similar). Em uma modalidade particular, a composição farmacêutica é para administração a um paciente com um diagnóstico DSM-V de esquizofrenia por pelo menos um ano. Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica é para administração a um paciente com uma classificação total PANSS de 70-110. Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica é para administração a um paciente satisfazendo os critérios de PANSS adicionais:

[0274] a. classificação PANSS de  $\leq 5$  de itens de escala positivos de desorganização conceitual e hostilidade

[0275] b. classificação PANSS  $\geq 4$  de pelo menos um dos itens que seguem:

[0276] i. Desilusões

[0277] ii. Alucinações

[0278] iii. Desconfiança/Perseguição

[0279] iv. Teor de pensamento incomum

[0280] Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica é para administração a um paciente com doença clinicamente estável, definida como nenhuma hospitalização e nenhuma mudança em medicações, por pelo menos 3 meses. Em uma modalidade adicional, o paciente está sendo atualmente tratado com um máximo de um antipsicótico atípico primário e um antipsicótico atípico de dose baixa (tal como Seroquel® de baixa dose para sono ou estabilizador de humor de dose baixa) onde a soma de antipsicóticos primários e secundários é  $\leq 6$  mg de equivalentes de risperidona ou 600 mg de equivalentes de clorpromazina, respectivamente, onde a dose das medicações

antipsicóticas permanece estável por 4 semanas. Em geral, o agente terapêutico antipsicótico é administrado tipicamente em uma dosagem de 0,25-5000 mg/d (por exemplo, 5-1000 mg/d)). Antipsicóticos “típicos” são antipsicóticos convencionais tais como fenotiazina, butirofenonas, tioxantenos, dibenzoxazepinas, di-hidroindóis e difenilbutilpiperidinas. Antipsicóticos “atípicos” são uma geração mais nova de antipsicóticos que geralmente agem sobre o receptor de dopamina D<sub>2</sub> e serotonina 5HT<sub>2</sub> e têm níveis altos de eficácia e um perfil de efeito colateral de sintoma extrapiramidal benigno. Exemplos de antipsicóticos típicos incluem clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, trifluorperazina, tiotixeno, haloperidol, loxapina, molindona, acetofenazina, clorprotixeno, droperidol e pimozida. Exemplos de antipsicóticos atípicos incluem bolanserina, clozapina, risperidona, olanzapina, cariprazina, asenapina, lurasidona, brexpiprazol, lumateperona, aripiprazol, lauroxil aripiprazol, iloperidona, paliperidona, ziprasidona e quetiapina. Antipsicóticos depósitos podem ser também usados, por exemplo, decanoato de haloperidol, decanoato de flufenazina e enantato de flufenazina. Antipsicóticos adicionais incluem butaperazina, carfenazina, remoxiprida, piperace-tazina e sulpirida.

[0281] Em uma outra modalidade, a invenção provê formas de dosagem separadas de um composto da presente invenção e um ou mais de qualquer um dos agentes terapêuticos adicionais descritos acima, em que o composto e agente terapêutico adicional são associados um com o outro. O termo “associado um com o outro” como aqui usado significa que as formas de dosagem separadas são empacotadas juntas ou de outro modo ligadas umas às outras de modo que é prontamente aparente que as formas de dosagem separadas são pretendidas ser vendidas e administradas juntas (dentro de menos do que 24 horas uma da outra, consecutivamente ou simultaneamente).

[0282] Nas composições farmacêuticas da invenção, o composto da

presente invenção está presente em uma quantidade eficaz. Como aqui usado, o termo “quantidade eficaz” se refere a uma quantidade que, quando administrada em um regime de dosagem apropriado, é suficiente para tratar o transtorno-alvo. Como acima descrito, o regime de dosagem pode incluir um ou mais agentes terapêuticos adicionais (por exemplo, onde o composto ou composição da invenção é usado em uma combinação (por exemplo, quando um composto ou composição da invenção é usado como uma terapia adjunta)).

[0283] O termo “indivíduo com necessidade do mesmo” se refere a um indivíduo tendo ou sendo diagnosticado com uma doença ou uma condição selecionada de epilepsia, encefalite por NMDAR, doença de Parkinson, déficit cognitivo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo leve, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esquizofrenia (incluindo sintomas positivos, cognitivos e/ou negativos de esquizofrenia, bem como esquizofrenia prodromal), transtorno bipolar, mania bipolar, depressão bipolar, depressão refratária a tratamento, déficits cognitivos em depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo maior com características mistas e déficits de cognição associados com doenças ou condições tal como doença de Huntington, declínio cognitivo subjetivo, lesão cerebral traumática, Demência do Corpo de Lewy e similar.

[0284] A inter-relação de dosagens para animais e humanos (com base em miligramas por metro quadrado de superfície corporal) é descrita em, por exemplo, Freireich e outros, *Cancer Chemother. Rep*, 1966, 50: 219. A área de superfície corporal pode ser determinada aproximadamente a partir da altura e peso do indivíduo. Vide, por exemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

[0285] Em certas modalidades, a composição farmacêutica

compreende uma quantidade eficaz do composto de Fórmula I ou II que está na faixa de 0,1 a 60 g. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 1 a 60 g/dia ou de a partir de 5 a 30 g/dia ou de a partir de 10 a 20 g/dia. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está em uma faixa de a partir de 100 mg a 1 g/dia. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 1 a 10 g/dia. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 1 a 8 g/dia.

[0286] Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de Composto 100 está na faixa de a partir de 1 g/dia a 10 g/dia ou na faixa de a partir de 1 g/dia a 5 g/dia ou na faixa de a partir de 2 g/dia a 4 g/dia. Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende 1 g de Composto 100, 2 g de Composto 100, 3 g de Composto 100, 5 g de Composto 100, 8 g de Composto 100 ou 10 g de Composto 100.

[0287] Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 30 miligramas por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/dia) a 900 mg/kg/dia ou de a partir de 60 mg/kg/dia a 300 mg/kg/dia ou de a partir de 150 mg/kg/dia a 300 mg/kg/dia. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 30 mg/kg/dia a 120 mg/kg/dia. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 10 mg/kg/dia a 150 mg/kg/dia ou 10 mg/kg/dia a 120 mg/kg/dia ou 10 mg/kg/dia a 90 mg/kg/dia.

[0288] Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula III, IV, V ou VI está na faixa de a partir de 1 a 60 g/dia ou de a partir de 5 a 30 g/dia ou de a partir de 10 a 20 g/dia.

[0289] Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um

composto de Fórmula III, IV, V ou VI está na faixa de a partir de 30 mg/kg/dia a 900 mg/kg/dia ou de a partir de 60 mg/kg/dia a 300 mg/kg/dia ou de a partir de 150 mg/kg/dia a 300 mg/kg/dia.

[0290] Doses eficazes também variarão, conforme reconhecido por aqueles versados na técnica, dependendo da doença tratada, da severidade da doença, da via de administração, do sexo, idade e condição de saúde geral do indivíduo, uso do excipiente, a possibilidade de couso com outros tratamentos terapêuticos tal como uso de outros agentes e o julgamento do médico que está realizando o tratamento. Por exemplo, orientação para seleção de uma dose eficaz pode ser determinada através de referência à informação de prescrição para o Composto 1.

[0291] Para composições farmacêuticas que compreendem um ou mais agentes terapêuticos adicionais, uma quantidade eficaz do agente terapêutico adicional é entre cerca de 20% e 100% da dosagem normalmente utilizada em um regime de monoterapia usando apenas esse agente. Preferivelmente, uma quantidade eficaz é entre cerca de 70% e 100% da dose monoterapêutica normal. As dosagens monoterapêuticas normais desses agentes terapêuticos adicionais são bem conhecidas na técnica. Vide, por exemplo, Wells e outros, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edição, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition*, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada uma das referências é aqui incorporada a título de referência em sua totalidade.

[0292] Alguns dos agentes terapêuticos adicionais referidos acima podem agir sinergisticamente com os compostos da presente invenção. Quando isso ocorre, permitirá que a dosagem eficaz do agente terapêutico adicional e/ou do composto da presente invenção seja reduzida daquela requerida em uma monoterapia. Isso tem a vantagem

de minimizar efeitos colaterais tóxicos de qualquer agente terapêutico adicional de um composto da presente invenção, melhorar sinergisticamente a eficácia, melhorar a facilidade de administração ou uso e/ou gasto geral reduzido de preparação ou formulação de composto.

### **Métodos de Tratamento**

[0293] Em um outro aspecto, a invenção provê um método de modulação da atividade de NMDAR em uma célula, compreendendo contato de uma célula com um ou mais presentes compostos de Fórmula I ou II ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a célula é contatada *in vitro*. Em algumas modalidades, a célula é contatada *in vivo*. Em algumas modalidades, a célula é contatada *ex vivo*.

[0294] Em um outro aspecto, a invenção provê um método de tratamento de uma doença ou condição que é tratada benéficamente por D-serina em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo a etapa de administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou II, de modo que a doença ou condição é tratada. Em um outro aspecto, a invenção provê um método de tratamento de uma doença ou condição que é tratada benéficamente por D-serina em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo a etapa de administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula Ia ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula Ia, de modo que a doença ou condição é tratada.

[0295] Tais doenças incluem, mas não estão limitadas a, epilepsia, encefalite por NMDAR, doença de Parkinson, déficit cognitivo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo leve, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington,

esquizofrenia (incluindo sintomas positivos, cognitivos e/ou negativos de esquizofrenia, bem como esquizofrenia prodromal), transtorno bipolar, mania bipolar, depressão bipolar, depressão refratária a tratamento, déficits cognitivos em depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo maior com características mistas e déficits de cognição associados com doenças ou condições tal como doença de Huntington, declínio cognitivo subjetivo, lesão cerebral traumática, Demência do Corpo de Lewy e similar. Doenças ou condições adicionais incluem transtorno do estresse pós-traumático (PTSD), ataxia e transtornos de deficiência de serina.

[0296] Em certas modalidades, o método da presente invenção é usado para tratar uma doença ou condição selecionada de epilepsia e encefalite por NMDAR em um indivíduo com necessidade do mesmo. O método compreendendo administrar ao indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou II ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou II, de modo que a doença ou condição é tratada.

[0297] A presente invenção também provê um método de tratamento de esquizofrenia (incluindo sintomas positivos, negativos e/ou cognitivos de esquizofrenia), o método compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica da presente invenção (por exemplo, um composto de Fórmula I ou II ou um composto de Fórmula Ia; ou uma composição farmacêutica compreendendo composto de Fórmula I ou II ou um composto de Fórmula Ia). Em certas modalidades, o método compreende ainda administrar um agente terapêutico antipsicótico ao indivíduo. Em certas modalidades, o método compreende ainda administrar um segundo agente terapêutico ao indivíduo, em que o segundo agente é um agente terapêutico

antipsicótico.

[0298] Em certas modalidades, sintoma(s) negativo(s) e/ou positivo(s) e/ou cognitivo(s) de esquizofrenia podem ser medidos antes e após tratamento do indivíduo ou paciente. Uma redução em tal sintoma(s) indica que a condição do paciente melhorou. Melhora nos sintomas de esquizofrenia pode ser avaliada usando as Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) ou Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (vide, por exemplo, Eresen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa e Kay e outros, 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261-276). Da mesma maneira, a melhora de outros transtornos neuropsiquiátricos em pacientes que foram tratados através dos métodos da invenção pode ser medida. Em certas modalidades, sintomas positivos de esquizofrenia são melhorados após tratamento, em relação a sintomas de pré-tratamento. Em certas modalidades, sintomas negativos de esquizofrenia são melhorados após tratamento, em relação a sintomas de pré-tratamento. Em certas modalidades, sintomas cognitivos de esquizofrenia são melhorados após tratamento, em relação a sintomas de pré-tratamento.

[0299] Em certas modalidades, o método de tratamento de esquizofrenia inclui administrar uma composição farmacêutica contendo um análogo deuterado de D-serina (ou outro composto descrito aqui) a um paciente sofrendo de esquizofrenia junto com, ou em sequência com, um fármaco conhecido na técnica para tratamento de esquizofrenia (incluindo agentes antipsicóticos, por exemplo, olanzapina, clozapina, haloperidol e similar). Em algumas modalidades, o paciente sofrendo de esquizofrenia é estável sob terapia antipsicótica, isto é, uma terapia antipsicótica existente, antes do tratamento como aqui descrito (por exemplo, um Composto de Fórmula I ou II é usado como terapia adjunta, em conjunto com um agente terapêutico

antipsicótico adicional). Em geral, o agente terapêutico antipsicótico é tipicamente administrado em uma dosagem de 0,25-5000 mg/dia (por exemplo, 5-1000 mg/dia)). Antipsicóticos “típicos” são antipsicóticos convencionais tais como fenotiazina, butirofenonas, tioxan-tenos, dibenzoxazepinas, di-hidroindolonas e difenilbutilpiperidinas. Antipsicóticos “atípicos” são uma geração mais nova de antipsicóticos que geralmente agem sobre o receptor de dopamina D<sub>2</sub> e serotonina 5HT<sub>2</sub> e têm níveis altos de eficácia e um perfil de efeito colateral de sintoma extrapira-midal benigno. Exemplos de antipsicóticos típicos incluem clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, trifluorperazina, tiotixeno, haloperidol, loxapina, molindona, acetofenazina, clorprotixeno, droperidol e pimozida. Exemplos de antipsicóticos atípicos incluem bolanserina, clozapina, risperidona, olanzapina, cariprazina, asenapina, lurasidona, brexpiprazol, lumateperona, aripiprazol, lauroxil aripiprazol, iloperidona, pa-liperidona, ziprasidona e quetiapina. Antipsicóticos depósitos podem ser também usados, por exemplo, decanoato de haloperidol, decanoato de flufenazina e enantato de flufenazina. Antipsicóticos adicionais incluem buta-perazina, carfenazina, remoxiprida, piperacetazina e sulpirida.

[0300] Em certas modalidades, o método de tratamento de esquizofrenia inclui administrar uma composição farmacêutica contendo um análogo deuterado de D-serina (ou outro composto descrito aqui) a um paciente com sintomas de esquizofrenia junto com, ou em sequência com, um ou mais fármacos conhecidos na técnica para tratamento de esquizofrenia (incluindo agentes antipsicóticos, por exemplo, olanzapina, clozapina, haloperidol, quetiapina, risperidona, clorpromazina e similar). Em uma modalidade particular, a composição farmacêutica é para administração a um paciente com um diagnóstico DSM-V de esquizofrenia por pelo menos um ano. Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica é para administração a um

paciente com uma classificação total PANSS de 70-110. Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica é para administração a um paciente satisfazendo os critérios de PANSS adicionais:

[0301] a. classificação PANSS de  $\leq 5$  de itens de escala positivos de desorganização conceitual e hostilidade

[0302] b. classificação PANSS  $\geq 4$  de pelo menos um dos itens que seguem:

[0303] i. Desilusões

[0304] ii. Alucinações

[0305] iii. Desconfiança/Perseguição

[0306] iv. Teor de pensamento incomum

[0307] Em uma modalidade adicional, a composição farmacêutica é para administração a um paciente com doença clinicamente estável, definida como nenhuma hospitalização e nenhuma mudança em medicações, por pelo menos 3 meses. Em uma modalidade adicional, o paciente está sendo atualmente tratado com um máximo de um antipsicótico atípico primário e um antipsicótico atípico de dose baixa (tal como Seroquel<sup>®</sup> de baixa dose para sono ou estabilizador de humor de dose baixa) onde a soma de antipsicóticos primários e secundários é  $\leq 6$  mg de equivalentes de risperidona ou 600 mg de equivalentes de clorpromazina, respectivamente, onde a dose das medicações antipsicóticas permanece estável por 4 semanas. Em geral, o agente terapêutico antipsicótico é administrado tipicamente em uma dosagem de 0,25-5000 mg/d (por exemplo, 5-1000 mg/d). Antipsicóticos “típicos” são antipsicóticos convencionais tais como fenotiazina, butirofenonas, tioxantenos, dibenzoxazepinas, di-hidroindóis e difenilbutilpiperidinas. Antipsicóticos “atípicos” são uma geração mais nova de antipsicóticos que geralmente agem sobre o receptor de dopamina D<sub>2</sub> e serotonina 5HT<sub>2</sub> e têm níveis altos de eficácia e um perfil de efeito colateral de sintoma extrapiramidal benigno. Exemplos de antipsicóticos típicos

incluem clorpromazina, tioridazina, meso-ridazina, flufenazina, perfenazina, trifluorperazina, tiotixeno, haloperidol, loxapina, molindona, acetofenazina, clorprotixeno, droperidol e pimozida. Exemplos de antipsicóticos atípicos incluem bolanserina, clozapina, risperi-dona, olanzapina, cariprazina, asenapina, lurasidona, brexpiprazol, lumateperona, aripiprazol, lauroxil aripiprazol, iloperidona, paliperidona, ziprasido-na e quetiapina. Antipsicóticos depósitos podem ser também usados, por exemplo, decanoato de haloperidol, decanoato de flufenazina e enantato de flufenazina. Antipsicóticos adicionais incluem butaperazina, carfenazina, remoxiprida, piperace-tazina e sulpirida.

[0308] Em certas modalidades, o grau ou extensão de nefrotoxicidade no indivíduo é reduzido comparado com tratamento com uma quantidade equivalente de D-serina (por exemplo, uma quantidade equivalente molar de D-serina). Nefrotoxicidade pode ser monitorada através da medição dos níveis de marcadores tais como níveis de creatinina no soro ou nitrogênio ureia no sangue (BUN). Uma faixa de cerca de 7 a 20 mg/dL (2,5 a 7,1 mmol/L) é considerada normal para BUN. Uma faixa de aproximadamente 0,6 a 1,2 miligrama (mg) por decilitro (dL) em homens adultos e 0,5 a 1,1 miligramas por decilitro em mulheres adultas é considerada normal para creatinina no soro. Em certas modalidades, o nível de creatinina no soro e/ou de BUN é mantido em uma faixa normal durante e após tratamento.

[0309] Em certas modalidades, um método de tratamento de esquizofrenia compreende administrar ao indivíduo com necessidade do mesmo uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula II, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmacêuticamente aceitável, em que a quantidade do composto de Fórmula I ou II administrado por dia está na faixa de 10 mg/kg a 120 mg/kg (isto é, 10 mg por quilograma de peso corporal do indivíduo a 120 por quilograma de peso corporal do

indivíduo), e em que o nível de creatinina no soro ou o nível de BUN (ou ambos) do indivíduo é mantido na faixa normal (como acima descrito).

[0310] Em certas modalidades, o composto de Fórmula I ou II ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou II é administrado uma vez por dia. Em certas modalidades, o Composto 100 ou uma composição farmacêutica compreendendo Composto 100 é administrado uma vez por dia. Em outras modalidades, o composto de Fórmula I ou II ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou II é administrado duas vezes por dia. Em certas modalidades, o Composto 100 ou uma composição farmacêutica compreendendo Composto 100 é administrado duas vezes por dia. Em ainda outras modalidades, o composto de Fórmula I ou II ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou II é administrado três vezes por dia. Em certas modalidades, o composto 100 ou uma composição farmacêutica compreendendo Composto 100 é administrado três vezes por dia. Em ainda outras modalidades, o composto de Fórmula I ou II ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou II é administrado quatro vezes por dia. Em certas modalidades, Composto 100 ou uma composição farmacêutica compreendendo Composto 100 é administrado quatro vezes por dia.

[0311] Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 1 a 60 g/dia ou de a partir de 5 a 30 g/dia ou de a partir de 10 a 20 g/dia. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 100 mg a 1 g/dia. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 1 a 10 g/dia.

[0312] Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um

composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 30 mg/kg/dia a 900 mg/kg/dia ou de a partir de 60 mg/kg/dia a 300 mg/kg/dia ou de a partir de 150 mg/kg/dia a 300 mg/kg/dia. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou Fórmula II está na faixa de a partir de 10 mg/kg/dia a 150 mg/kg/dia ou 10 mg/kg/dia a 120 mg/kg/dia ou 10 mg/kg/dia a 90 mg/kg/dia.

[0313] Identificação de um indivíduo com necessidade de tal tratamento pode ser no julgamento de um indivíduo ou um profissional de cuidado de saúde e pode ser subjetivo (por exemplo, opinião) ou objetivo (por exemplo, mensurável por um teste ou método de diagnóstico).

[0314] Em uma outra modalidade, qualquer um dos métodos acima de tratamento compreende a etapa adicional de coadministração ao indivíduo com necessidade do mesmo de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. A escolha de agente terapêutico adicional pode ser feita a partir de qualquer agente terapêutico adicional conhecido ser útil para coadministração com um coagonista do NMDAR. A escolha de agente terapêutico adicional é também dependente da doença ou condição particular a ser tratada. Exemplos de agentes terapêuticos adicionais que podem ser empregados nos métodos da presente invenção são aqueles mostrados acima para uso em composições de combinação compreendendo um composto da presente invenção e um agente terapêutico adicional.

[0315] Em certas modalidades, as terapias de combinação da presente invenção incluem coadministração de um composto de Fórmula I ou II e um ou mais agentes terapêuticos adicionais selecionados de um composto de Fórmula III, IV, V e VI a um indivíduo com necessidade do mesmo para tratamento de qualquer uma das doenças ou condições descritas aqui. Em uma modalidade particular, o

método compreende administrar em combinação uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I e sarcosina. Em uma modalidade adicional, o método compreende administrar em combinação uma quantidade eficaz de Composto 100 e sarcosina. Em uma modalidade adicional, o método compreende administrar em combinação uma quantidade eficaz de Composto 103 e sarcosina.

[0316] Em certas modalidades, o método compreende ainda administrar um agente terapêutico antipsicótico ao indivíduo.

[0317] Em certas modalidades, as terapias de combinação da presente invenção incluem coadministração de um composto de Fórmula I ou II a um paciente sofrendo de esquizofrenia que está estável sob terapia antipsicótica. Em uma modalidade particular, o método compreende administrar em combinação uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou II e um agente antipsicótico “típico”. Em uma outra modalidade particular, o método compreende administrar em combinação uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou II e um agente antipsicótico “atípico”. Em uma modalidade adicional, o método compreende administrar em combinação uma quantidade eficaz de Composto 100 e um agente antipsicótico. Em uma modalidade adicional, o método compreende administrar em combinação uma quantidade eficaz de Composto 103 e um agente antipsicótico.

[0318] O termo “coadministrado” ou “administração em combinação” como aqui usado significa que o agente terapêutico adicional pode ser administrado junto com um composto da presente invenção como parte de uma forma de dosagem única (tal como uma composição da presente invenção compreendendo um composto da invenção e um agente terapêutico adicional como acima descrito) ou como formas de dosagem múltiplas, separadas. Alternativamente, o agente adicional pode ser administrado antes da, consecutivamente com ou seguindo a administração de um composto da presente invenção. Em tal tratamento

de terapia de combinação, ambos compostos da presente invenção e o(s) agente(s) terapêutico(s) adicional(ais) é/são administrados através de métodos convencionais. A administração de uma composição da presente invenção, compreendendo ambos um composto da invenção e um agente terapêutico adicional, a um indivíduo não precluem a administração separada desse mesmo agente terapêutico, qualquer outro agente terapêutico adicional ou qualquer composto da presente invenção ao dito indivíduo em um outro momento durante o curso do tratamento.

[0319] Quantidades eficazes desses agentes terapêuticos adicionais são bem conhecidas daqueles de habilidade na técnica e orientação para dosagem pode ser encontrada em patentes e pedidos de patente publicados referidos aqui, bem como em Wells e outros, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edição, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) e outros textos médicos. No entanto, está dentro da habilidade de um versado determinar a faixa de quantidade eficaz ótima do agente terapêutico adicional.

[0320] Em certas modalidades de qualquer um dos métodos acima, administração de um composto da presente invenção (por exemplo, Composto 100) resulta em nefrotoxicidade reduzida comparado com a administração de uma dose equivalente de D-Serina (não deuterada).

[0321] Em uma modalidade da invenção, onde um agente terapêutico adicional é administrado a um indivíduo, a quantidade eficaz do composto da presente invenção é menos do que sua quantidade eficaz seria onde o agente terapêutico adicional não é administrado. Em uma outra modalidade, a quantidade eficaz do agente terapêutico adicional é menos do que sua quantidade eficaz seria onde o composto da presente invenção não é administrado. Dessa maneira, efeitos

colaterais indesejados associados com doses altas de qualquer agente podem ser minimizados. Outras vantagens potenciais (incluindo, sem limitação, regimes de dosagem aperfeiçoados e/ou custo de fármaco reduzido) serão aparentes àqueles versados na técnica.

[0322] Em ainda um outro aspecto, a invenção provê o uso de um composto de Fórmula I ou Fórmula II sozinho ou junto com um ou mais dos agentes terapêuticos adicionais descritos acima na fabricação de um medicamento, ou como uma composição única ou como formas de dosagem separadas, para tratamento em um indivíduo de uma doença, transtorno ou sintoma mostrado acima. Um outro aspecto da invenção é um composto de Fórmula I ou Fórmula II para uso no tratamento em um indivíduo de uma doença, transtorno ou sintoma do mesmo delineado aqui.

#### **Exemplo 1. Avaliação do Perfil Farmacocinético de uma D-D-Serina (Composto 100)**

[0323] Avaliação do Perfil Farmacocinético do Composto 100 em Ratos Sprague-Dawley Machos: as concentrações de Composto 100 no hipocampo, córtex e plasma (92% de D através de espectrometria de massa) foram investigadas em ratos Sprague-Dawley. Os ratos foram administrados como uma dose distinta de 30 mg/kg PO de Composto 100 em 0,5% de metilcelulose em água, no estado em jejum. O hipocampo, córtex e plasma foram coletados em 1 hora e 6 horas e analisados quanto à concentração de Composto 100. As concentrações médias no plasma, hipocampo e córtex em 1 hora e 6 horas pós-dose são mostradas na Tabela 1 e na Figura 1. As concentrações médias no plasma, hipocampo e córtex em 1 hora foram 19200 ng/mL, 674 ng/g e 754 ng/g, respectivamente. As concentrações médias no plasma, hipocampo e córtex em 6 horas foram 1780 ng/mL, 1385 ng/h e 936 ng/g, respectivamente. Concentrações similares de Composto 100 foram vistas no hipocampo e córtex em 1 hora e 6 horas. Concentrações

de Composto 100 em plasma, hipocampo e córtex estavam dentro de 2 vezes uma da outra em 6 horas.

Tabela 1. Concentração Média no Plasma, Hipocampo e Córtex em 1 h e 6 h e (CV%) para Composto 100 em Ratos Sprague-Dawley, Machos, Seguindo Administração PO de uma Dose Distinta de 30 mg/kg

Composto	Dose (mg/kg)	Plasma (mg/mL)		Hipocampo (ng/g)		Córtex (ng/g)	
		1 hr	6 hr	1 hr	6 hr	1 hr	6 hr
Composto 100	30	19200 (2,2%)	1780 (20,7%)	674	1385 (0,5%)	754 (7,9%)	936 (3,6%)

### **Exemplo 2. Avaliação de Farmacocinética e Nefrotoxicidade de D-Serina Não deuterada:**

[0324] A nefrotoxicidade de D-serina não deuterada foi investigada em Ratos Sprague-Dawley Machos. Os ratos foram administrados com uma dose distinta de dose PO de 300 mg/kg de D-serina não deuterada em metilcelulose 0,5% em água, no estado em jejum. O hipocampo, córtex e plasma foram coletados e analisados. Mais sangue foi coletado e foi analisado quanto ao perfil químico clínico integral. O nível endógeno médio de D-serina não deuterada foi 155 ng/mL em plasma de rato, 8970 ng/g em córtex de rato e 13450 ng/g em hipocampo de rato do grupo controle. O nível endógeno de D-serina não deuterada foi apenas subtraído da concentração de plasma repórter. Os parâmetros farmacocinéticos (PK) no plasma para D-serina não deuterada são mostrados na Tabela 2. As concentrações no hipocampo, córtex e plasma em 8 h para a D-serina não deuterada são mostradas na Tabela 3 e Figura 2. As  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  para D-serina não deuterada foram 0,5 h, 3,63 h, 268000 ng/mL e 500000 hr\*ng/mL; respectivamente. As concentrações médias no plasma, hipocampo e córtex em 8 horas foram 11250 ng/mL, 17725 ng/g e 11875 ng/g, respectivamente. Concentrações de D-serina não deuterada em plasma, hipocampo e

córtex estavam dentro de 2 vezes uma da outra em 8 horas. Nefrotoxicidade da D-serina não deuterada em 300 mg/kg em Ratos Sprague-Dawley Machos foi avaliada. Níveis de nitrogênio ureia e creatinina no sangue foram elevados. Níveis elevados de nitrogênio ureia e creatinina são sugestivos de nefrotoxicidade. A presença de glicose foi observada na urina.

Tabela 2. Parâmetros Farmacocinéticos Médios no Plasma (CV%) para D-serina não deuterada em Ratos Sprague-Dawley Machos Seguindo Administração PO de uma Dose Distinta de 300 mg/kg

Composto	Dose (mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)
D-Serina não deuterada	300	3,63 (19,6%)	0,5	268000 (26,3%)	500000 (10,9%)

Tabela 3. Concentração Média no Plasma, Hipocampo e Córtex em 8 h e (CV%) para D-Serina Não deuterada em Ratos Sprague-Dawley Machos Seguindo Administração PO de uma Dose Distinta de 300 mg/kg

Composto	Via	Dose (mg/kg)	Plasma (ng/mL)	Hipocampo (ng/g)	Córtex (ng/g)
			8 hr	8 hr	8 hr
D-Serina não deuterada	PO	300	11250 (23,3%)	17725 (31,8%)	11875 (11,5%)

### **Exemplo 3. Avaliação de Perfil Farmacocinético e Nefrotoxicidade do Composto 100 e D-Serina Não deuterada**

[0325] O perfil farmacocinético do Composto 100 foi investigado em ratos Sprague-Dawley machos comparado com aquele de D-serina não deuterada. Os ratos foram administrados com doses distintas PO de 150 mg/kg de Composto 100 (92% de D através de espectrometria de massa) em metilcelulose 0,5% em água e D-serina não deuterada, no

estado em jejum. Plasma foi coletado e analisado quanto ao Composto 100 e D-Serina não deuterada. Mais sangue foi coletado e analisado quanto ao perfil de química clínica integral. Os parâmetros de PK para o Composto 100 e D-serina não deuterada são mostrados na Tabela 4. As concentrações no hipocampo, córtex e plasma em 4 h, 8 h e 24 h para Composto 100 são mostradas na Tabela 5 e Figura 3. Dados de patologia clínica são mostrados nas Figuras 4, 5, e 6.

[0326] Em ratos administrados com uma dose PO distinta de 150 mg/kg única de cada composto, o  $T_{max}$  para Composto 100 era 2 vezes maior do que aquele da D-serina não deuterada. A  $C_{max}$  e a  $AUC_{inf}$  para o Composto 100 foram similares para a D-serina não deuterada. O  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  para D-serina não deuterada foram 0,333 h, 18000 ng/mL e 349000 hr\*ng/mL; respectivamente. O  $T_{max}$ ,  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  para o Composto 100 foram 0.667 hr, 186000 ng/mL e 383000 hr\*ng/mL, respectivamente. As concentrações médias no plasma, hipocampo e córtex em 4 h foram 23283 ng/mL, 6155 ng/g e 5070 ng/g, respectivamente. As concentrações médias no plasma, hipocampo e córtex em 8 h foram 2038 ng/mL, 4335 ng/g e 4035 ng/g, respectivamente. As concentrações médias no plasma, hipocampo e córtex em 24 h foram 711 ng/mL, 4200 ng/g e 2420 ng/g, respectivamente. As concentrações de Composto 100 em plasma e córtex diminuíram dentro de 24 h; no entanto, a concentração de Composto 100 no hipocampo permaneceu uniforme em 24 h.

[0327] As nefrotoxicidades do Composto 100 e D-serina não deuterada foram avaliadas em Ratos Sprague-Dawley machos. Os ratos receberam 150 mg/kg ou de Composto 100 ou D-serina não deuterada (administração PO). Níveis elevados de nitrogênio ureia no sangue (BUN) foram vistos na D-serina não deuterada em amostras de soro de 8 h e 24 h. Níveis elevados de creatinina e Gama glutamil transferase (GGT) foram vistos na D-serina não deuterada em amostras

de soro de 24 h. Níveis elevados de nitrogênio ureia no sangue, creatinina e GGT são sugestivos de nefrotoxicidade. Em contraste, com o Composto 100, níveis de nitrogênio ureia, creatinina e nível de GGT em 4, 8 e 24 horas foram similares em comparação com valores controle e valores de referência providos pelo Charles River Laboratory. Enquanto D-serina não deuterada causou um aumento em níveis de biomarcadores de nefrotoxicidade, administração de Composto 100 não aumentou os níveis de biomarcadores de nefrotoxicidade.

Tabela 4. Parâmetros Farmacocinéticos Médios no Plasma (CV%) para D-serina não deuterada e Composto 100 em Ratos Sprague-Dawley Machos Seguindo Administração PO de uma Dose Distinta de 150 mg/kg

Composto	Dose (mg/kg)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (hr*ng/mL)
D-Serina não deuterada	150	0,333 (38,7%)	180000 (20,09%)	349000 (29,4%)
Composto 100	150	0,667 (38,7%) 2,0X	186000 (24,7%)	383000 (10,5%)

Tabela 5. Concentração Média no Plasma, Hipocampo e Córtex em 4 h, 8 h, 24 h e CV% para Composto 100 em Ratos Sprague-Dawley Machos Seguindo Administração PO de uma Dose Distinta de 150 mg/kg

Composto	Via	Dose (mg/kg)	Tempo	Plasma (ng/mL)	Hipocampo (ng/g)	Córtex (ng/g)
Composto 100	PO	150	4 hr	23283 (24,1%)	6155 (32,5%)	5070 (9,5%)
			8 hr	2038 (105%)	4335 (8%)	4035 (15,6)
			24 hr	711 (8,9%)	4220 (18,5%)	2420 (1,8%)

[0328] Experimentos adicionais foram realizados para comparar a nefrotoxicidade do Composto 100 (Composto 100) e D-serina não

deuterada em doses de 150 mg/kg a 750 mg/kg. Os resultados são mostrados nas Figuras 7-10. Pode ser visto a partir das Figuras 7-10 que mudanças mínimas em BUN ou creatinina foram observadas em animais dosados com Composto 100, enquanto animais recebendo doses comparáveis de D-serina não deuterada mostraram níveis cada vez mais elevados de BUN e creatinina. Durante a escalada da dose, a exposição conforme medido através de AUC e  $C_{max}$  foram maiores para Composto 100, ainda os sinais grosseiros de nefrotoxicidade foram apenas observados em ratos recebendo D-serina não deuterada (não Composto 100).

#### **Exemplo 4. Avaliação da Farmacocinética e resposta à dose de Nefrotoxicidade para D-Serina não deuterada em Ratos Sprague-Dawley Machos**

[0329] O perfil farmacocinético de D-serina não deuterada foi investigado em ratos Sprague-Dawley machos. Os ratos foram administrados com uma dose PO distinta de 30, 75, 100, 150 e 300 mg/kg de D-serina não deuterada em metilcelulose 0,5% em água, no estado em jejum. Plasma foi coletado e analisado quanto à D-serina não deuterada. Mais sangue foi coletado e analisado quanto ao perfil de química clínica. Os parâmetros de PK para a D-Serina não deuterada são mostrados na Tabela 6. Dados de patologia clínica são mostrados nas Figuras 11, 12 e 13.

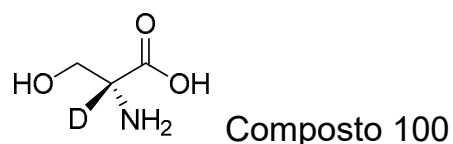
[0330] Em ratos administrados com uma dose PO distinta única de 30, 75, 100, 150 e 300 mg/kg de D-serina não deuterada, o  $T_{max}$  foi de 0,3 a 0,5 para todas as doses. Aumento em exposição em termos de  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$  foi visto nas doses aumentadas de 30 a 300 mg/kg. A  $C_{max}$  para 30, 75, 100, 150 e 300 mg/kg são 24300, 54300, 96100, 180000 e 216000 ng/mL, respectivamente. A  $AUC_{inf}$  para 30, 75, 100, 150 e 300 mg/kg são 50600, 148000, 246000, 349000 e 911000 ng\*hr/mL; respectivamente.

[0331] A resposta à dose de nefrotoxicidade de D-serina não deuterada foi avaliada em Ratos Sprague-Dawley machos em PO de 30, 75, 100, 150 e 300 mg/kg. Níveis elevados de nitrogênio ureia, creatina e gama glutamil transferase (GGT) (que são marcadores indicativos de nefrotoxicidade) foram vistos nas amostras de 24 h nas doses de 150 e 300 mg/kg comparado com valores de controle e valores de referência providos pelo Charles River Laboratory.

Tabela 6. Parâmetros Farmacocinéticos Médios no Plasma (CV%) para D-serina não deuterada em Ratos Sprague-Dawley Machos Seguindo Administração PO de uma Dose Distinta de 30, 75, 100, 150 e 300 mg/kg

Composto	Dose (mg/kg)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng*h/mL)
D-Serina não deuterada	30	0,5	24300 (10%)	50600 (9,9%)
D-Serina não deuterada	75 2,5X	0,5	54300 (13,2%) 2,2X	148000 (14,3%) 2,9X
D-Serina não deuterada	100 3,3X	0,5	96100 (40,4%) 4,0X	246000 (29,4%) 4,9X
D-Serina não deuterada	150 5X	0,3 (38,7%)	18000 (20,9%) 7,4X	349000 (29,4%) 6,9X
D-Serina não deuterada	300 10X	0,5	261000 (32,3%) 10,7X	911000 (6,9%) 18X

### Exemplo 5. Avaliação de Farmacocinética de D-Serina Deuterada e Não deuterada em Ratos Sprague-Dawley Machos



[0332] D-Serina não deuterada e D-serina deuterada (Composto 100) foram administradas a ratos Sprague-Dawley machos (intravenoso (IV), 5 mg/kg em solução salina tamponada com fosfato (PBS); e oralmente (PO), 10 mg/kg, metilcelulose 0,5% em água). Três ratos

foram usados para cada grupo. Sangue foi coletado nos pontos de tempo que seguem: para dosagem IV: pré-dose, 0,05, 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 12 horas pós-dose; para dosagem PO: pré-dose, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 12 horas pós-dose PO. Urina foi coletada na pré-dose (mínimo 12 horas), 0-6, 6-12 e 12-24 horas. Amostras de plasma foram analisadas e quantificadas para composto dosado LC-MS/MS.

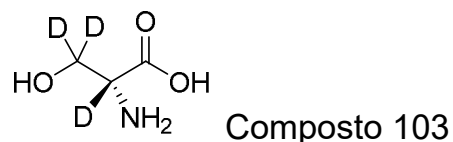
[0333] Os resultados são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7.

Composto	Via	Dose (mg/kg)	Formulação	T <sub>1/2</sub> (hr)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng*h/mL)
D-serina não deuterada	PO	10	Metilcelulose 0,5%	1,77	0,417	8780	13200
Composto 100	PO	10	Metilcelulose 0,5%	2,66	0,417	11400	21500

[0334] Foi constatado que D-serina deuterada (Composto 100) tinha uma meia-vida (T<sub>1/2</sub>) cerca de 1,5 vez maior do que a D-serina não deuterada; os compostos deuterados e não deuterados tinham uma T<sub>max</sub> similar. D-Serina deuterada (Composto 100) tinha uma C<sub>max</sub> cerca de 1,3 maior do que para a D-serina não deuterada e uma AUC<sub>inf</sub> cerca de 1,6 vez maior do que para a D-serina não deuterada.

[0335] Em um experimento separado, D-serina não deuterada e dois análogos de D-serina deuterada (Composto 100 e Composto 103 (D 96%)) foram administrados a ratos Sprague-Dawley machos.



[0336] Os resultados mostraram que o Composto 100 e o Composto 103 tinham parâmetros de PK similares.

### Exemplo 6. Formulação Exemplar de uma D-D-Serina

[0337] Uma formulação de comprimido liberável modificada de uma

D-D-serina é preparada usando os materiais mostrados na tabela abaixo:

Resistência do Comprimento: 500 mg de D-D-serina (por exemplo, Composto 100)

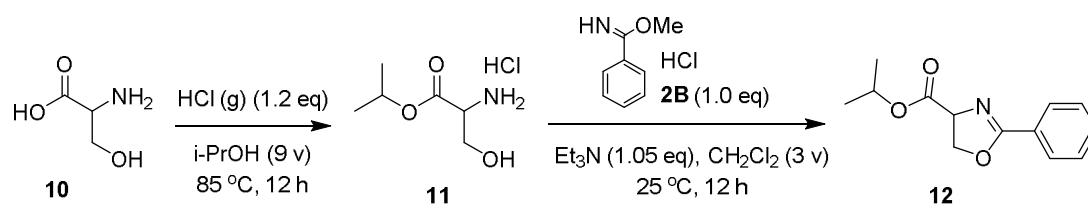
Peso Total do Comprimido: 855 mg

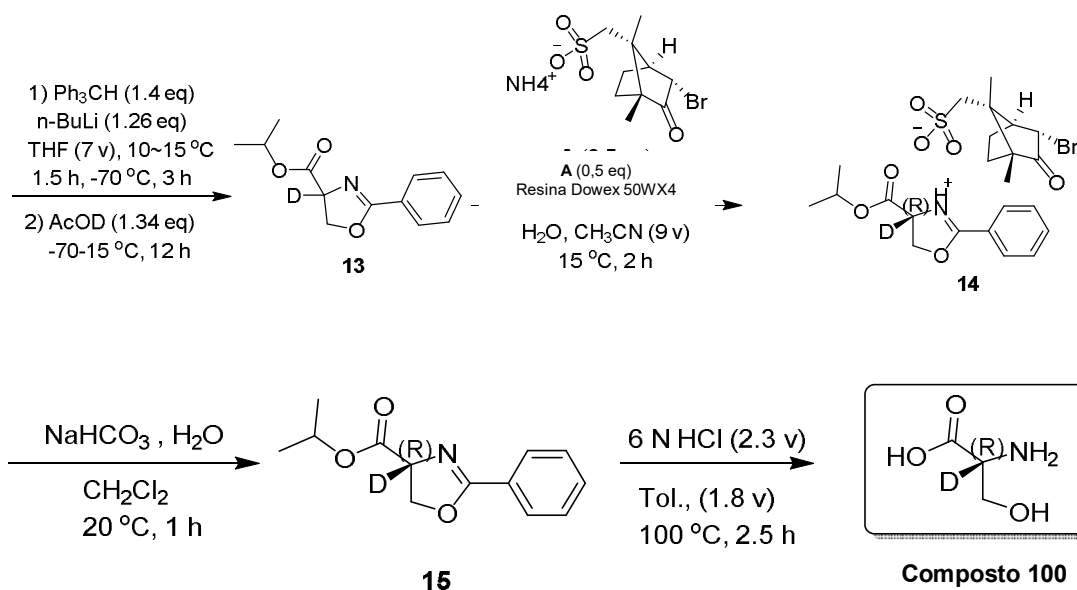
Material	Nome Genérico	% em peso	Quantidade por comprimido
D-D-Serina	N/A	58,5	500,0
Methocel K100M	Hipromelose	30,0	256,5
Vivapur 101	Celulose microcristalina	10,0	85,7
Aerosil 200	Dióxido de silício coloidal	0,5	4,3
Estearato de magnésio	N/A	1,0	8,6
Total		100	855

### Exemplo 7. Ácido (2R)-2-Amino-2-Deutero-3-Hidróxi-Propanoico

[0338] A síntese detalhada de ácido 2-amino-2-deutero-3-hidróxi-propanoico racêmico seguido por resolução para obter ácido (2R)-2-amino-2-deutero-3-hidróxi-propanoico (Composto 100) em e.e. (excesso enantiomérico) alto e com % de D alta é mostrada no Esquema 2 abaixo.

### Esquema 2



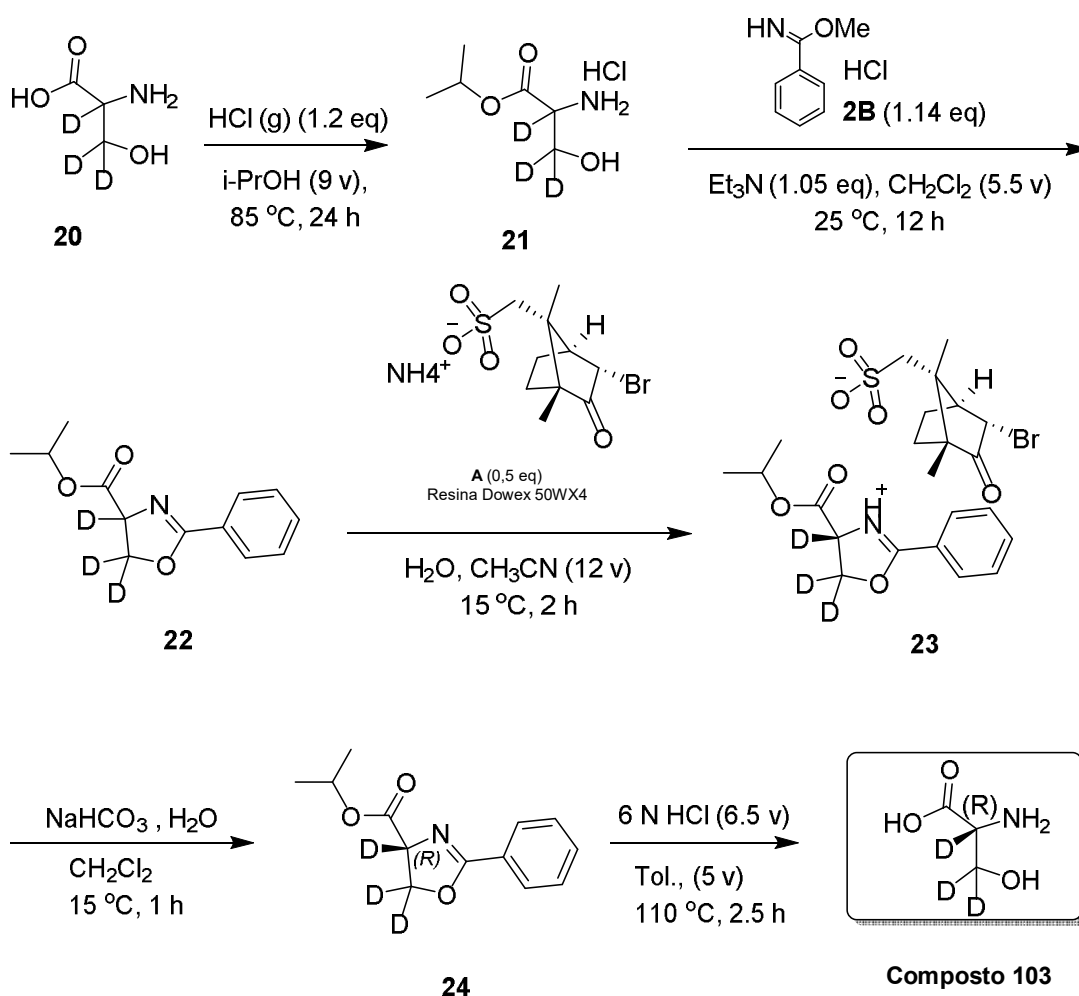


[0339] Como mostrado no Esquema 3, o Composto 100 foi preparado a partir de D,L-serina não deuterada. RMN de próton e dados espectrais de massa eram consistentes com a estrutura mostrada acima para o Composto 100: **MS** (M+H): 107,2; **MS** (M-H): 105,2;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,90 (dd,  $J_1=12,4$  Hz,  $J_2=19,2$  Hz, 2H). Incorporação de deutério foi determinada através de RMN de próton ser aproximadamente 96%. Análise SFC (cromatografia de fluido supercrítico) do derivado benziloxicarbonilamino do Composto 100 não revelou nenhum traço do enantiômero S.

### Exemplo 8. Ácido (2R)-2-Amino-2,3,3-Trideutero-3-Hidróxi-Propanoico

[0340] Os detalhes da resolução de ácido 2-amino-2,3,3-trideutero-3-hidróxi-propanoico racêmico comercialmente disponível para obter ácido (2R)-2-amino-2,3,3-tri-deutero-3-hidróxi-propanoico (Composto 103) em e.e. alto e com % de D alta são mostrados no Esquema 3 abaixo.

### Esquema 3



[0341] Como mostrado no Esquema 3, o Composto 103 foi obtido através de resolução de ácido 2-amino-2,3,3-trideutero-3-hidróxi-propanoico racêmico comercialmente disponível. RMN de próton e dados espectrais de massa eram consistentes com a estrutura mostrada acima para o Composto 103: MS (M+H): 109,2;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): incorporação de deutério foi determinada através de RMN de próton de um precursor e um derivado ser aproximadamente 96% na posição metilenila; incorporação de deutério na posição metilenila é aproximadamente 98% (com base na pureza declarada de um precursor). Análise SFC (cromatografia de fluido supercrítico) do derivado benziloxycarbonilamino de Composto 103 não revelou nenhum traço do enantiômero S.

### Exemplo 9. Avaliação da Farmacologia do Composto 100 e D-

### **Serina Não deuterada em um Sistema Patch Clamp Automático (ScreenPatch®)**

[0342] A ativação dos receptores de NMDA pelo Composto 100 e por D-serina foi avaliada em um sistema de *patch clamp* automático (ScreenPatch®) usando células HEK293 expressando subunidades de NMDAR de humano GluN1 e GluN2A.

[0343] As células foram tratadas com concentrações crescentes de Composto 100 ou D-serina (0,003 a 10 µM). Corrente de pico e corrente de estado estável foram medidas. A atividade no receptor de NMDA era indistinguível para os dois compostos. A ligação e ativação de receptores por D-serina e Composto 100 eram similares em todos os casos onde medido. Comparado com o composto não deuterado, o Composto 100 demonstrou afinidade de ligação *in vitro* quase idêntica para o sítio modulador de glicina de NMDAR. Para a afinidade de ligação de Composto 100 com o sítio de glicina de receptor de NMDA de membranas corticais cerebrais de rato, a  $K_i$  média para Composto 100 foi 0,91 µM enquanto a  $K_i$  média para D-serina foi 0,95 µM.

[0344] Um gráfico representativo é mostrado na Figura 14.

### **Exemplo 10. Avaliação da Distribuição Cerebral de Composto 100 em Ratos Sprague-Dawley após Administração PO**

[0345] O perfil de distribuição de Composto 100 foi investigado em ratos Sprague-Dawley. Os ratos (4) foram administrados em uma dose única de Composto 100 (PO oral) a 100 mg/kg. Em 24 horas após dosagem, tecidos de cérebro perfundido e plasma foram coletados e analisados através de LC-MS. A concentração de Composto 100 no córtex (local do alvo de interesse) foi verificada ser maior do que em plasma ou outros locais do cérebro.

[0346] As concentrações no plasma, córtex, tronco cerebral e cerebelo 24 h para o Composto 100 são mostradas na Figura 15.

[0347] As concentrações médias em 24 h em plasma, córtex, tronco

cerebral e cerebelo foram 880 ng/mL, 4660 ng/g, 721 ng/g e 290 ng/g, respectivamente.

**Exemplo 11. Avaliação da Concentração de Composto 100 no Córtex versus Plasma de Ratos Sprague-Dawley após 4 Dias de Administração PO**

[0348] Três grupos cada de 4 ratos Sprague-Dawley machos foram administrados com uma dose única por dia de Composto 100 ((PO) oral) a 100 mg/kg por um total de 4 dias. Depois de 4 dias, tecidos de cérebro perfundido e plasma foram coletados e analisados através de LC-MS em 24 horas (grupo 1), 72 horas (grupo 2) e 120 horas (grupo 3) após dosagem.

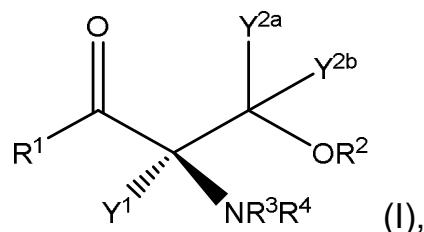
[0349] A concentração de Composto 100 no córtex de rato versus tempo após 4 dias de dosagem de 100 mg/kg é mostrada na Figura 16.

[0350] Com base nos dados de concentração versus tempo, a meia-vida ( $T_{1/2}$ ) de Composto 100 no córtex (local do alvo) foi mostrada ser aproximadamente 48 horas, em contraste com a  $T_{1/2}$  no plasma muito mais curta que foi mostrada ser menos do que 12 horas. Esse resultado ilustra que a PK sistêmica é desacoplada da PK cerebral tornando o Composto 100 um composto surpreendentemente valioso para o tratamento de doenças que se beneficiam de ativação de NMDAR (ou aumentos em D-serina).

[0351] Sem mais descrição, é acreditado que um versado na técnica possa, usando a descrição anterior e os exemplos ilustrativos, fazer e utilizar os compostos da presente invenção e praticar os métodos reivindicados. Deve ser compreendido que a discussão e exemplos acima apresentam apenas uma descrição detalhada de certas modalidades preferidas. Será aparente àqueles de habilidade comum na técnica que várias modificações e equivalentes podem ser feitos sem se afastar do espírito e escopo da invenção.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto que apresenta a Fórmula I:



em que

$R^1$  é -OH, -OD, -O-C<sub>1-4</sub> alquila ou um resíduo de aminoácido;

$R^2$  é H, D, -C<sub>1-4</sub> alquila, -C(O)-C<sub>1-6</sub> alquila ou -C(O)-C<sub>1-6</sub> hidroxialquila;

$R^3$  é H, D ou um resíduo de aminoácido;

$R^4$  é H ou D; e

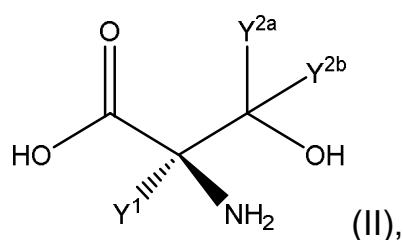
cada um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  seja D; em que cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 50,1% de incorporação de deutério;

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

e um carreador farmacêuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que  $R^1$  ou  $R^3$  é um resíduo D-D-serina.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é um composto que apresenta a Fórmula II:



em que cada um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  é independentemente H ou D, contanto que pelo menos um de  $Y^1$ ,  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  seja D;

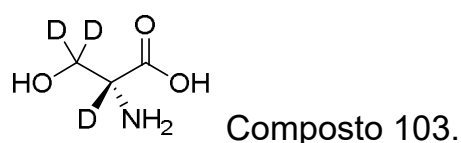
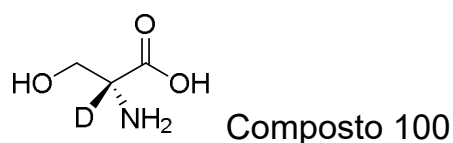
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o  $Y^1$  é D.

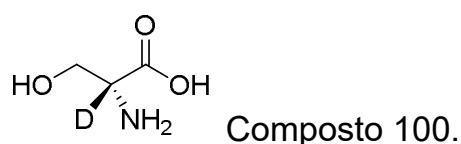
5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  são, cada um, H.

6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que  $Y^{2a}$  e  $Y^{2b}$  são, cada um, D.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é selecionado do Composto 100 e do Composto 103:



8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é Composto 100:



9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério.

10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que qualquer átomo não designado como deutério está presente em sua abundância isotópica natural.

11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que o composto de Fórmula I é pelo menos cerca de 90% estereomericamente puro.

12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica é adequada para administração oral.

13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende 0,1 g a 60 g do composto de Fórmula I.

14. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica compreende ainda um antipsicótico.

15. Método de tratamento de encefalite por NMDAR, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz das composições farmacêuticas como definidas em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

16. Método de tratamento de epilepsia, encefalite por NMDAR, doença de Parkinson, déficit cognitivo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo leve, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esquizofrenia, transtorno bipolar, mania bipolar, depressão bipolar, depressão refratária a tratamento, déficits cognitivos em depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno

depressivo maior com características mistas e déficits de cognição associados com doença de Huntington, declínio cognitivo subjetivo, lesão cerebral traumática ou Demência do Corpo de Lewy, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

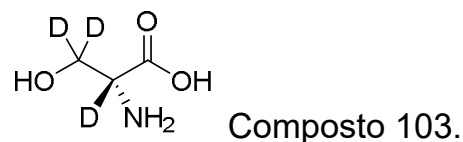
17. Método de tratamento de depressão, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

18. Método de aumento da função de receptor de NMDA, caracterizado pelo fato de que compreende contato de uma célula com a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, de modo que a função de receptor de NMDA na célula é aumentada.

19. Método de tratamento de esquizofrenia, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o método compreende ainda administrar um agente terapêutico antipsicótico ao indivíduo.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é Composto 103:



22. Composição farmacêutica de acordo com a

reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério.

23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que cada posição designada especificamente como deutério tem pelo menos 90% de incorporação de deutério.

24. Método de tratamento de epilepsia, encefalite por NMDAR, doença de Parkinson, déficit cognitivo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo leve, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esquizofrenia, transtorno bipolar, mania bipolar, depressão bipolar, depressão refratária a tratamento, déficits cognitivos em depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo maior com características mistas e déficits de cognição associados com doença de Huntington, declínio cognitivo subjetivo, lesão cerebral traumática ou Demência do Corpo de Lewy, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica como definida na reivindicação 8 ou 22.

25. Método de tratamento de epilepsia, encefalite por NMDAR, doença de Parkinson, déficit cognitivo em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, prejuízo cognitivo leve, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esquizofrenia, transtorno bipolar, mania bipolar, depressão bipolar, depressão refratária a tratamento, déficits cognitivos em depressão, transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo maior com características mistas e déficits de cognição associados com doença de Huntington, declínio cognitivo subjetivo, lesão cerebral traumática ou Demência do Corpo de Lewy,

caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica como definida na reivindicação 21 ou 23.

26. Método de tratamento de depressão, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica como definida na reivindicação 8 ou 22.

27. Método de aumento da função de receptor de NMDA, caracterizado pelo fato de que compreende contato de uma célula com a composição farmacêutica como definida na reivindicação 8 ou 22, de maneira que a função do receptor de NMDA na célula é aumentada.

28. Método de tratamento de esquizofrenia, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica como definida reivindicação 8 ou 22.

29. Método de tratamento de depressão, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica como definida na reivindicação 21 ou 23.

30. Método de aumento da função de receptor de NMDA, caracterizado pelo fato de que compreende contato de uma célula com a composição farmacêutica como definida na reivindicação 21 ou 23, de maneira que a função do receptor de NMDA na célula é aumentada.

31. Método de tratamento de esquizofrenia, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo uma quantidade eficaz da composição farmacêutica como definida na reivindicação 21 ou 23.

FIG. 1

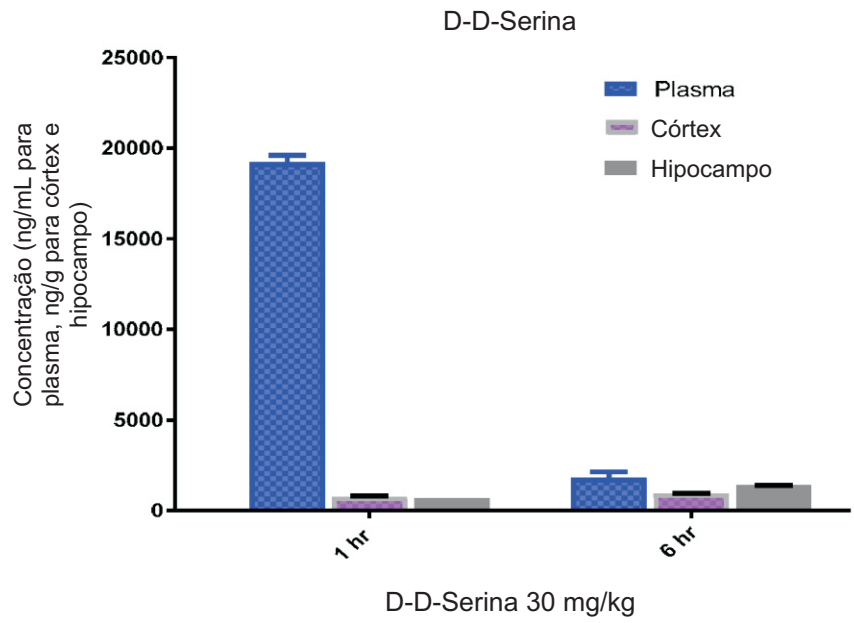


FIG. 2

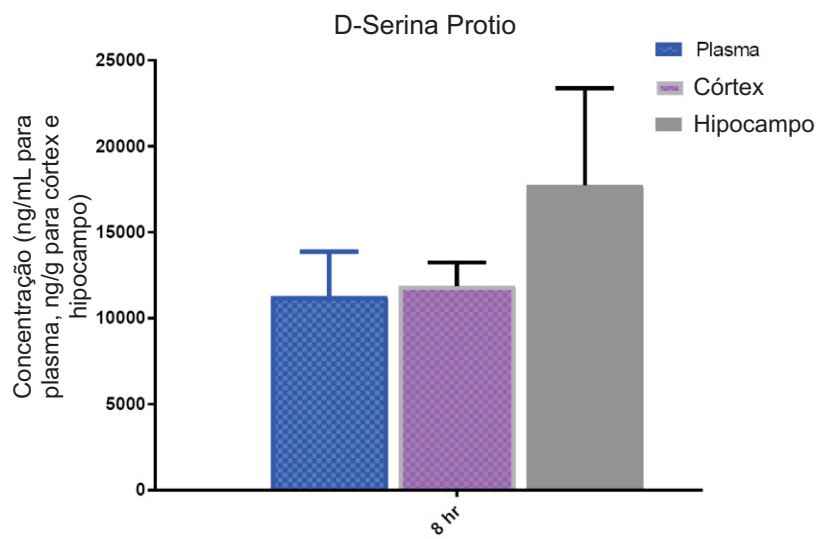


FIG. 3

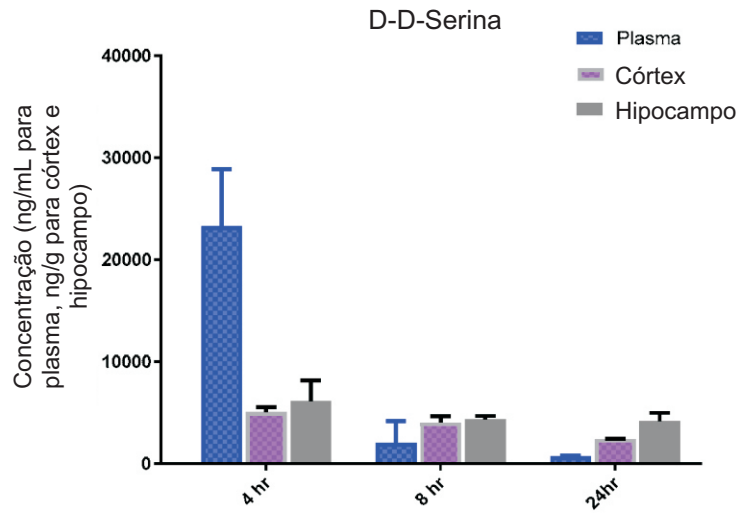
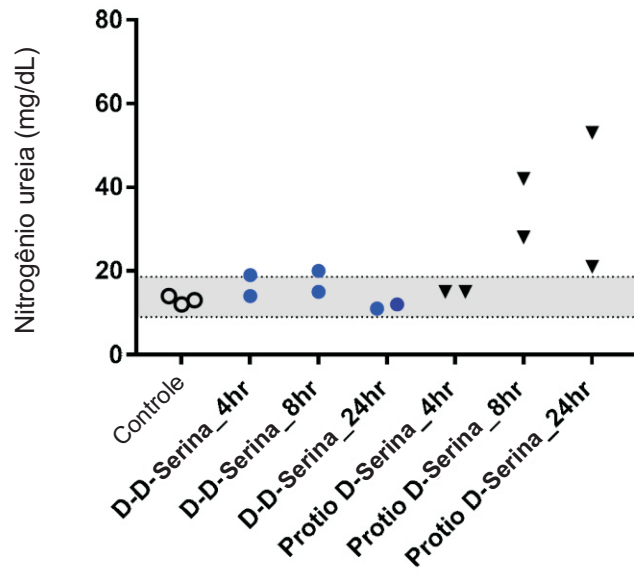
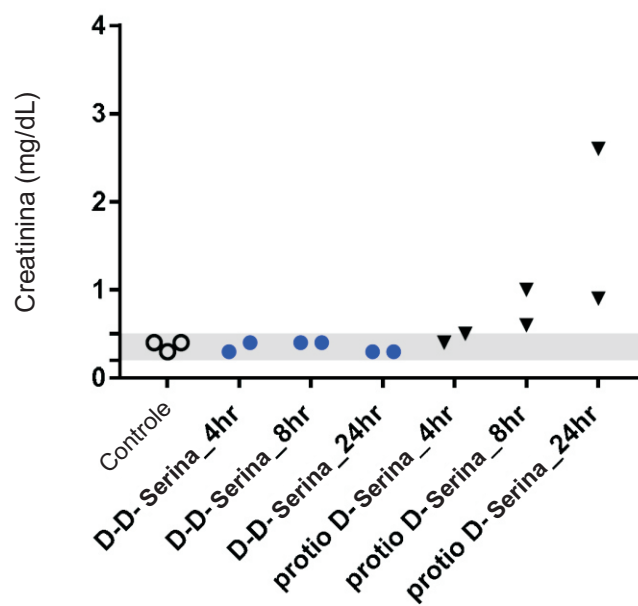


FIG. 4



Faixa de referência de nitrogênio ureia de 9-18,6

FIG. 5



Faixa de referência de creatinina de 0,2-0,5

FIG. 6

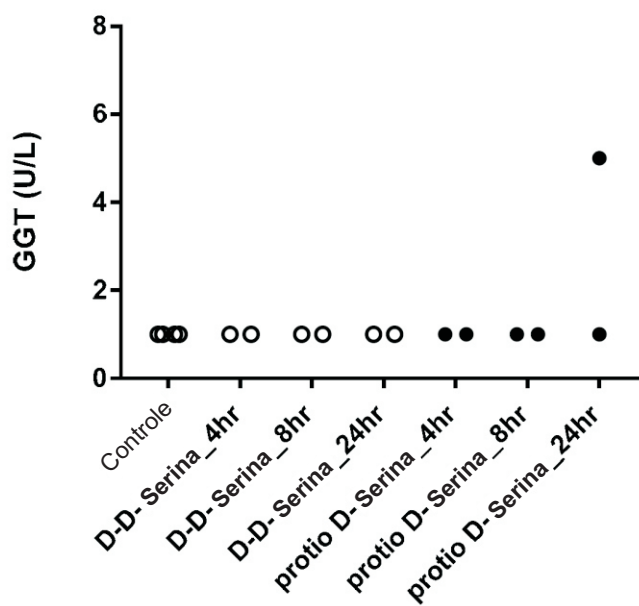
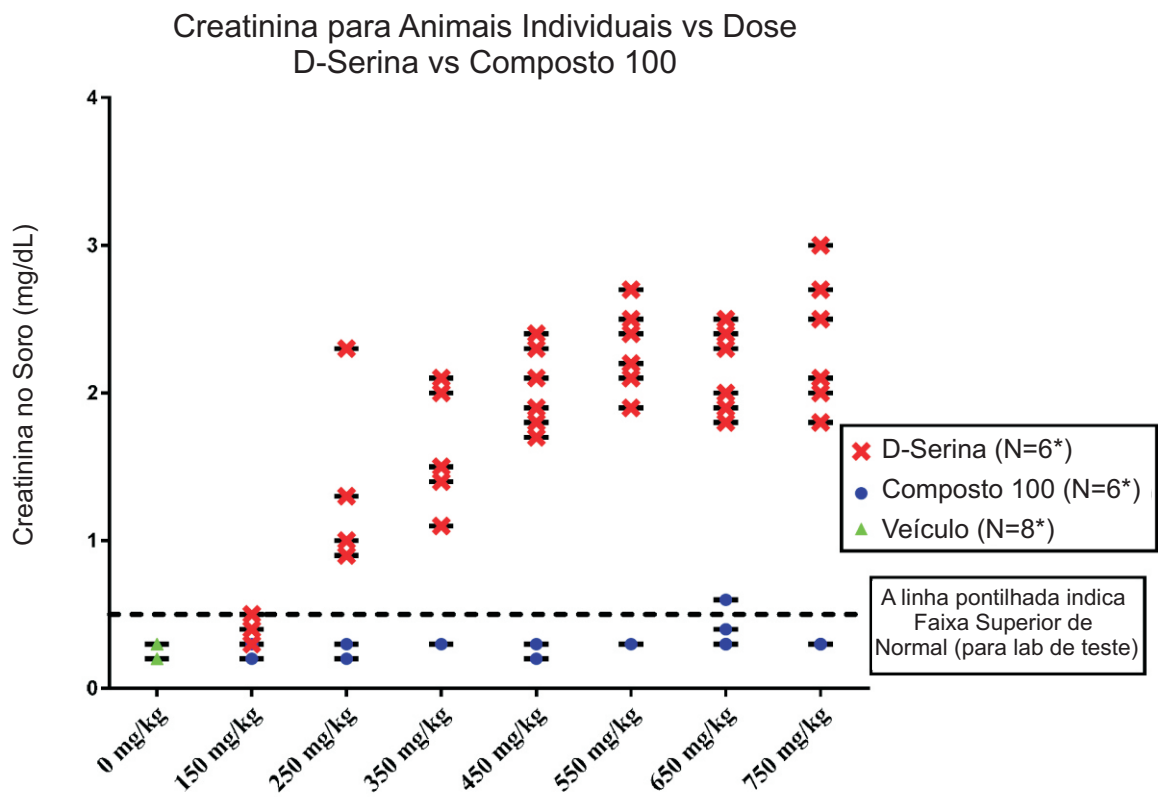
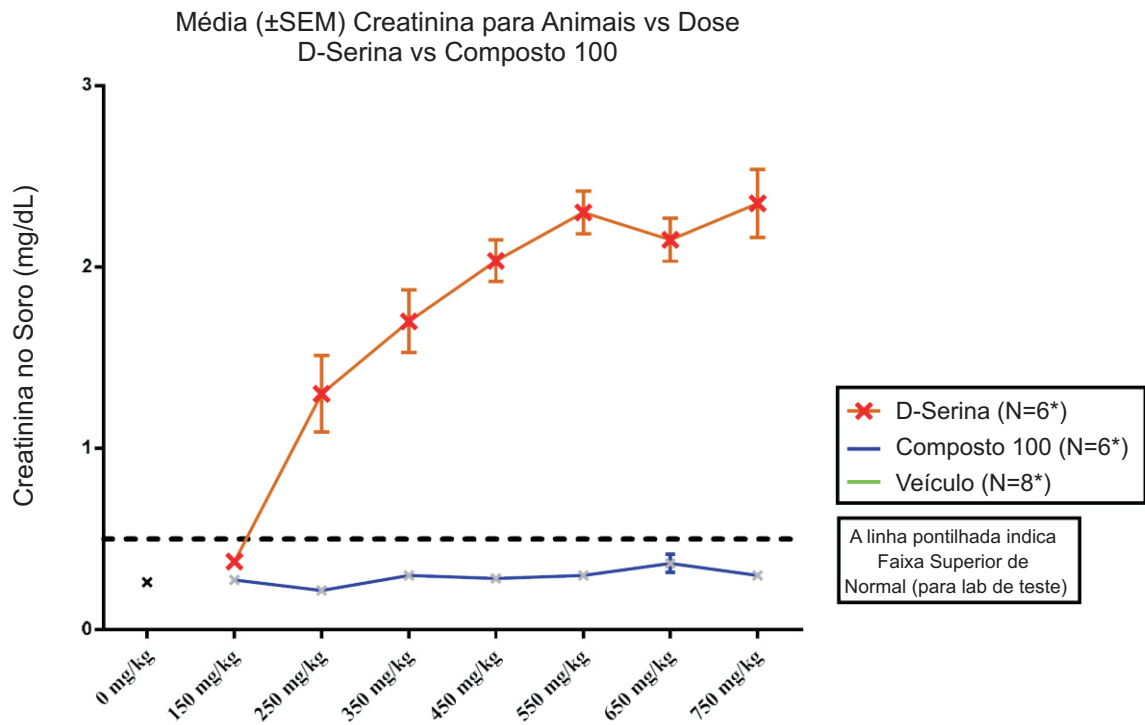


FIG. 7



\*N = 6 para D-Serina e Composto 100 exceto em 150 mg/mg onde N = 12 para ambos

FIG. 8



\*N = 6 para D-Serina e Composto 100 exceto em 150 mg/mg onde N = 12 para ambos

FIG. 9

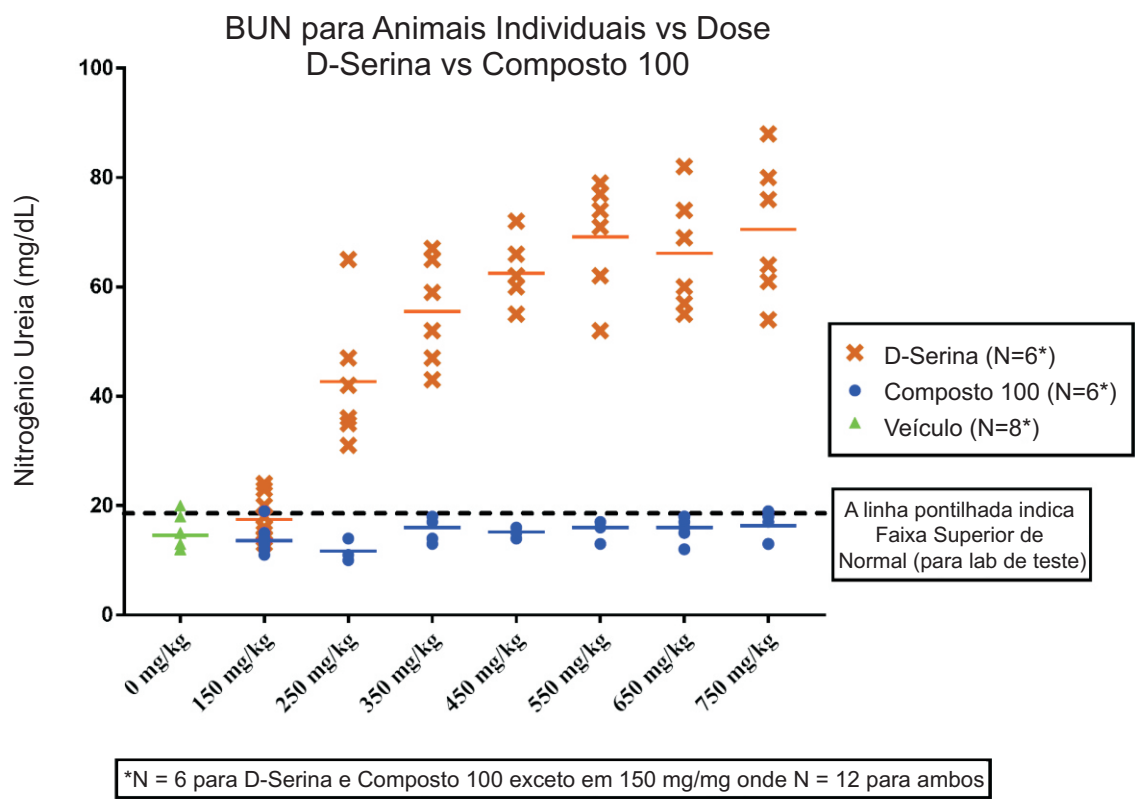


FIG. 10

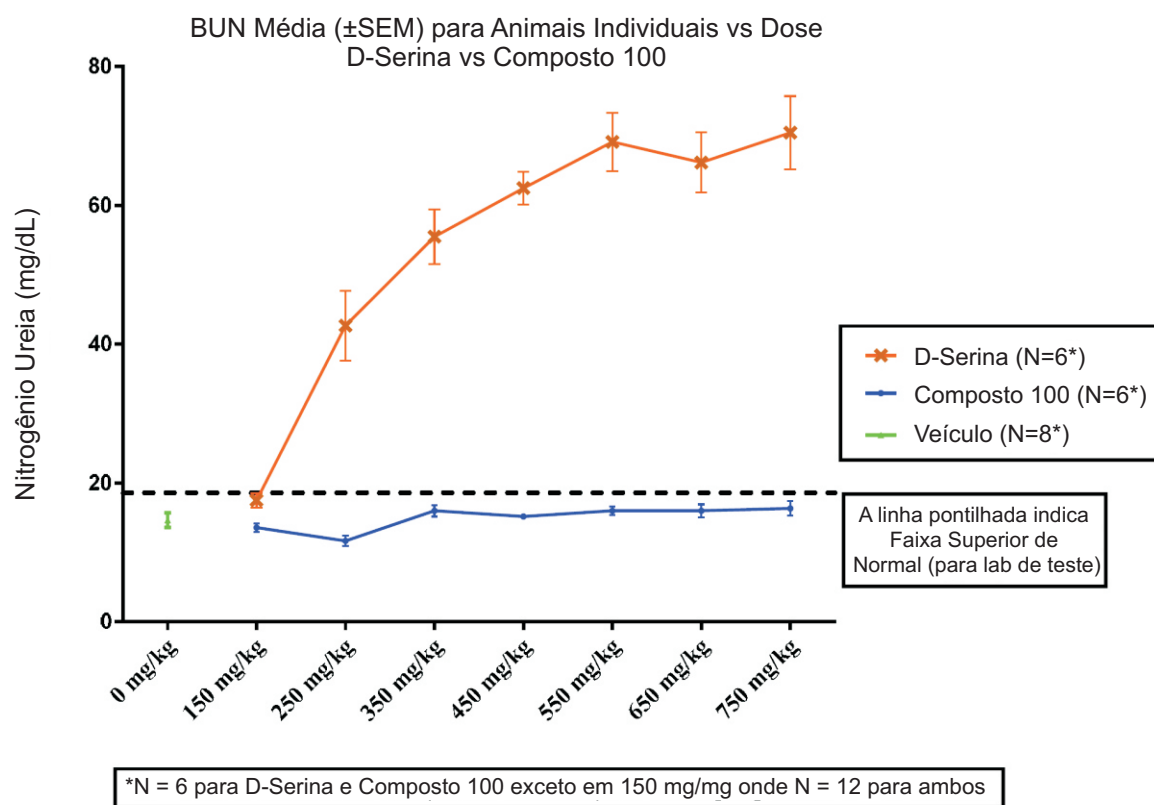
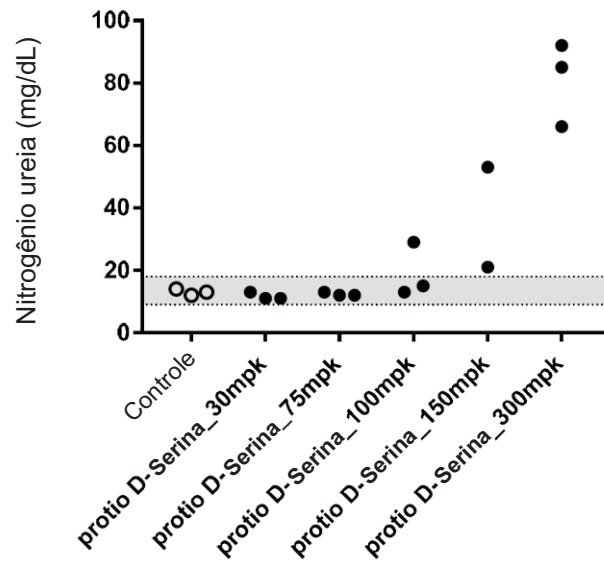
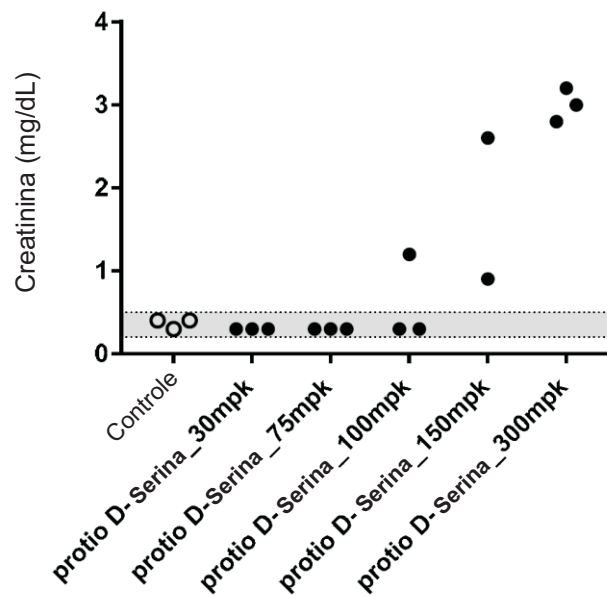


FIG. 11



Faixa de referência de nitrogênio ureia de 9-18,6

FIG. 12



Faixa de referência de nitrogênio ureia de 0,2-0,5

FIG. 13

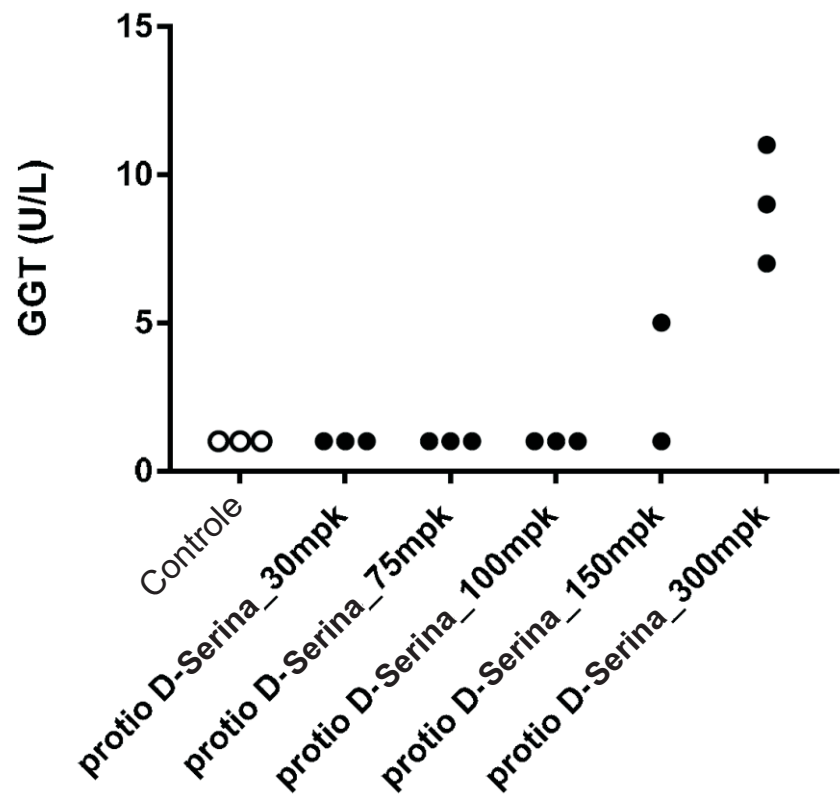


FIG. 14

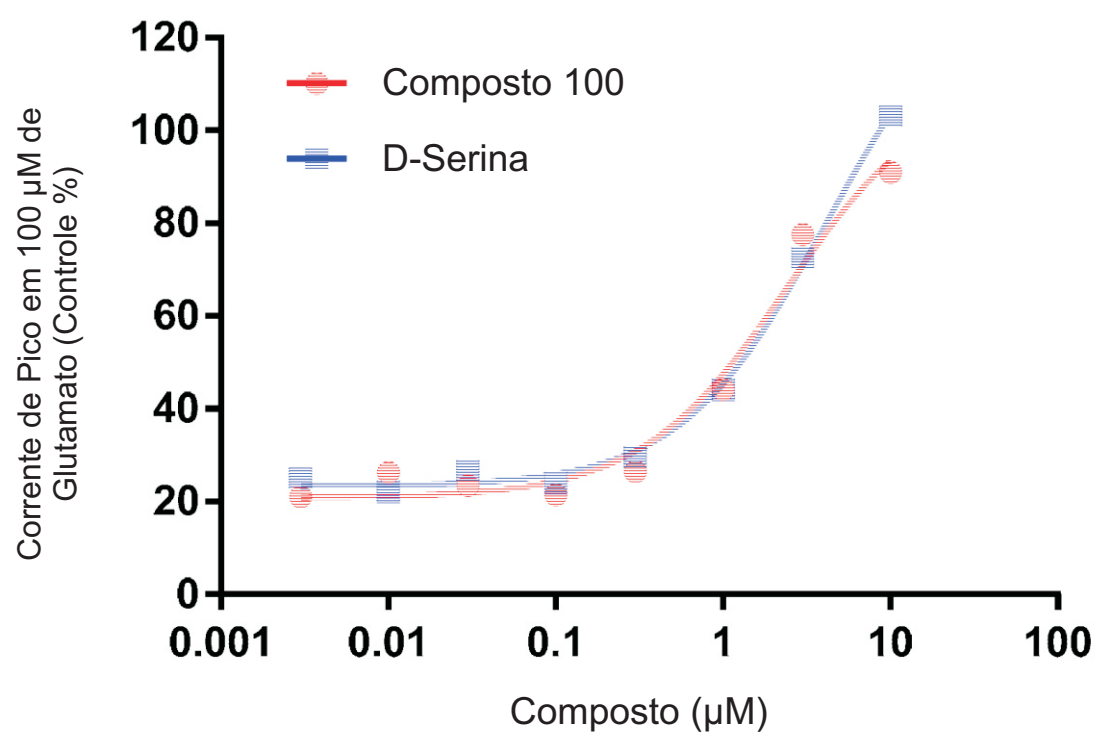


FIG. 15

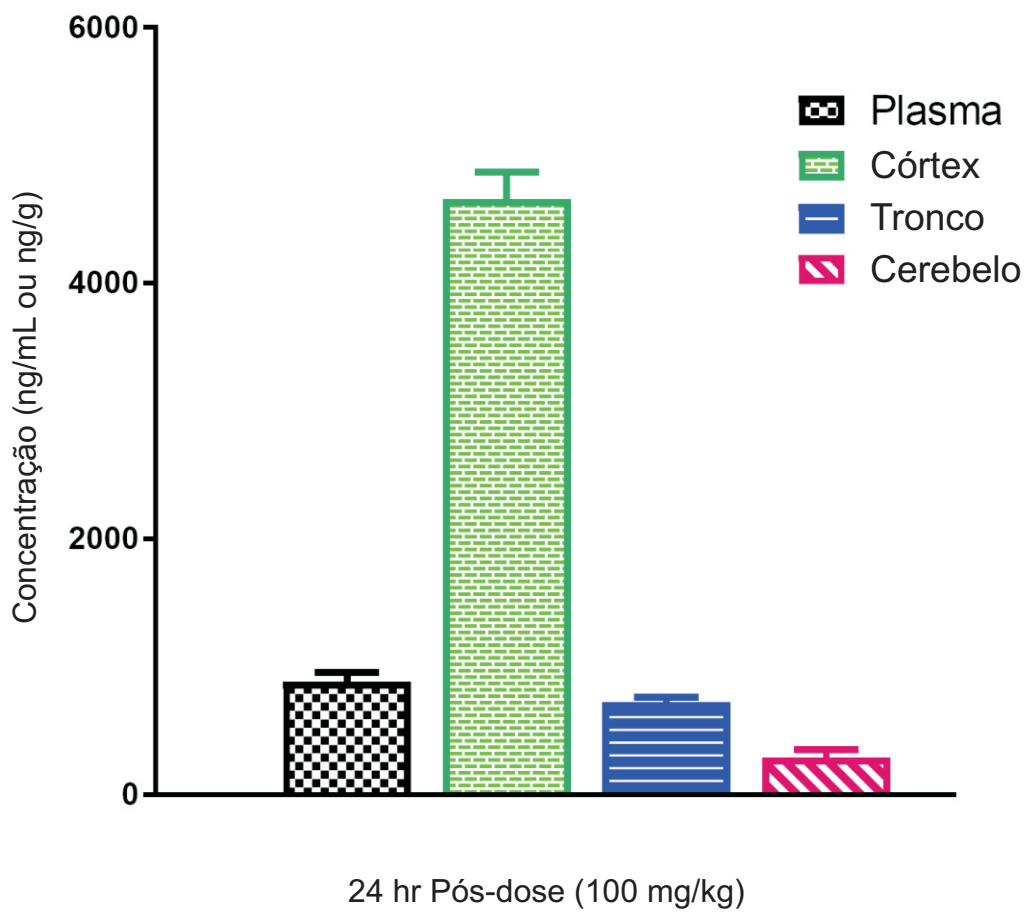
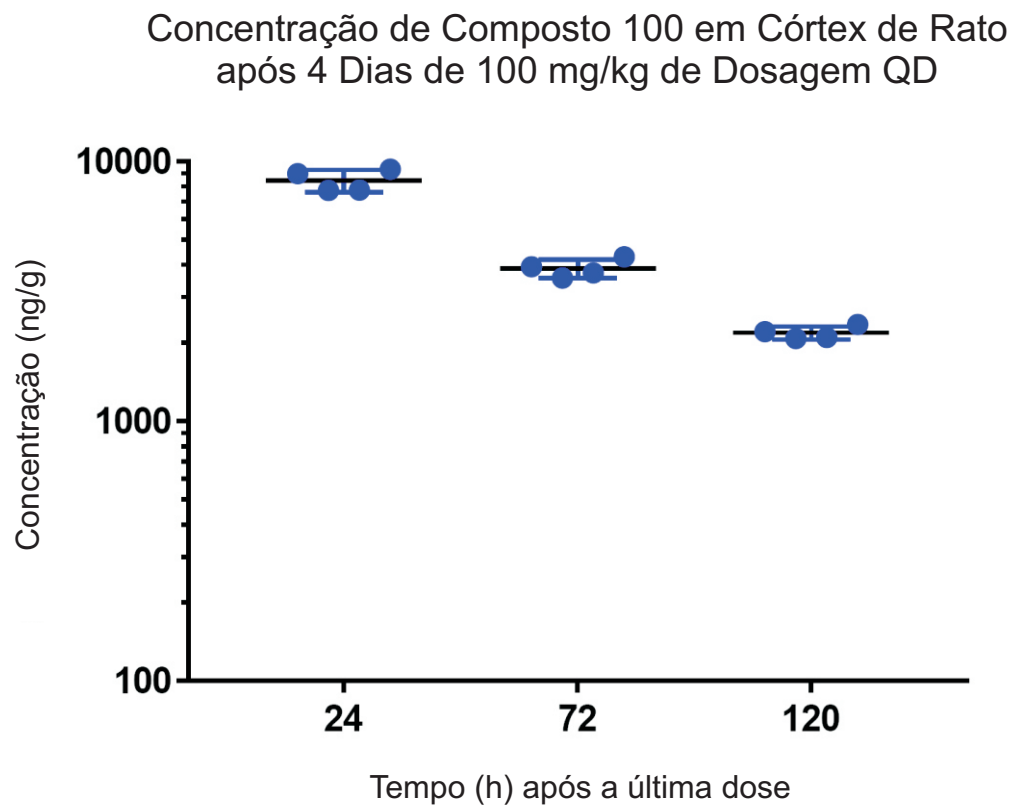


FIG. 16



## **RESUMO**

Patente de Invenção: **“ANÁLOGOS DEUTERADOS DE D-SERINA E USOS DOS MESMOS”**.

A presente invenção refere-se à D-serina deuterada, sais farmacologicamente aceitáveis da mesma, análogos e profármacos da mesma, composições farmacêuticas da mesma e métodos de uso.