**MEMÓRIA DESCRITIVA**

**DA**

**PATENTE DE INVENÇÃO**

**Nº** 92.799

**NOME:** G.D. SEARLE & CO.

**EPÍGRAFE:** "MÉTODO PARA A UTILIZAÇÃO DE UM AGONISTA PARCIAL DE GLICINA B, NOMEADAMENTE UM COMPOSTO AMINO-ISOXAZOLIDINA, COMO ANTIPSICÓTICO"

**INVENTORES:** Alex A. Cordi

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.**

Estados Unidos da América do Norte, 9 de Janeiro 1989
No.07/294,851

92.799

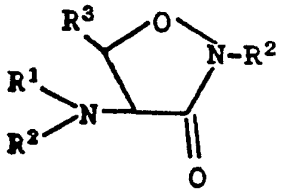
G.D.SEARLE & CO.

"MÉTODO PARA A UTILIZAÇÃO DE UM AGONISTA PARCIAL DE GLICINA B, NOMEADAMENTE UM COMPOSTO AMINO-ISOXAZOLIDINA, COMO ANTIPSICÓTICO

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um método para a utilização de uma classe de agonistas parciais de Glicina B para o tratamento de psicose. Os agonistas parciais de Glicina B preferidos incluem compostos amino-isoxazolidona tal como D-cicloserina e suas pro-drogas, e que apresentam a fórmula:




em que $R^1$, $R^2$ e $R^3$ são seleccionados, por exemplo, de entre hidrogénio ou alquilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O referido método consiste em se admnistrar a um indivíduo susceptível a ou que sofre de uma doença psicótica de

uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista parcial de Glicina B ou de uma sua pró-droga, sendo a gama de dosagem até cerca de 1 mg, de preferência desde cerca de 0,01 até cerca de 1 mg por kg de peso corporal por dia.

AMBITO DO INVENTO

Este invento cai no ambito da neurologia clinica e relaciona-se especificamente com compostos, formulações e métodos para o tratamento de desordens psicóticas.

ANTECEDENTES DO INVENTO

Existem muitos estados psicóticos para os quais tratamentos terapeuticos estão sob investigação. Medicamentos que estão actualmente desponiveis no mercado pensam-se agirem como antagonistas nos receptores dopaminergicos localizados no Sistema Nervoso Central (CNS), sendo exemplos de tais medicamentos haloperidol e cloropromazina. Estes medicamentos induzem tipicamente efeitos secundarios de longa duração e por vezes irreversiveis, tal como disquinesia tardia. Por isso, a procura de melhoramentos na terapia para desordens psicóticas tem sido dirigida ao uso de medicamentos com um diferente modo de acção.

Fenciclidina [1-(-fenilciclohexil)piperidina; PCP] é um conhecido anestetico geral e é usado como um tranquilizante para animais. PCP é um agente psicotomimetico potente usado frequentemente como uma droga "de rua". O abuso espalhado ou incontrolado de PCP tem provocado uma maior incidencia de psicoses induzidas por PCP [C.V. Showalter et al, Amer. J Psychiat., 134, 1234 (1977)]. Os abusadores de PCP sentem uma isolamento sensorial aparente acompanhada por um sentimento de despersonalização que pode ser terrivel para a pessoa. Estas mudanças subjectivas fazem do PCP um medicamento modelo apropriado para o estudo da esquizofrenia. A prova mais impressionante de que a psicose de PCP se assemelha com a esquizofrenia é o facto dos utilizadores da droga terem sido confundidos por esquizofrenicos por psiquiatras com

experiencia antes destes terem obtido a historia da utilização da droga [S.H. Snyder, Nature, 285, 355-356 (1980)].

Tem sido relatado que PCP tem modulado o receptor NMDA de maneira alosterica [P.Loo et al, Eur. J. Pharmacol., 123, 467-468 (1986)] e tem sido especulado que a actividade psicotomimetica de PCP relaciona-se com o seu antagonismo da transmissão de NMDA [C.A. Tamminga et al, Synapse, 1, 497-504 (1987)]. A facilidade da transmissão de NMDA por acção no local modulador de glicina pode antagonizar o efeito de um ligando endogeno tipo PCP [R. Quirion et al, Peptides, 5, 967-973 (1984)].

Os compostos de amino-oxazolidona têm sido investigados para ver os seus efeitos no CNS. Por exemplo, o composto D-cicloserina, nas suas formas de isomeros D e L, tem sido avaliado pelos seus efeitos no CNS em animais [O. Mayer et al, Arzneim. Forsch., 21(2), 298-303 (1971)]. Estes isomeros de cicloserina têm sido também avaliados pelos efeitos psicologicos e fisiologicos em seres humanos. Por exemplo, a D-cicloserina quando administrada com doses de 500 mg/dia a seres humanos saudaveis, pareceu estimular um pouco de sociabilidade, mas com uma diminuição no alerta mental [M. Vojtechovsky, Act. Nerv. Super., 7(3), 269 (1965)]. A D-cicloserina tem também sido administrada com doses de 1000 a 1500 mg/dia a voluntarios saudaveis cujos niveis no sangue mostraram um aumento dos níveis da actividade do enzima monoamina oxidase [V. Vitek et al, Psicofarmacologia, 7(3), 203-219 (1965)].

A D-cicloserina tem sido investigada como agente terapeutico para as desordens mentais em experiencias clinicas, em que a D-cicloserina foi administrada a doentes perturbados mentalmente com doses de 500 mg por dia [G.E. Crane, Compr. Psychiat., 2, 51-53 (1961)]. Em tais experiencias clinicas,

melhoramentos na depressão, insonia, anexoria ou tensão foram encontrados para alguns doentes, enquanto doentes que sofriam de neurose ou psicose severas respondiam pobremente a esta medicação. Além disso, a D-cicloserina tem sido usada para agravar os sintomas de esquizofrenia numa tentativa de curar a dor por provocação do sintoma [J. Simeon et al, Compr. Psychiat., 11, 80-88, (1970)].

Parece que a D-cicloserina, com os niveis de dose utilizados nestes estudos, actua como um antagonista no local glicina do receptor do complexo NMDA-PCP copiando a acção do PCP por indução da psicose.

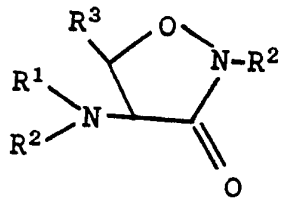
## BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A fig. 1 é um grafico que mostra a influencia da concentração de D-cicloserina na estimulação maxima de glicina na ligação TCP na presença de varias concentrações de glicina.

A fig. 2 é um grafico que mostra a influencia da concentração de glicina na estimulação maxima de glicina na ligação TCP na presença de varias concentrações de D-cicloserina.

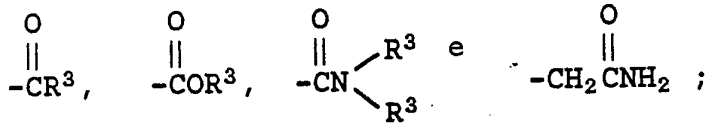
## DESCRIÇÃO DO INVENTO

O tratamento de uma desordem psicotica é conseguido pelo tratamento de um doente, susceptivel a ou sofrendo de uma desordem psicótica, com uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma Glicina B agonista parcial ou uma sua prodroga. Uma tal Glicina B agonista parcial pode ser fornecida por um ou mais compostos de amino-isoxazolidona seleccionados entre uma familia de compostos de formula I:



(I)

em que $R^1$ é seleccionado entre hidrido, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, aralquilo e arilo; em que $R^2$ é seleccionado entre hidrido, alquilo, aralquilo, arilo,

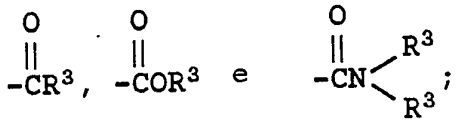


em que $R^1$ e $R^2$ podem ser tomados em conjunto para formar um grupo derivado base Schiff seleccionado entre derivados de aldeidos e cetonas; em que $R^3$ é seleccionado entre hidrido, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, aralquilo e arilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitavel. Onde compostos de Formula I existem como isomeros opticos, a configuração D é geralmente preferida.

Acredita-se que uma desordem psicótica esteja ligada a um aumento na concentração de um ligando endogeno que actua no local PCP do complexo do receptor NMDA-PCP. Este ligando endogeno é acreditado ser de caracter tipo PCP porque a interacção do ligando com o complexo do receptor NMDA-PCP resulta na inibição

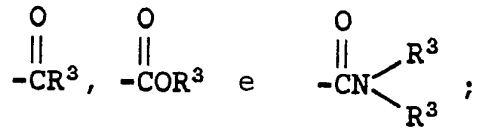
da abertura do canal ião iniciado por NMDA. Um composto Glicina B agonista do invento, irá então antagonizar o efeito do ligando endogeno, pela potenciação da transmissão NMDA. Visto que o ligando endogeno é responsavel pelas desordens psicóticas, tal como esquisofrenia, o bloqueio de tal acção do ligando deve ocasionar uma redução do comportamento psicotico. Em particular, acredita-se que os compostos do invento serão uteis no tratamento de psicose aguda ou crónica induzida por PCP.

Uma familia de compostos preferida consiste em compostos em que $R^1$ é seleccionado entre hidrido, alquilo inferior, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo; em que $R^2$ é seleccionado entre hidrido, alquilo inferior, fenalquilo, fenilo,

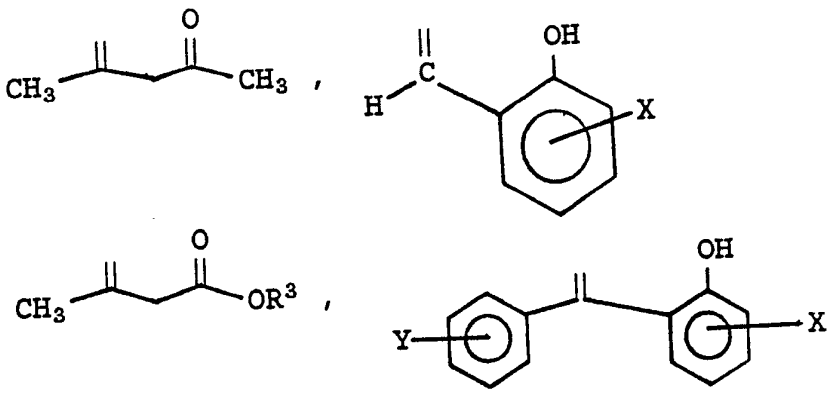


em que o grupo derivado base Schiff é obtido a partir de derivados de acetilacetona, salicilaldeido, benzofenona e esteres de ácido acetilacético; e em que $R^3$ é seleccionado entre hidrido, alquilo inferior e benzilo.

Um grupo de compostos mais preferidos de entre aqueles de Formula I consiste nestes compostos em que $R^1$ é hidrido; em que $R^2$ é seleccionado entre

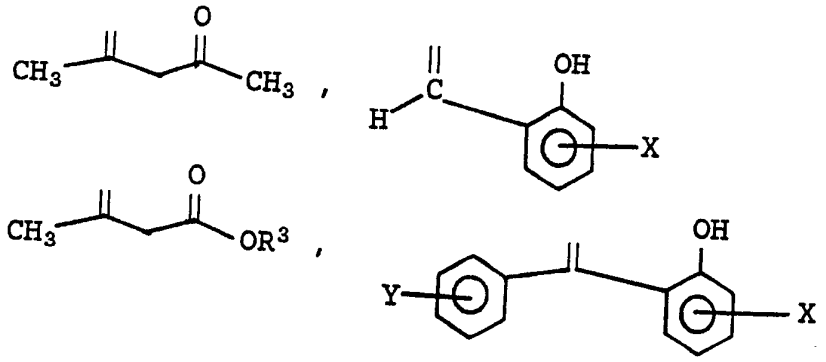


em que o grupo derivado base Schiff é seleccionado entre



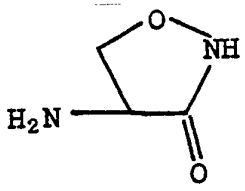
em que cada um de X e Y é independentemente um ou mais grupos seleccionados entre hidrido, alquilo inferior e halo; e em que $R^3$ é seleccionado entre hidrido, alquilo inferior e fenilo.

Um grupo de compostos mais preferido de entre aqueles de Formula I consiste naqueles compostos em que $R^1$ é seleccionado entre hidrido e os grupos derivados base Schiff



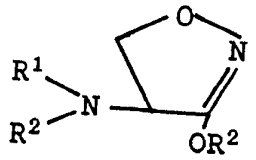
em que cada um de X e Y é independentemente seleccionado entre fluor, cloro e bromo; e em que cada um de $R^2$ e $R^3$ é hidrido.

Um composto especifico mais preferido de Formula I é o composto 4-amino-3-isoxazolidone tendo a formula estrutural



Este composto existe nas formas isomericas L e D, das quais o composto D-cicloserine é mais preferido.

Também abrangidas pela Formula I estão as formas tautomericas destes compostos como está representado pela Formula II:



II

em que $R^1$, $R^2$ e $R^3$ estão definidos como para os compostos de Formula I.

A expressão "hidrido" indica um unico atomo de hidrogénio (H) que pode estar ligado a um atomo de oxigénio para formar um grupo hidroxilo. Onde se usa a expressão "alquilo", ou só ou com outra expressão tal como "haloalquilo", a expressão "alquilo" abrange radicais lineares ou ramificados tendo de um a mais ou menos vinte atomos de carbono ou, de preferencia, de um a dez atomos de carbono. Radicais de alquilo mais preferidas são radicais de "alquilo inferior" tendo de um a mais ou menos cinco atomos de carbono, tal como ciclopropilo e ciclobutilo. A expressão "haloalquilo" abrange radicais em que qualquer um ou mais dos atomos de carbono de alquilo são substituidos por um ou mais grupos halo, de preferencia seleccionados entre bromo, cloro e fluor. Especificamente abrangidos pela expressão "haloalquilo" estão os grupos monohaloalquilo, dihaloalquilo e polihaloalquilo. Um grupo monohaloalquilo, por exemplo, pode ter ou um atomo de bromo, um de cloro, ou um de fluor no grupo. Grupos de dihaloalquilo e de polihaloalquilo podem ser substituidos por dois ou mais dos mesmos grupos halo, ou podem ter uma combinação de diferentes grupos halo. Um grupo dihaloalquilo, por exemplo, pode ter dois atomos de bromo, tal como um grupo dibromometilo, ou dois atomos de cloro, tal como um grupo diclorometilo, ou um atomo de bromo e um atomo de cloro, tal como um grupo

bromoclorometilo. Exemplos de um polihaloalquilo são grupos de trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo e 2,2,3,3-tetrafluoropropilo. As expressões "alcoxi" e "alcoxialquil" abrangem radicais lineares e ramificados contendo oxi tendo porções de alquilo de um a mais ou menos dez atomos de carbono, tal como o grupo metoxi. Os radicais "alcoxi" e "alcoxialquilo" podem ser ainda mais substituidos por um ou mais atomos halo, tal como fluor, cloro ou bromo, para fornecer grupos haloalcoxi ou haloalcoxialquilo. A expressão "aralquilo" é exemplificada por "fenalquilo" do qual benzilo é um exemplo especifico.

Exemplos especificos dos grupos alquilo são metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, metilbutilo, dimetilbutilo e neopentilo.

Incluidas na familia de compostos de Formula I e II estão as formas isomericas dos compostos descritos incluindo diastereoisomeros, e os seus sais farmaceuticamente aceitaveis. A expressão "sais farmaceuticamente aceitaveis" abrange sais normalmente usados para formar sais de metal alcalino e para formar sais de adição de acidos livres ou bases livres. Como os compostos de Formulas I e II contêm atomos de azoto basicos, tais sais são tipicamente sais de adição de acido ou sais quaternarios. A natureza do sal não é critica, desde que seja farmaceuticamente aceitavel, e acidos que podem ser utilizados para formar tais sais são, claro, bem conhecidos dos peritos nesta arte. Exemplos dos acidos que podem ser utilizados para formar sais de adição de acidos farmaceuticamente aceitaveis incluem acidos inorganicos como acido cloridrico, acido sulfurico e acido fosforico, e acidos organicos tal como acido maleico, acido succinico e acido citrico. Outros sais farmaceuticamente aceitaveis incluem sais com metais alcalinos ou metais alcalinos

terrosos, tais como sódio, potassio, calcio e magnesio, ou com bases organicas, como diciclohexilamina. Todos estes sais podem ser preparados por meios convencionais reagindo, por exemplo, o acido ou base apropriada com o composto correspondente de Formulas I e II.

A expressão "prodroga", como aqui usada, abrange compostos que são precursores de Glicina B agonista parcial. Tais compostos precursores podem libertar a Glicina B agonista parcial por alguma reacção quimica ou enzimatica que tem lugar no corpo ou, optimamente, no cerebro.

Compostos de Formula I e Formula II podem ser sintetizados por métodos descritos na literatura. Por exemplo, sinteses de derivados de N-acilo e derivados de base Schiff de D-cicloserina são descritos por N. P. Jensen et al, J. Med. Chem., 23 6-8 (1980). Sinteses de derivados de N,N'-diacilo de cicloserina são descritos por J. C. Howard, J. Org. Chem., 46, 1720-1723 (1981). Sinteses de derivados de alquilo de cicloserina são descritos por C. H. Stammer, J. Med. Chem., 13(6), 1013 (1970). Sinteses de isomeros L e D de cicloserina, tal como seus analogos, são descritos por Pl. A. Plattner et al, Helv. Chim. Acta., 40, 1531 (1957).

## AVALIACÃO BIOLOGICA

### Processo do Ensaio da Ligação Glicina

Membranas sinapticas do plasma (SPM) foram preparadas a partir do prosencéfalo de rato e mantidas como foi previamente descrito [J. B. Monahan and J. Michel, J. Neurochem., 48, 1699-1708 (1987)]. Membranas congeladas foram descongeladas e diluidas a 1:20 com 0,04% triton X-100 em 50 mM de tris/acetato (pH

7,4). Depois da incubação a 37°C durante 30 min., as SPM foram reunidas por centrifugação a 95.000 X g durante 15 min. Os grânulos foram resuspensos em 50 mM tris/acetato (pH 7,4, livre de triton) e foram homogenizados manualmente cinco vezes. As membranas foram centrifugadas como está acima descrito. Os grânulos foram lavados mais duas vezes com 50 mM de tris/acetato (sem homogenização) e centrifugados. Os grânulos finais foram resuspensos com homogenização em 50 mM de tris/acetato.

No processo geral do ensaio da ligação do receptor, 10 nM [$^3$H]glicina foram adicionados à concentração apropriada dos compostos do teste e o ensaio foi iniciado pela adição de 0,2-0,4 mg de SPM frias. O ensaio, que foi levado a cabo em tubos de centrifugação de 1,5 ml, foi ajustado a um volume total de 1,0 ml com todas as adições a serem feitas em 50 mM tris/acetato, pH 7,4 a 4°C. Depois de uma incubação de 10 minutos a 2°C, as amostras foram centrifugadas durante 15 min. a 12.000 g (4°C) num Beckman Microfuge 12. O sobrenadante foi aspirado e a parte do tubo contendo as membranas granuladas foi cortado e agitado em 0,5 ml de solubilizador de tecidos Beckman BTS-450 durante um tempo mínimo de 6 horas à temperatura ambiente. O cocktail de cintilação Beckman MP (5 ml) contendo 7 ml/litro de acido acetico foi adicionado e as amostras foram contadas num contador de cintilação liquida Beckman LS 5800 com correcções automaticas para satisfazer e contar a eficiencia. A ligação não especifica foi definida como a ligação residual na presença de 0,1 mM de glicina e habitualmente dá uma quantidade de 25-35% da ligação total. A ligação de [$^3$H]glicina às SPM foi analizada usando transformações de Scatchard e Hill e o $K_i$ para outros compostos foi determinado usando analise logit-log. Os calculos e analise regressiva foram levados a cabo usando padrões desenvolvidos por Lotus 123 como foi previamente descrito.

| Resultado | $K_i$ (µM) |
|---|---|
| Glicina | 0,18 |
| D-cicloserina | 1,92 |
| L-cicloserina | >100 |

Ensaio de Modulação de TCP

A ligação de [$^3$H]TCP foi levada a cabo usando membranas sinapticas de plasma (SPM) lavadas com Triton X-100 preparadas do prosencéfalo de rato ( de 30-45 dias de idade, Sprague-Dawley macho; Sasco, St. Charles, MO) como foi previamente descrito [J. W. Thomas, W. F. Hood, J.B. Monahan, P.C. Contreras and T. L. O'Donohue, Brain Res., 442, 396-398 (1988)]. O ensaio foi iniciado pela adição das SPM (0,15-0,25 mg) a uma incubação contendo 2,0 nM [$^3$H]TCP (47,1 Ci/mmole; New England Nuclear, Boston, MA) e de varias concentrações do composto apropriado do teste num volume total de 0,5 ml (todas as adições foram feitas em tampão 5mM Tris/HCl, pH 7,4) e o ensaio foi continuado durante 60 min a 25°C. As amostras foram filtradas por filtros de fibra de vidro (Scheicher e Schuel #32) que foram tratados previamente com 0,05% (v/v) de polietilamina. Os filtros foram lavados e a radioactividade foi quantificada por espectrometria de cintilação liquida. A estimulação da ligação de [$^3$H]TCP foi medida como um aumento na ligação especifica basal (ligação basal = 2583 ± 381 DPM e este valor aumentou por um maximo de 4712 ± 779 DPM na presença de 0,6 µM glicina) com ligação não especifica como a ligação residual na presença de 60 µM PCP (562 ± 30 DPM). O $K_d$ para [$^3$H]TCP sob condições basais foi de 44 nM. Os valores $EC_{50}$ para a estimulação da ligação [$^3$H]TCP foram estabelecidos usando uma analise regressiva logistica de quatro parametros.

A D-cicloserina estimula a ligação basal de [$^3$H]TCP numa maneira dependente da dose com um $EC_{50}$=19,7 µM. Os dados anteriores mostram que D-cicloserina interactua com o local de reconhecimento da [$^3$H]glicina associada a NMDA ($K_i$=2,33 ± 0,29µM). Contudo, não foi detectada nenhuma afinidade ao local de reconhecimento do NMDA como prova a falta de deslocamento da ligação do NMDA especifico a L-[$^3$H]glutamato ($K_i$>100 µM). Esta descoberta indica que a D-cicloserina realça a ligação de [$^3$H]TCP pela interacção com o local de reconhecimento de glicina associado ao receptor NMDA (em que se define como "receptor de Glicina B). A estimulação maxima produzida por D-cicloserina foi, contudo, significamente menor que aquela produzida por ambas glicina e D-serina.

Esta aparente eficacia mais baixa indica o caracter potencial de agonista parcial da D-cicloserina o que foi confirmado pela seguinte experiencia. Como se mostra na Fig. 1, na ausencia da glicina adicionada exogenamente, a D-cicloserina tem propriedades agonistas e estimula a ligação [$^3$H]TCP a um maximo de 40-50% da estimulação induzida por somente glicina. Contudo, na presença de varias concentrações de glicina (0,1-0,6 µM), a D-cicloserina tem um caracter aparentemente antagonista e reduz o nível maximo da estimulação de glicina. Estes dados fornecem uma familia de curvas que respondem às doses de D-cicloserina (generadas na presença de varias concentrações fixas de glicina) que chegam de maneira asimptotica a 40-50% da estimulação maxima induzida por só glicina, um modelo caracteristico dos compostos com propriedades de agonista parcial como se conhece de diferentes compostos actuando noutros receptores.

Mais confirmação do caracter agonista parcial de D-cicloserina foi demonstrada em experiencias em que uma analise que responde à dose de glicina foi levada a cabo na presença de

algumas concentrações fixas de D-cicloserina (0-100 μM). Como está demonstrado na Fig. 2, a D-cicloserina potencialisou a estimulação de glicina à ligação de [$^3$H]TCP a concentrações de glicina inferiores a 0,1 μM, enquanto que a concentrações mais altas de glicina (0,1-15 μM) a D-cicloserina produziu uma mudança para a direita na curva de resposta à dose. Estes resultados são outra vez consistentes com as caracteristicas de agonista parcial.

A analise funcional da D-cicloserina acima descrita é o primeiro relatório de um composto que interactua neste local modulatorio de glicina exibindo caracteristicas de agonista parcial. Estes resultados, juntamente com a bio disponibilidade do composto favoravel ao cerebro, são provas para o envolvimento do receptor NMDA/PCP no tratamento da psicose, e fazem então da D-cicloserina uma valiosa ferramenta para sondar a função do receptor NMDA.

Os amino acidos acidicos, acidos aspartico e glutamico, têm sido notados por possuirem ambas propriedades excitatorias e excitotoxicas [J. W. Olney, Science, 164, 719-721 (1969); J.W. Olney et al., Exp. Brein Res., 14, 61-76 (1971)]. Na verdade, neurões que têm receptores excitatorios de amino acidos nas suas superficies dendriticas ou somais são submetidos a uma degeneração excitotoxica aguda quando estes receptores são activados excessivamente por acido glutamico.

Agonistas de glicina que têm um efeito potencial na transmissão de NMDA seria esperado que aumentassem a excitotixidade do acido glutamico. Uma Glicina B agonista parcial consegue efeitos excitatorios beneficos sem o efeito excitotoxico secundario prejudicial. A maior parte dos ligandos de glicina são moleculas muito polares que raramente cruzam a barreira entre o

sangue e o cerebro. Devido à dificuldade em cruzar a barreira entre o sangue e o cerebro, estes ligandos não são biodisponiveis em concentrações eficientes para serem terapeuticamente benefi-cas. é conhecido que a D-cicloserina passa facilmente a barreira entre o sangue e o cerebro [Goodman and Gilman, The Pharmacologic Basis of Therapeutics, Ch., 53, 1210-1211 (1980)].

Foi surpreendente e inesperado que a D-cicloserina tenha sido observado ter uma afinidade tão boa para o receptor glicina insensivel e estricnina como foi demonstrado pelos dados de ligação acima referidos. Acredita-se que agonistas de glicina facilitem a transmissão NMDA e, por consequencia, que tenham uma potencia para inverterem os sintomas da esquizofrenia e, em particular, para inverterem os sintomas induzidos pela intoxica-ção aguda ou cronica de PCP.

A admnistração de compostos com as Formulas I e II a seres humanos pode ser feita por qualquer técnica capaz de introduzir os compostos na circulação sanguinea de um doente humano, incluindo a admnistração oral, e pelas injecções intrave-nosa, intramuscular e subcutanea.

Os compostos indicados para a terapia serão administra-dos de preferencia numa dose diaria geralmente numa gama, depen-dendo da condição e simtomologia do doente, que seja terapeutica-mente eficiente à dose mais baixa possivel de até 1 mg por quilograma de peso do corpo por dia. Uma dose mais preferida será com uma gama de mais ou menos 0,01 a mais ou menos 1 mg por quilograma de peso do corpo. A dose mais preferida tem uma gama de mais ou menos 0,05 a mais ou menos 0,5 mg por quilograma por peso do corpo por dia. Uma dose adequada pode ser admnistrada em multiplas sub-doses por dia. Estas sub-doses podem ser admnistra-das em forma de dosagens unitarias. Tipicamente, uma dose ou

sub-dose pode conter de mais ou menos 1 mg a mais ou menos 100 mg do composto activo por unidade da forma da dosagem. Uma dosagem mais preferida irá conter de mais ou menos 2 mg a mais ou menos 50 mg do composto activo por unidade da forma de dosagem. A forma de dosagem mais preferida contem de mais ou menos 3 mg a mais ou menos 25 mg do composto activo por unidade de dose.

O composto activo é habitualmente admnistrado por uma formulação farmaceuticamente activa. Tais formulações podem compreender o composto activo juntamente com um ou mais veículos ou diluentes farmaceuticamente activos. Outros agentes terapeuticos podem também estar presentes na formulação. Um agente de transporte ou diluente farmaceuticamente aceitavel fornece um veiculo apropriado para a entrega do composto activo sem a introdução de efeitos secundarios indesejaveis. A entrega dos compostos activos em tais formulações pode ser feita por varias vias incluindo as vias oral, nasal, tópica, bocal e sublingual, ou por admnistração parenteral tal como vias subcutanea, intramuscular, intravenosa e intradermica.

As formulações para admnistração oral podem ser na forma de capsulas contendo o composto activo disperso num ligante tal como gelatina ou de hidroxipropilmetil celulose, juntamente com um ou mais de um lubrificante, prservativo, agente tensio activo ou agente de dispersão. Tais capsulas ou pastilhas podem conter uma formulação de libertação controlada como pode ser fornecido pela dispersão do composto activo em hidroxipropilmetil celulose.

As formulações para admnistração parenteral podem ser na forma de soluções ou suspensões de injecção isotonica esteril aquosa ou não aquosa. Estas soluções e suspensões podem ser preparadas a partir de pós ou grânulos estereis tendo um ou mais

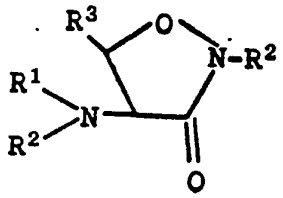
dos veiculos ou diluentes mencionados para uso nas formulações para admnistração oral.

Embora este invento tenha sido descrito em relação às respectivas execuções, os detalhes destas execuções não são para serem interpretados como limitações. Varias equivalentes, mudanças e modificações podem ser feitas sem fugir ao espirito e ambito deste invento, e compreende-se que tais execuções equivalentes são parte deste invento.

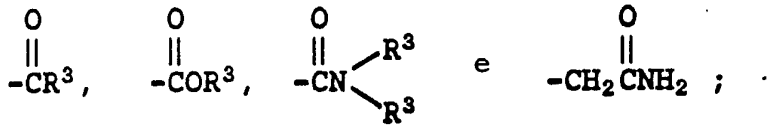
REIVINDICAÇÕES

1ª. - Método para tratar uma doença psicótica por admnistração a um individuo susceptível a ou que sofre de uma doença psicótica de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista parcial de Glicina B ou de uma sua pró-droga, sendo a gama de dosagem até cerca de 1 mg, de preferência desde cerca de 0,01 até cerca de 1 mg por kg de peso corporal por dia.

2ª. - Método de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o referido agonista parcial de Glicina B ser um ou mais compostos seleccionados de entre a família de compostos de fórmula



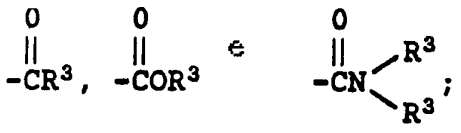
em que $R^1$ é seleccionado de entre hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, aralquilo e arilo; em que $R^2$ é seleccionado de entre hidrogénio, alquilo, aralquilo, arilo,



em que $R^1$ e $R^2$ podem ser tomados em conjunto para formar um grupo derivado de base de Schiff seleccionado de entre derivados de

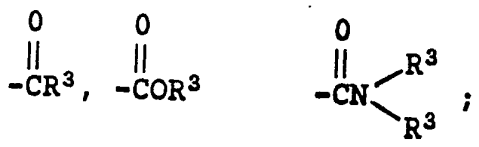
aldeidos e cetonas; em que $R^3$ é seleccionado entre hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, aralquilo e arilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3ª. - Método de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por $R^1$ ser seleccionado de entre hidrogénio, alquilo inferior, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo; por $R^2$ ser seleccionado entre hidrogénio, alquilo inferior, fenalquilo, fenilo,



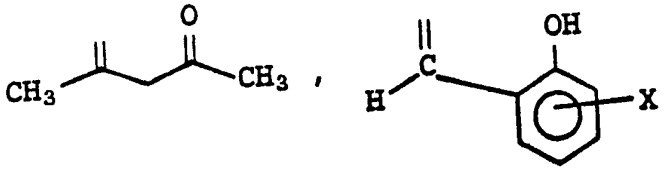
em que o grupo derivado de base de Schiff é obtido a partir de derivados de acetilacetona, salicilaldeido, benzofenona e ésteres de Ácido acetilacético; e por $R^3$ ser seleccionado de entre hidrogénio, alquilo inferior e benzilo.

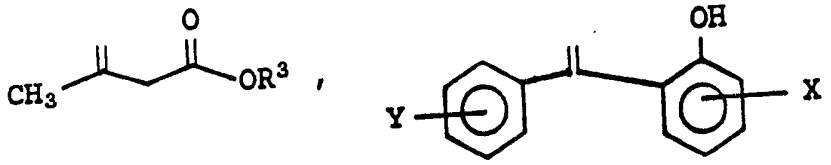
4ª. - Método de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por $R^1$ ser hidrogénio; por $R^2$ ser seleccionado de entre



e

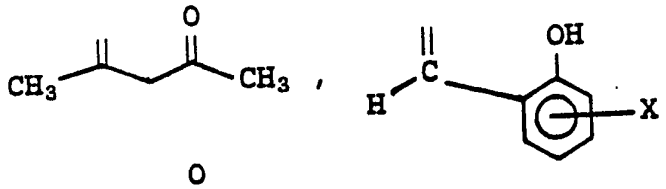
em que o grupo derivado de base de Schiff é seleccionado de entre

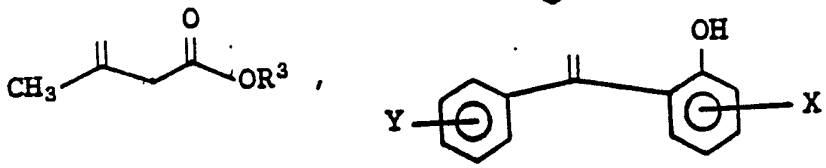



em que cada um de X e Y é independentemente um ou mais grupos seleccionados de entre hidrogénio, alquilo inferior e halo; e por $R^3$ ser seleccionado de entre hidrogénio, alquilo inferior e fenilo.

5ª. - Método de acordo com a Reivindicação 4, caracterizado por $R^1$ ser seleccionado de entre hidrogénio e os grupos derivados de bases de Schiff




em que cada um de X e Y é independentemente seleccionado de entre fluor, cloro e bromo; e por cada um de $R^2$ e $R^3$ ser hidrogénio.

6ª. - Método de acordo coma a Reivindicação 5, caracterizado por o referido composto ser D-4-amino-3-isoxazolidona.

7ª. - Método de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por o referido composto ser um isómero opticamente activo na configuração D.

8ª. - Método de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por a referida doença psicótica ser uma doença esquizofrénica.

9ª. - Método de acordo com a Reivindicação 8, caracterizado por a referida doença esquizofrénica ser uma doença esquizofrénica induzida por PCP.

10ª. - Processo para a preparaçãp de uma composição para uso no tratamento de uma doença psicótica, caracterizado por se incluir na referida composição uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista parcial de Glicina B ou de uma sua pró--droga seleccionado entre a família de compostos da Reivindicação 2, de preferência sob a forma de unidades de dosagem contendo de 1 mg a 100 mg de composto activo.

11ª. - Método terapêutico para o tratamento de uma doença psicótica num indivíduo quando tal terapia é indicada, caracterizado por comprender a admnistração ao indivíduo de uma quantidade tertapeuticamente eficaz de D-4-amino-3-isoxazolidona, sendo a gama de dosagem até cerca de 1 mg, de preferência desde cerca de 0,01 até cerca de 1 mg por kg de peso corporal por dia.

12ª. - Método terapêutico para o tratamento de esquizofrenia num indivíduo quando tal terapia é indicada, caracterizado por comprender a admnistração ao indivíduo de uma quantidade

tertapeuticamente eficaz de D-4-amino-3-isoxazolidona, sendo a gama de dosagem até cerca de 1 mg, de preferência desde cerca de 0,01 até cerca de 1 mg por kg de peso corporal por dia.

138. - Método terapêutico para o tratamento de psicose induzida por PCP num indivíduo quando tal terapia é indicada, caracterizada por comprender a admnistração ao indivíduo de uma quantidade tertapeuticamente eficaz de D-4-amino-3-isoxazolidona, sendo a gama de dosagem até cerca de 1 mg, de preferência desde cerca de 0,01 até cerca de 1 mg por kg de peso corporal por dia.

Lisboa, 8 de Janeiro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA

FIG.1

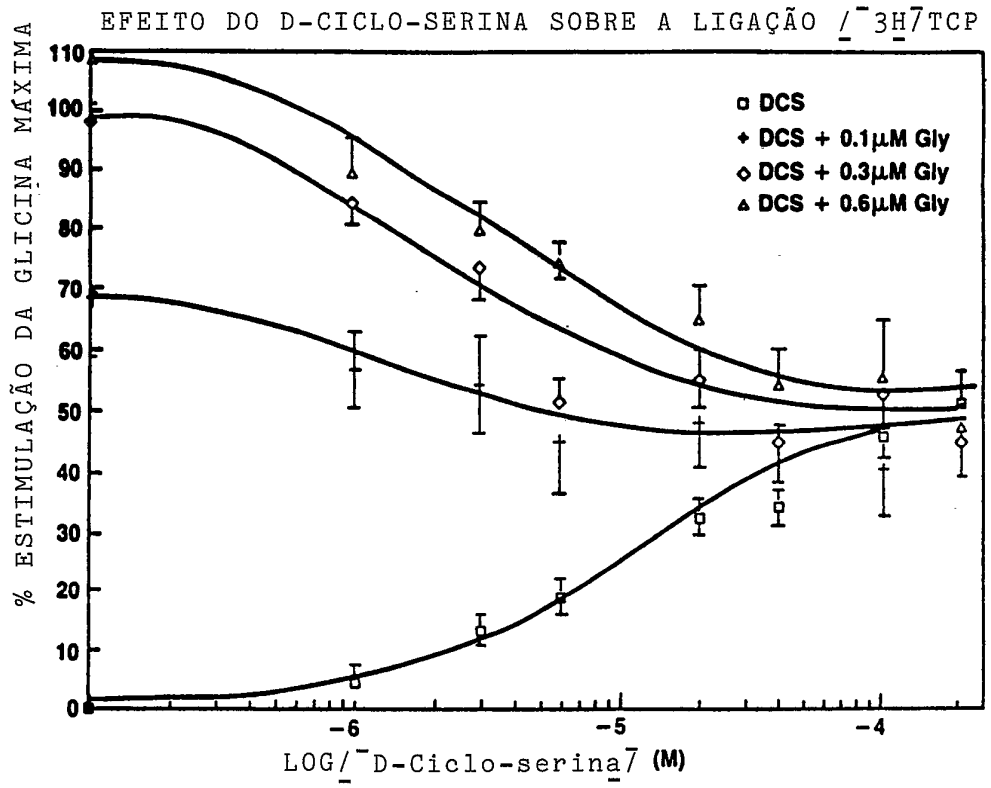
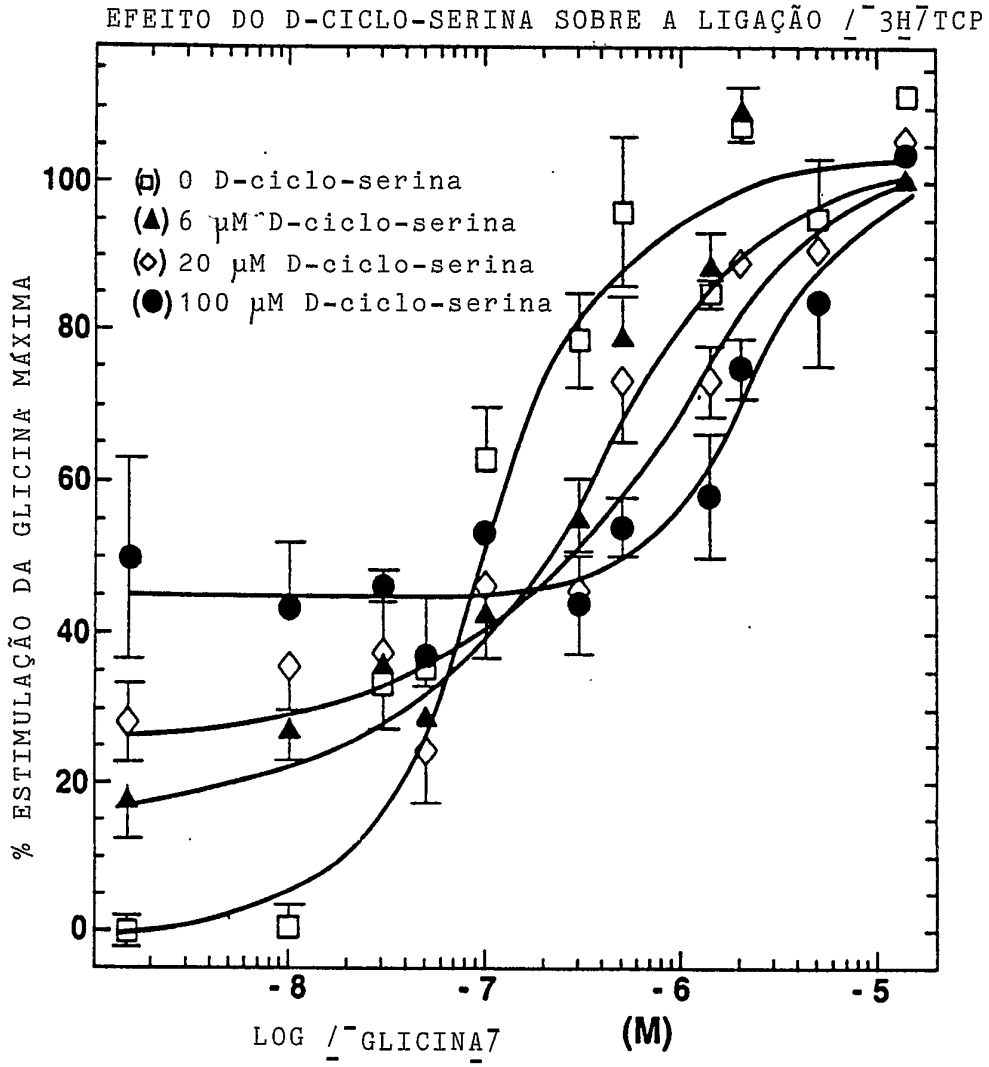

EFEITO DO D-CICLO-SERINA SOBRE A LIGAÇÃO /3H/TCP
% ESTIMULAÇÃO DA GLICINA MÁXIMA
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-6
-5
-4
LOG/D-Ciclo-serina/ (M)
DCS
DCS + 0.1µM Gly
DCS + 0.3µM Gly
DCS + 0.6µM Gly

FIG.2


EFEITO DO D-CICLO-SERINA SOBRE A LIGAÇÃO /-3H-/TCP
(□) 0 D-ciclo-serina
(▲) 6 µM D-ciclo-serina
(◇) 20 µM D-ciclo-serina
(●) 100 µM D-ciclo-serina
% ESTIMULAÇÃO DA GLICINA MÁXIMA
100
80
60
40
20
0
-8
-7
-6
-5
LOG /-GLICINA-/
(M)