

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091263** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.09.03

(22) Дата подачи заявки
2018.11.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C12P 13/06 (2006.01)

(54) **ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ D-СЕРИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/590,109; 62/636,081; 62/636,427;
62/755,157**

(32) **2017.11.22; 2018.02.27; 2018.02.28;
2018.11.02**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/062263**

(87) **WO 2019/104179 2019.05.31**

(71) Заявитель:
**КОНСЕРТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Доллер Дарио, Браммел
Кристофер Л., Лью Джули Ф., Танг
Роджер Д. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее описание относится к дейтерированному D-серину, его фармацевтически приемлемым солям, аналогам и пролекарствам, его фармацевтическим композициям и способам применения.

202091263
A1

202091263

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563076EA/042

ДЕЙТЕРИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ D-СЕРИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ **ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

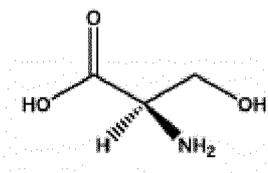
Рецептор N-метил-D-аспартат (NMDA рецептор или NMDAR) представляет собой глутаматный рецептор и ионный канал в нервных клетках. Активация NMDAR позволяет положительно заряженным ионам проходить через мембрану. Рецепторы NMDA играют роль в физиологических процессах, влияющих на память и настроение. См., например, Nicholls et al., Neuron, 2008, 58(1):10-17. Связывание агониста (такого как N-метил-D-аспартат или глутамат) и ко-агониста (такого как глицин или D-серин) требуется для активации NMDAR.

Сообщают, что средства, которые модулируют рецепторы NMDA, являются применимыми во множестве терапевтических применений. Например, мемантин используется для лечения болезни Альцгеймера и деменции телец Леви. Однако, лечение модуляторами NMDA может иметь побочные эффекты, такие как седация и галлюцинации.

Анти-NMDAR энцефалит представляет собой аутоиммунный энцефалит, характеризуемый присутствием антител к синаптическому NMDAR. Анти-NMDAR энцефалит (также известный как энцефалит антител к рецептору NMDA или NMDAR энцефалит) стал наиболее частым и наиболее охарактеризованным аутоиммунным неврологическим расстройством, связанным с антителами. Энцефалит, ассоциированный с антителами к NMDAR, преимущественно поражает детей и молодых взрослых, развивается с или без ассоциации с опухолью, отвечает на лечение, но может рецидивировать. Точная частота анти-NMDAR энцефалита неизвестна. Из-за редкости синдрома и различных клинических проявлений, анти-NMDAR синдром может быть неправильно диагностирован и недораспознан.

Шизофрения является хроническим и разрушительным нейropsychиатрическим расстройством, которое классифицируется как лидирующая причина нетрудоспособности во всем мире. Заболевание поражает около 1% мировой популяции, поражая и мужчин и женщин в равной степени, и затрагивая все этнические и социальноэкономические группы со сходным уровнем распространенности. Заболевание характеризуется множеством симптомов, которые разделяются на три кластера, известные как позитивные симптомы (галлюцинации и бредовое поведение), негативные симптомы (ангедония, социальное выпадение и апатия), и когнитивная дисфункция (нарушенная способность к обучению, памяти и организующим функциям). Доступные в настоящее время антипсихотические лекарственные средства проявляют эффективность в отношении позитивных симптомов, но ограничены в действии для лечения негативных симптомов и когнитивных дефицитов.

D-серин естественно существует в человеческом организме, хотя в существенно меньших количествах чем L-серин. Только L-серин обнаруживают в белках.



(D-Серин)

D-серин представляет собой агонист рецепторов NMDA. Академические исследования продемонстрировали, что пероральное введение D-серина может приводить к дозозависимому улучшению позитивных, негативных и когнитивных симптомов у пациентов с шизофренией при добавлении к D2 антипсихотикам (антипсихотические лекарственные средства, которые связываются с и ингибируют или блокируют активацию D2 рецепторов допамина). Однако, доклинические исследования продемонстрировали, что введение D-серина может вызывать нейротоксичность у крыс. Кроме того, у некоторых пациентов, которые получали высокие дозы D-серина, наблюдали клинические признаки, предполагающие поражение почек. В результате, клиническая разработка D-серина исторически была ограничена.

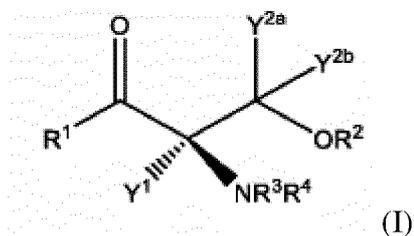
Остается необходимость в улучшенном лечении NMDAR энцефалита и неврологических состояний, опосредованных NMDAR, включающих шизофрению.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время было обнаружено, что дейтерированные формы D-серина (D-D-серин) могут обладать преимущественными свойствами, включая сниженную нейротоксичность, относительно D-серина. Кроме того, дейтерированный D-серин обладает способностью восстанавливать активность рецептора NMDA в ключевых, связанных с болезнью областях головного мозга.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к дейтерированным формам D-серина, его фармацевтически приемлемым солям, аналогам и пролекарствам, их фармацевтическим композициям и способам применения.

В одном аспекте изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле I:



где

R^1 представляет собой -OH, -OD, -O-C₁₋₄ алкил, или остаток аминокислоты;

R^2 представляет собой H, D, -C₁₋₄ алкил, -C(O)-C₁₋₆ алкил, или -C(O)-C₁₋₆ гидроксиалкил;

R^3 представляет собой H, D, или остаток аминокислоты;

R^4 представляет собой H или D;

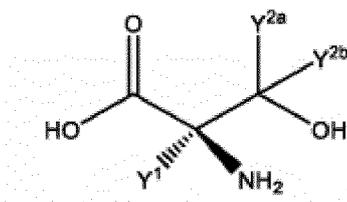
каждый из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляют собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D; где каждое положение обозначенное специфически, как дейтерий, имеет по меньшей мере 50,1% включения дейтерия;

или его фармацевтически приемлемую соль;

и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле I, R^1 или R^3 представляет собой остаток D-D-серина (остаток дейтерированного D-серина).

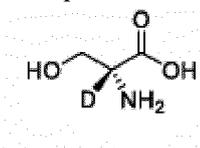
В определенных вариантах осуществления изобретения соединением является соединение по формуле II:



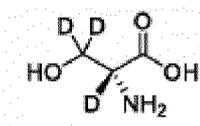
где каждый из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединением представляет собой выбираемое из Соединения 100 и Соединения 103:



Соединение 100



Соединение 103.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение таких соединений и композиций в способах лечения заболеваний и состояний, которые предпочтительно лечат введением модулятора функции рецептора N-метил-D-аспартат (NMDA). Некоторые примерные варианты осуществления изобретения включают способ лечения заболевания или состояния, выбираемого из эпилепсии, NMDAR энцефалита, болезни Паркинсона, когнитивного дефицита при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, мягких когнитивных нарушений, амиотрофического бокового склероза (БАС), болезни Хантингтона, шизофрении (включая позитивные, когнитивные и/или негативные симптомы шизофрении, а также продромальную шизофрению), биполярного расстройства, биполярной мании, биполярной депрессии, депрессии, рефрактерной к лечению, когнитивного дефицита при депрессии, большого депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, большого депрессивного расстройства со смешанными характеристиками, и когнитивного дефицита, ассоциированного с

заболеваниями или состояниями, такими как болезнь Хантингтона, субъективного когнитивного снижения, травматического повреждения головного мозга, деменции телец Леви, способ включает стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ лечения шизофрении (включая позитивные, негативные и/или когнитивные симптомы шизофрении), способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Дополнительные аспекты и варианты осуществления изобретения также описаны в настоящем описании.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1 представляет собой график, демонстрирующий концентрацию Соединения 100 в плазме, гиппокампе и коре крыс после введения разовой дозы 30 мг/кг.

Фиг. 2 представляет собой график, демонстрирующий концентрацию не-дейтерированного D-серина в плазме, гиппокампе и коре крыс после введения разовой дозы 300 мг/кг.

Фиг. 3 представляет собой график, демонстрирующий концентрацию Соединения 100 в плазме, гиппокампе и коре крыс после введения разовой дозы 150 мг/кг.

Фиг. 4 представляет собой график, демонстрирующий уровень азота мочевины у крыс после введения разовой дозы 150 мг/кг или Соединения 100 или не-дейтерированного D-серина.

Фиг. 5 представляет собой график, демонстрирующий уровень креатинина у крыс после введения разовой дозы 150 мг/кг или Соединения 100 не-дейтерированного D-серина.

Фиг. 6 представляет собой график, демонстрирующий уровень GGAT у крыс после введения разовой дозы 150 мг/кг или Соединения 100 или не-дейтерированного D-серина.

Фиг. 7 представляет собой график, демонстрирующий уровень креатинина у крыс после ПО (перорального) введения не-дейтерированного D-Серина и дейтерированного D-Серина (Соединение 100).

Фиг. 8 представляет собой график, демонстрирующий средний уровень креатинина у крыс после ПО (перорального) введения не-дейтерированного D-Серина и дейтерированного D-Серина (Соединение 100).

Фиг. 9 представляет собой график, демонстрирующий уровень азота мочевины (BUN) у крыс после ПО (перорального) введения не-дейтерированного D-Серина и дейтерированного D-Серина (Соединение 100).

Фиг. 10 представляет собой график, демонстрирующий средний уровень азота мочевины (BUN) у крыс после ПО (перорального) введения не-дейтерированного D-Серина и дейтерированного D-Серина (Соединение 100).

Фиг. 11 представляет собой график, демонстрирующий уровень азота мочевины у крыс после введения разных доз не-дейтерированного D-серина.

Фиг. 12 представляет собой график, демонстрирующий уровень креатинина у крыс после введения различных доз не-дейтерированного D-серина.

Фиг. 13 представляет собой график, демонстрирующий уровень GGAT у крыс после введения различных доз не-дейтерированного D-серина.

Фиг. 14 представляет собой линейный график, показывающий активность рецептора NMDA для не-дейтерированного (“Протио”) D-серина и соединения 100 в автоматизированной системе фиксации потенциалов.

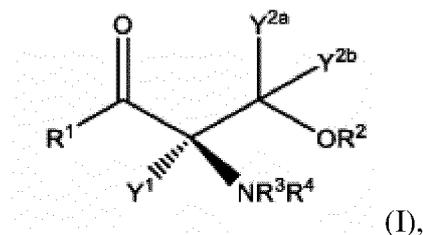
Фиг. 15 представляет собой столбчатую диаграмму, демонстрирующую накопление соединения 100 в головном мозге крыс Sprague-Dawley.

Фиг. 16 представляет собой график, демонстрирующий концентрацию соединения 100 в головном мозге крыс Sprague-Dawley после 4 дней введения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к дейтерированным формам D-серина, его фармацевтически приемлемым солям, аналогам и пролекарствам, их фармацевтическим композициям и способам применения.

В одном аспекте изобретение обеспечивает соединение по формуле I:



где

R^1 представляет собой -OH, -OD, -O-C₁₋₄ алкил, или остаток аминокислоты;

R^2 представляет собой H, D, -C₁₋₄ алкил, -C(O)-C₁₋₆ алкил, или -C(O)-C₁₋₆ гидроксиалкил;

R^3 представляет собой H, D, или остаток аминокислоты;

R^4 представляет собой H или D;

каждый из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D; где каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 50,1% включения дейтерия;

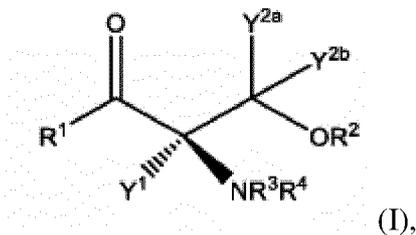
или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле I, R^1 или R^3 представляет собой остаток D-D-серина (остаток дейтерированного D-серина). Когда R^1 или R^3 представляет собой остаток D-D-серина, соединение по формуле I представляет собой дипептид; когда оба R^1 и R^3 представляют собой остатки D-D-серина, соединение по формуле I представляет собой трипептид.

В определенных вариантах осуществления формулы I, один из Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой H и другой представляет собой D.

В другом аспекте изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле I:



где

R^1 представляет собой -OH, -OD, -O- C_{1-4} алкил, или остаток аминокислоты;

R^2 представляет собой H, D, - C_{1-4} алкил, -C(O)- C_{1-6} алкил, или -C(O)- C_{1-6} гидроксиалкил;

R^3 представляет собой H, D, или остаток аминокислоты;

R^4 представляет собой H или D;

каждый из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D; где каждое положение, специфически обозначенное как дейтерий, имеет по меньшей мере 50,1% включения дейтерия;

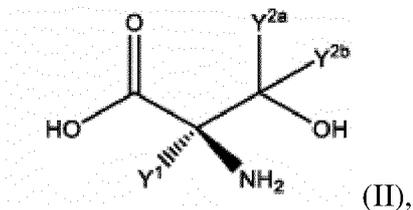
или его фармацевтически приемлемая соль;

и фармацевтически приемлемая носитель.

В определенных вариантах осуществления изобретения каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле I, R^1 или R^3 представляет собой остаток D-D-серина (остаток дейтерированного D-серина).

В определенных вариантах осуществления композиций по изобретению соединение представляет собой соединение по формуле II:



где каждый из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D;

или его фармацевтически приемлемая соль.

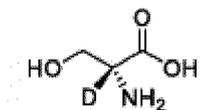
В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по формуле II, Y^1 представляет собой D.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле II, Y^{2a} и Y^{2b} каждый является H.

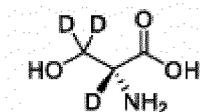
В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле II, Y^1 представляет собой D, и Y^{2a} и Y^{2b} каждый представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле II, Y^{2a} и Y^{2b} каждый является D. В других вариантах осуществления формулы II, один из Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой H и другой представляет собой D.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по формуле II представляет собой выбираемое из Соединения 100 и Соединения 103:



Соединение 100



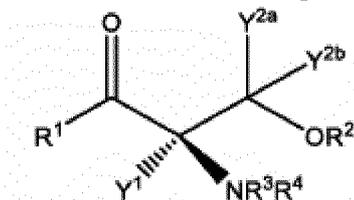
Соединение 103.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле II, каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия. В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле II, каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 95% включения дейтерия. В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле II, каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 97% включения дейтерия.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле II, Y^1 представляет собой D, и Y^{2a} и Y^{2b} каждый является H, и Y^1 имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия, или по меньшей мере 95% включения дейтерия или по меньшей мере 97% включения дейтерия.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле II, любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в его натуральной изотопной обогатенности, представляет собой.

В одном аспекте изобретение обеспечивает соединение по формуле Ia:



(Ia),

где

R^1 представляет собой -OH, -OD, или -O-PG¹, -O-C₁₋₆ циклоалкил или остаток аминокислоты;

R^2 представляет собой H, D, -C₁₋₄ алкил, -C(O)-C₁₋₆ алкил, или -C(O)-C₁₋₆ гидроксипалкил;

и или

а) R^3 представляет собой H, D, или PG^2 ; и

R^4 представляет собой H или D; где каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 50,1% включения дейтерия;

или

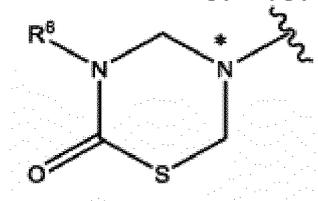
б) R^3 и R^4 вместе с атомом азота образуют гетероциклическую защитную группу;

где PG^1 и PG^2 являются группами пролекарства;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления изобретения каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия. В определенных вариантах осуществления изобретения каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 95% включения дейтерия. В определенных вариантах осуществления изобретения каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 97% включения дейтерия.

Термин “группа пролекарства”, как используется в настоящем описании, относится к группе, которая может быть отщеплена в физиологических условиях (например, *in vivo*) для обеспечения незащищенного компонента (например, карбоксилатной или аминогруппы). Следовательно, PG^1 может быть любой группой, которая отщепляется в физиологических условиях для обеспечения незащищенной карбоксилатной группы (т.е., соединения по формуле Ia, где R^1 представляет собой OH); примеры подходящих PG^1 групп включают $-C_{1-6}$ алкил (такой как метил, этил, изопропил, трет-бутил, неопентил), $-C_{3-6}$ циклоалкил (включая циклогексил), или остаток аминокислоты. PG^2 может быть любой группой, которая отщепляется в физиологических условиях для обеспечения незащищенной аминогруппы; примеры подходящих PG^2 групп включают остаток аминокислоты или группу по формуле: $-C(O)OC(Z^1Z^2)OR^5$, в которой Z^1 и Z^2 независимо выбирают из H, D, C_{1-2} алкила, или вместе образуют C_3-C_5 карбоцикл с атомом углерода, к которому они прикреплены; и R^5 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу (включая C_{1-6} алкил или частично или полностью ненасыщенную C_{2-6} алифатическую группу), C_{3-6} циклоалкил, или C_{4-6} карбоциклил (который может быть частично или полностью ненасыщенным); где каждый R^5 необязательно замещен арилом или гетероциклилом. Гетероциклическая защитная группа, образованная с R^3 и R^4 , может быть группой, имеющей структуру:

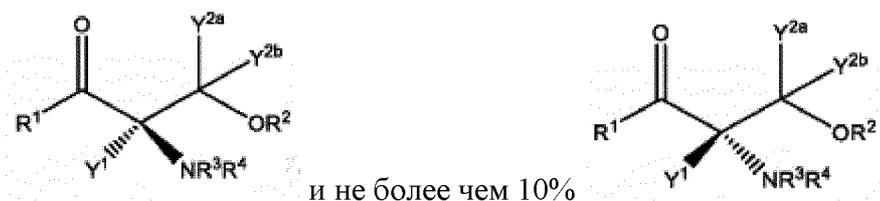


и

R^6 представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил, циклогексил, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

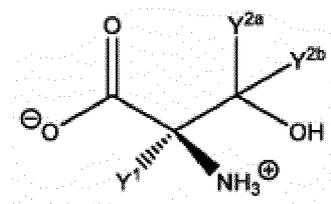
В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле Ia, R^1 или R^3 представляет собой остаток D-D-серина (остаток дейтерированного D-серина).

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по формуле I или II является по меньшей мере около 90% стереометрически чистым, например, для соединения по формуле I, соединение включает по меньшей мере 90% структуры



В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по формуле Ia является по меньшей мере на около 90% стереометрически чистым, например, для соединения по формуле Ia, соединение включает по меньшей мере 90% структуры.

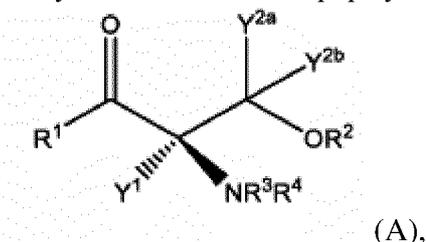
Соединение по формуле I или II может существовать в виде цвиттериона (например, соединение по формуле II может быть представлено структурой:



). Понятно, что такие цвиттерионные формы включают в рамки настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция подходит для перорального введения. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция подходит для внутривенного введения.

В одном аспекте изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле A:



где

R^1 представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{OD}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, или остаток аминокислоты;

R^2 представляет собой H, D, $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил, или $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ гидроксилалкил;

R^3 представляет собой H, D, или остаток аминокислоты;

R^4 представляет собой H или D;

каждый из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D; где каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 50,1% включения дейтерия;

или его фармацевтически приемлемая соль;

и фармацевтически приемлемый носитель;

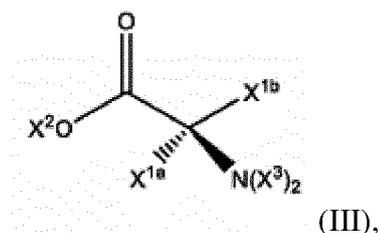
где композиция включает терапевтически эффективное количество соединения, имеющего конфигурацию D-аминокислоты.

В определенных вариантах осуществления изобретения каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия. В определенных вариантах осуществления изобретения, каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия. В определенных вариантах осуществления изобретения каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 95% включения дейтерия.

Когда R^1 или R^3 представляет собой остаток аминокислоты, соединение по формуле I представляет собой дипептид, где одна или обе аминокислоты представляют собой D-D-серин.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к дейтерированным формам глицина, его фармацевтически приемлемым солям, аналогам и пролекарствам, их фармацевтическим композициям и способам их применений.

В определенных аспектах изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле III:



где

каждый из X^{1a} , X^{1b} , и X^2 представляет собой независимо H или D; и

каждый из X^3 представляет собой H или D;

с условием, что по меньшей мере один из X^{1a} и X^{1b} представляет собой D;

или его фармацевтически приемлемая соль;

и его фармацевтически приемлемый носитель.

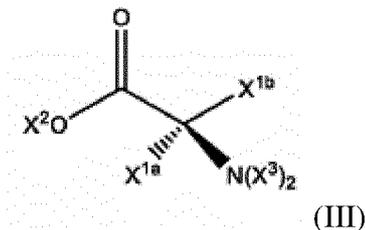
В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле III, X^{1a} представляет собой D, и X^{1b} представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления изобретения, в соединении по формуле III, X^{1a} представляет собой H, и X^{1b} представляет собой D.

В определенных вариантах осуществления изобретения, в соединении по формуле III, X^{1a} и X^{1b} каждый является D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение выбирают из любого из соединений, указанных в таблице С (ниже):

Таблица С: Примеры соединений по формуле III

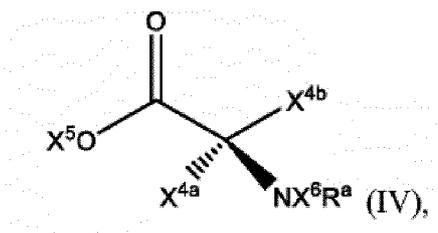


Соединение №	X^{1a}	X^{1b}	X^2	Каждый X^3
300	D	H	H	H
301	H	D	H	H
302	D	D	H	H
303	D	H	D	D
304	H	D	D	D
305	D	D	D	D

или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к дейтерированным формам саркозина, его фармацевтически приемлемой соли, аналогам и пролекарствам, его фармацевтическим композициям и способам применения.

В определенных аспектах изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле IV:



где

каждый из X^{4a} , X^{4b} , X^5 и X^6 представляет собой независимо H или D; и

каждый R^a представляет собой CH_3 , CH_2D , CD_2H или CD_3 ;

с условием, что по меньшей мере один из X^{4a} , X^{4b} и R^a включает D;

или его фармацевтически приемлемая соль;

и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле IV, X^{4a} представляет собой D, и X^{4b} представляет собой H.

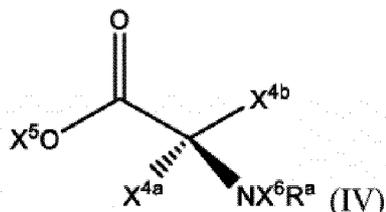
В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле IV, X^{4a} представляет собой H, и X^{4b} представляет собой D.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле IV, X^{4a} и X^{4b} каждый является D.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле IV, R^a представляет собой CD_3 .

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение выбирают из любого из соединений, представленных в таблице D (ниже):

Таблица D: Примеры соединений по формуле IV

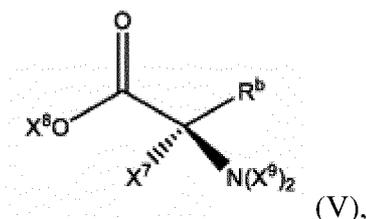


Соединение №	X^{4a}	X^{4b}	X^5	X^6	R^a
400	D	H	H	H	CH_3
401	H	D	H	H	CH_3
402	D	D	H	H	CH_3
403	D	H	H	H	CD_3
404	H	D	H	H	CD_3
405	D	D	H	H	CD_3
406	D	H	D	D	CH_3
407	H	D	D	D	CH_3
408	D	D	D	D	CH_3
409	D	H	D	D	CD_3
410	H	D	D	D	CD_3
411	D	D	D	D	CD_3
412	H	H	H	H	CD_3
413	H	H	D	D	CD_3

или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к дейтерированным формам D-аланина, его фармацевтически приемлемым солям, его аналогам и пролекарствам, его фармацевтическим композициям и способам применения.

В определенных аспектах изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле V:



где

каждый из X^7 и X^8 представляет собой независимо H или D;

каждый X^9 представляет собой H или D; и

каждый R^b представляет собой CH_3 , CH_2D , CD_2H или CD_3 ;

с условием, что по меньшей мере один из X^7 и R^b включает D;

или его фармацевтически приемлемая соль;

и фармацевтически приемлемый носитель.

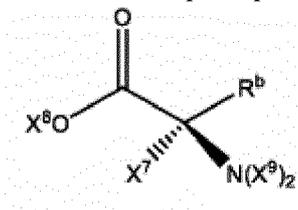
В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле V, X^7 представляет собой H и R^b представляет собой CD_3 .

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле V, X^7 представляет собой D и R^b представляет собой CD_3 .

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле V, X^7 представляет собой D и R^b представляет собой CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбирают из любого из соединений, указанных в таблице E (ниже):

Таблица E: Примеры соединений по формуле V

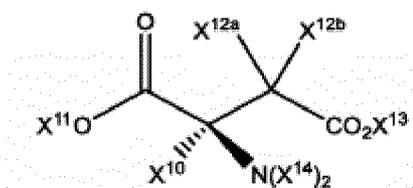


Соединение №	X^7	X^8	Каждый X^9	R^b
500	D	H	H	CH_3
501	D	D	D	CH_3
502	D	H	H	CD_3
503	D	D	D	CD_3
504	H	H	H	CD_3
505	H	D	D	CD_3

или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к дейтерированным формам D-аспарагиновой кислоты, ее фармацевтически приемлемой соли, ее аналогам и пролекарствам, ее фармацевтически приемлемым композициям и способам применения.

В определенных аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле VI:



(VI),

где

каждый из X^{10} , X^{11} , X^{12a} , X^{12b} , и X^{13} представляет собой независимо H или D; и каждый X^{14} представляет собой H или D;

с условием, что по меньшей мере один из X^{10} , X^{12a} и X^{12b} представляет собой D;

или его фармацевтически приемлемая соль;

и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле VI, X^{10} представляет собой H, X^{12a} представляет собой H и X^{12b} представляет собой D.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле VI, X^{10} представляет собой H, X^{12a} представляет собой D и X^{12b} представляет собой D.

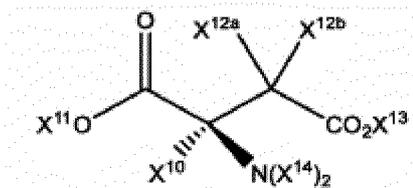
В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле VI, X^{10} представляет собой D, X^{12a} представляет собой H и X^{12b} представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле VI, X^{10} представляет собой D, X^{12a} представляет собой H и X^{12b} представляет собой D.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле VI, X^{10} представляет собой D, X^{12a} представляет собой D и X^{12b} представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбирают из любого из соединений, указанных в таблице F (ниже):

Таблица F: Примеры соединений по формуле VI



(VI)

Соединение №	X^{10}	X^{11}	X^{12a}	X^{12b}	X^{13}	Каждый X^{14}
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

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбирают из любого из Соединений, указанных в таблице С, таблице D, таблице E или таблице F (выше), или их фармацевтически приемлемой соли, где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в его натуральной изотопной обогащенности.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле III, IV, V или VI, каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включение дейтерия.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле III, IV, V или VI, любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в его натуральной изотонной обогащенности.

В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле V или VI является по существу на около 90% стереомерно чистым.

В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция, включающая одно или более соединений по формуле III, IV, V и VI подходят для перорального введения.

В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает от 0,1 г до 60 г соединения по формуле III, IV, V или VI.

В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция, включающая одно или более соединений по формуле III, IV, V и VI подходит для внутривенного введения. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает от 0,1 г до 60 г соединения по формуле III, IV, V или VI.

Другой аспект изобретения представляет собой стандартную лекарственную форму, включающую соединение по формуле I или формуле II, или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. В определенных вариантах осуществления изобретения количество соединения по формуле I или формуле II или его фармацевтически приемлемая соль находится в диапазоне от 1 г до 10 г, или от 1 г до 5 г. В определенных вариантах осуществления изобретения количество соединения по формуле I или формуле II, или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 1 г, около 2 г, около 3 г, около 4 г, или около 5 г, около 8 г, около 10 г, или в диапазоне от около 5 г до около 10 г. В определенных вариантах осуществления изобретения количество соединения по формуле I или формуле II, или их фармацевтически приемлемой соли составляет 1 г, 2 г, 3 г, 4 г, 5 г, 8 г, 10 г, или в диапазоне от 5 до 10 г. В определенных вариантах осуществления изобретения стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку. В определенных

вариантах осуществления изобретения стандартная лекарственная форма представляет собой саше.

Другой аспект изобретения представляет собой упакованную фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле I или формуле II, или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с контейнером или упаковкой. В определенных вариантах осуществления изобретения количество соединения по формуле I или формуле II, или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от 1 г до 10 г, или от 1 г до 5 г. В определенных вариантах осуществления изобретения количество соединения по формуле I или формуле II или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 1 г, около 2 г, около 3 г, около 4 г, или около 5 г, около 8 г, около 10 г, или в диапазоне от около 5 г до около 10 г. В определенных вариантах осуществления изобретения количество соединения по формуле I или формуле II, или его фармацевтически приемлемой соли, составляет 1 г, 2 г, 3 г, 4 г, 5 г, 8 г, 10 г, или в диапазоне от 5 до 10 г. В определенных вариантах осуществления изобретения упакованная фармацевтическая композиция включает таблетку. В определенных вариантах осуществления изобретения упакованная фармацевтическая композиция включает саше.

В другом аспекте изобретение обеспечивает терапевтические методы.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения NMDAR энцефалита, способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по изобретению.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения эпилепсии, NMDAR энцефалита, болезни Паркинсона, когнитивного дефицита при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, легкого когнитивного нарушения, бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Хантингтона, шизофрении (включая позитивные, когнитивные и/или негативные симптомы шизофрении, а также продромальную шизофрению), биполярного расстройства, биполярной мании, биполярной депрессии, депрессии, рефрактерной к лечению, когнитивного дефицита при депрессии, большого депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, большого депрессивного расстройства со смешанными характеристиками, и когнитивного дефицита в ассоциации с заболеваниями или состояниями, такими как болезнь Хантингтона, субъективного когнитивного снижения, травматического повреждения головного мозга, деменции телец Леви, способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения дополнительных заболеваний или состояний, включающих посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), атаксию, и расстройства дефицита серина, способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает способ лечения депрессии, способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ увеличения функции рецептора NMDA, способ включает контакт клетки с фармацевтической композицией по настоящему изобретению, так что функция рецептора NMDA в клетке увеличивается.

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения шизофрении (включая позитивные, негативные и/или когнитивные симптомы шизофрении), способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

В определенных вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений, композиций или способов, введение соединения по настоящему изобретению (например, Соединения 100) приводит к сниженной нефротоксичности по сравнению с введением эквивалентной дозы (не-дейтерированного) D-Серина.

Определения

Термин “лечить” обозначает снижение, подавление, облегчение, остановку или стабилизацию развития или прогрессирования заболевания (например, заболевания или расстройства, указанного в настоящем описании), уменьшение тяжести заболевания или улучшение симптомов, ассоциированных с заболеванием.

“Заболевание” обозначает любое состояние или расстройство, которое повреждает или вмешивается в нормальную функцию клетки, ткани или органа.

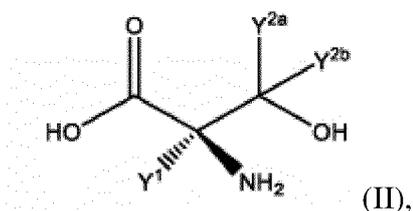
Как используется в настоящем описании термин “пациент” включает людей и нечеловекообразных млекопитающих. Неограничивающие примеры нечеловекообразных млекопитающих включают мышей, крыс, морских свинок, кроликов, собак, кошек, обезьян, приматов, свиней, коров, овец, лошадей и др. В определенных вариантах осуществления изобретения пациент представляет собой человека, страдающего от шизофрении.

Термин “алкил” относится к одновалентной насыщенной углеводородной группе. C₁-C₄ алкил представляет собой алкил, имеющий от 1 до 4 атомов углерода; C₁-C₆ алкил представляет собой алкил имеющий от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкил может быть линейным или разветвленным. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкил может быть первичным, вторичным или третичным. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил; этил; пропил, включая н-пропил и изопропил; бутил, включая н-бутил, изобутил, втор-бутил, и т-бутил; пентил, включая, например, н-пентил, изопентил, и неопентил; и гексил, включая, например, н-гексил и 2-метилпентил. Неограничивающие примеры первичных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил, и н-гексил. Неограничивающие примеры вторичных алкильных групп включают изопропил, втор-бутил, и 2-метилпентил. Неограничивающие примеры третичных алкильных групп

включают т-бутил. “С₁-С₆ гидроксиалкильная” группа представляет собой С₁-С₆ алкильную группу, замещенную одним - тремя гидроксильными группами.

Понимают, что некоторые вариации натурального изотопного обогащения появляются в синтезированном соединении в зависимости от происхождения химических материалов, используемых в синтезе. Следовательно, получение Соединения 1 исходно содержит небольшие количества дейтерированных изопологов. Концентрация натурально обогащенных стабильных изотопов водорода и углерода, несмотря на эту вариацию, является небольшой и нематериальной при сравнении со степенью изотопного замещения соединений по настоящему изобретению. См, например, Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

Термин “D-D-серин” относится к дейтерированному аналогу аминокислоты серин в (D)-конфигурации. D-D-серин может быть представлен структурой по формуле II:



где каждый из Y¹, Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y¹, Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D.

Термин “остаток аминокислоты” относится к группе по общей формуле -C(O)-CHR-NH₂ или HO-C(O)-CHR-NH-, и N-алкилированным его производным (-C(O)-CHR-N(алкил)-), где R представляет собой боковую цепь аминокислоты, и включает естественные и синтетические аминокислоты в (D)-, (L)- или рацемической (D, L) конфигурации. Понимают, что когда переменная R¹ или R² по формуле I, здесь является остатком аминокислоты, остаток аминокислоты связан с остатком молекулы посредством амидной связи. Примерные аминокислоты включают остаток любой натуральной аминокислоты, включая ее дейтерированные формы. Например, остатком аминокислоты может быть остаток дейтерированного D-серина (D-D-серин).

В соединениях по настоящему изобретению любой атом, специфически не обозначенный как определенный изотоп, обозначает любой стабильный изотоп такого атома. Если не указано иначе, когда положение обозначено специфически как “H” или “водород”, понимают, что положение содержит водород в его натуральной обогащенности изотопного состава. Однако, в определенных вариантах осуществления изобретения, когда специфически указано, когда положение обозначено специфически как “H” или “водород”, положение имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% водорода. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда специфически установлено, когда положение обозначено специфически как “H” или “водород”, положение включает ≤20% дейтерия, ≤10% дейтерия, ≤5% дейтерия, ≤4% дейтерия, ≤3% дейтерия, ≤2% дейтерия, или ≤1% дейтерия. Также если не указано иначе,

когда положение обозначено специфически как “D” или “дейтерий”, положение понимают как имеющее дейтерий в обогащенности, который является по меньшей мере в 3340 раз больше, чем натуральная обогащенность дейтерия, которая составляет 0,015% (т.е. по меньшей мере 50,1% включения дейтерия).

Термин “фактор изотопного обогащения”, как используется в настоящем описании, обозначает соотношение между изотопной обогащенностью и натуральной обогащенностью установленным изотопом.

В других вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению имеет фактор изотопной обогащенности для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия в каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия), или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 52,5%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 60%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению, каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 67,5%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 75%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 82,5%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 95%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 97,5%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления изобретения в соединении по настоящему изобретению каждый обозначенный атом дейтерия имеет включение дейтерия по меньшей мере 99,5%.

Включение дейтерия в соединение по изобретению может быть измерено с использованием множества методик, некоторые из которых известны в области техники.

Например, ^1H ЯМР может быть использован для измерения включения дейтерия (например, посредством измерения отсутствия или снижения сигналов протона, соответствующих дейтерированным положениям, например, относительно недейтерированного положения или положений).

Термин “изотополог” относится к видам, в которых химическая структура отличается от специфического соединения по настоящему изобретению только по его изотопному составу.

Термин “соединение,” в отношении соединения по настоящему изобретению, относится к коллекции молекул, имеющих идентичную химическую структуру, за исключением этого, могут быть изотопные варианты среди составляющих атомов молекул. Следовательно, очевидно для специалиста в области техники, что соединение, представленное определенной химической структурой, будет содержать молекулы, имеющие дейтерий в каждом из положений, обозначенных как дейтерий в химической структуре, и могут также содержать изотопологи, имеющие атомы водорода в одном или более из обозначенных положений дейтерия в такой структуре. Относительное количество таких изотопологов в соединении по настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, включая изотопную чистоту дейтерированных реагентов, используемых для получения соединения и эффективности включения дейтерия на различных стадиях синтеза, используемых для получения соединения.

Изобретение также обеспечивает соли соединений по изобретению.

Соль соединения по настоящему изобретению образуется между кислотой и основной группой соединения, такой как аминифункциональная группа, или основанием и кислой группой соединения, такой как карбоксильная функциональная группа. В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения соединение представляет собой фармацевтически приемлемую аддитивную соль кислоты. В одном варианте осуществления изобретения аддитивной солью кислоты может быть дейтерированная аддитивная соль кислоты.

Термин “фармацевтически приемлемая,” как используется в настоящем описании, относится к компоненту, который представляет собой, в рамках озвученного медицинского суждения, подходящую для применения в контакте с тканями людей и других млекопитающих без нежелательной токсичности, раздражения, аллергического ответа и подобного и соответствующих приемлемому соотношению польза/риск. “Фармацевтически приемлемая соль” обозначает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту способна обеспечивать или непосредственно или опосредованно, соединение по настоящему изобретению. “Фармацевтически приемлемый противоион” представляет собой ионную часть соли, которая является нетоксичной при высвобождении из соли при введении реципиенту.

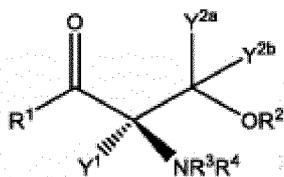
Кислоты, обычно используемые для получения фармацевтически приемлемой соли, включают неорганические кислоты, такие как кислый бисульфид, соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная

кислота, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, виннокаменная кислота, бивиннокаменная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, безиловая кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутамовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, карбоновая кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также связанные неорганические и органические кислоты. Следовательно, такие фармацевтически приемлемые соли включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дегидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себакат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терфталат, сульфонат, ксилен сульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксибутират, гликолат, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтически приемлемая аддитивная соль кислоты включают таковые, образованные с минеральными кислотами, такими как соляная кислота и бромистоводородная кислота, и особенно такими, образованными с органическими кислотами, такими как малеиновая кислота. В одном варианте осуществления изобретения кислоты, обычно используемые для получения фармацевтически приемлемых солей, включают вышеперечисленные неорганические кислоты, где по меньшей мере один водород заменен дейтерием.

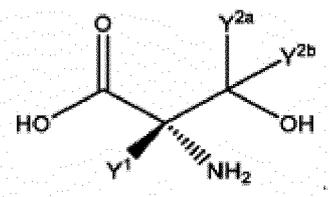
Фармацевтически приемлемой солью также может быть соль соединения по настоящему изобретению, имеющему кислую функциональную группу, такую как функциональная группа карбоновой кислоты, и основания. Примерные основания включают, без ограничения, гидроксиды щелочных металлов, включая натрий, калий и литий; гидроксиды щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний; гидроксиды других металлов, таких как алюминий и цинк; аммиак, органические амины, такие как незамещенные или гидроксил-замещенные моно-, ди-, или три-алкиламины, дициклогексиламин; трибутиламин; пиридин; N-метил, N-этиламин; диэтиламин; триэтиламин; моно-, бис-, или трис-(2-ОН-(C₁-C₆)-алкиламин), например, N, N-диметил-N-(2-гидроксиэтил)амин или три-(2-гидроксиэтил)амин; N-метил-D-глюкамин; морфолин; тиоморфолин; пиперидин; пирролидин; и аминокислоты, такие как аргинин, лизин и подобные.

Определенные соединения по настоящему изобретению (например, соединения по формуле I, II, V или VI) содержат асимметричный атом углерода (т.е. углерод, несущий группы -NH₂ или NR³R⁴ и Y¹ в соединении по формуле I или II) и может содержать один или более дополнительных асимметричных атомов углерода. В определенных вариантах

осуществления изобретения соединение по формуле I или II представляет собой аналог дейтерированного D-серина, по существу, свободный от других возможных стереоизомеров, например, соединение по формуле I по существу не содержит соединение структуры:



и соединение по формуле II по существу не содержит соединение структуры:



Термин “по существу свободный от других стереоизомеров”, как используется в настоящем описании, обозначает присутствие менее чем 25% других стереоизомеров, предпочтительно менее чем 10% других стереоизомеров, более предпочтительно менее чем 5% других стереоизомеров. Методы получения или синтеза отдельного стереоизомера (например, энантиомера или диастереомера) для заданного соединения известны в области техники и могут быть применены, как практические для конечных соединений или к начальным материалам или промежуточным продуктам.

Если не указано иначе, когда описанное соединение названо или изображено по структуре, имеющей один или более хиральных центров неустановленной стереохимии, понимают, что оно представляет все возможные стереоизомеры соединения.

Термин “стабильные соединения,” как используется в настоящем описании, относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для возможности их производства, и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы быть полезным для целей, описанных в настоящем описании (например, рецептирования в терапевтические продукты, промежуточные продукты для применения в получении терапевтических соединений, выделяемых или хранящихся промежуточных соединений, лечения заболевания или состояния, отвечающего на терапевтические агенты).

“Стереоизомер” относится и к энантиомерам и к диастереомерам. “Трет” и “т-” каждый относится к третичному. “Втор” или “в-” каждый относится к вторичному, “н-” относится к нормальному, “и-” относится к изо. “US” относится к Соединенным Штатам Америки.

“Замещенный дейтерием” относится к замене одного или более атомов водорода соответствующим количеством атомов дейтерия.

На всем протяжении настоящей спецификации переменная может быть описана как в общем (например, “каждый R”) или может быть описана специфически (например, R¹,

R^2 , R^3 , и др.). Если не указано иначе, когда переменная описана как общая, она обозначает включение всех специфических вариантов осуществления изобретения такой определенной переменной.

Как используется в настоящем описании, термин "шизофрения" относится к психиатрическому расстройству, которое включает по меньшей мере два из следующего: бред, галлюцинации, дезорганизованную речь, грубо дезорганизованное или кататоническое поведение или негативные симптомы. У пациентов может быть диагностирована шизофрения с использованием критериев DSM-IV (APA, 2013, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition), Washington, D.C.).

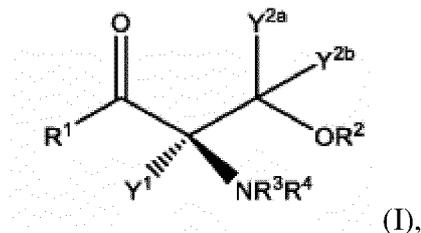
"Негативные" симптомы шизофрении включают аффективное притупление, апатию, алогизм и социальное выпадение, которые могут быть оценены с использованием SANS (шкала для оценки негативных симптомов; см. Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa).

"Позитивные" симптомы шизофрении включают бред и галлюцинации, которые могут быть оценены с использованием PANSS (шкала позитивных и негативных синдромов; см. Kay et al., 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261-276).

"Когнитивные" симптомы шизофрении включают нарушение получения, организации и использования интеллектуальных знаний, которые могут быть измерены по когнитивной субшкале шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS-когнитивной субшкале) (Lindenmayer et al., 1994, J. Nerv. Ment. Dis. 182:631-638) или с помощью когнитивных заданий, таких как Wisconsin Card Sorting Test.

Терапевтические композиции

В определенных аспектах или вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле I:



где

R^1 представляет собой -OH, -OD, -O- C_{1-4} алкил, или остаток аминокислоты;

R^2 представляет собой H, D, - C_{1-4} алкил, -C(O)- C_{1-6} алкил, или -C(O)- C_{1-6} гидроксиалкил;

R^3 представляет собой H, D, или остаток аминокислоты;

R^4 представляет собой H или D; и

каждый из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D;

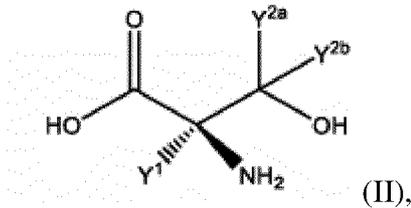
или его фармацевтически приемлемая соль;

и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах осуществления соединения по формуле I, R¹ или R³ представляет собой остаток D-D-серина (соединение представляет собой дипептид).

В другом аспекте изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле Ia, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение по формуле II:



где каждый из Y¹, Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y¹, Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D;

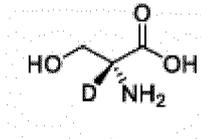
или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления соединения по формуле I или формуле II, Y¹ представляет собой D.

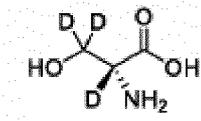
В определенных вариантах осуществления соединения по формуле I или формуле II, Y^{2a} и Y^{2b} каждый является H.

В определенных вариантах осуществления соединения по формуле I или формуле II, Y^{2a} и Y^{2b} каждый является D.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по формуле II выбирают из Соединения 100 и Соединения 103:



Соединение 100



Соединение 103.

В определенных вариантах осуществления соединения по формуле I или формуле II, каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия.

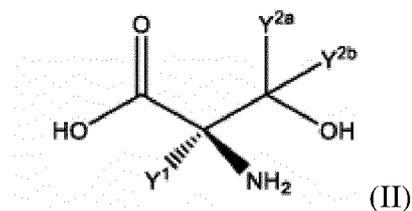
В определенных вариантах осуществления изобретения в соединении по формуле II, Y¹ представляет собой D, и Y^{2a} и Y^{2b} каждый являются H, и Y¹ имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия, или по меньшей мере 95% включения дейтерия или по меньшей мере 97% включения дейтерия.

В определенных вариантах осуществления соединения по формуле I или формуле II, любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в его натуральной изотопной обогащенности.

В определенных вариантах осуществления соединения по формуле I или формуле II, соединение является по существу на около 90% стереомерно чистым.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбирают из любого одного из соединений, указанных в таблице A (ниже):

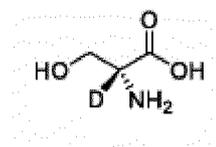
Таблица A: Примеры соединений по формуле II



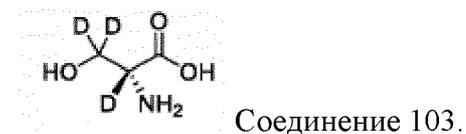
Соединение №	Y ¹	Y ^{2a}	Y ^{2b}	R ¹
100	D	H	H	OH
101	D	D	H	OH
102	D	H	D	OH
103	D	D	D	OH
104	H	D	D	OH
105	H	D	H	OH
106	H	H	D	OH

или его фармацевтически приемлемая соль.

В специфическом варианте осуществления изобретения соединение представляет собой Соединение 100:

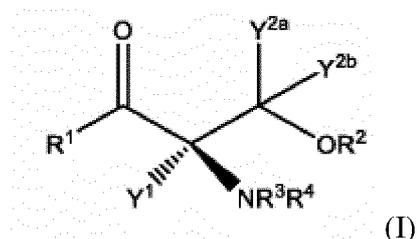


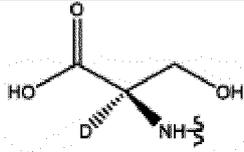
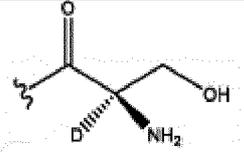
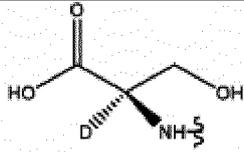
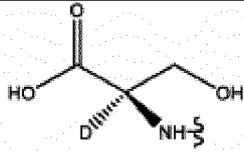
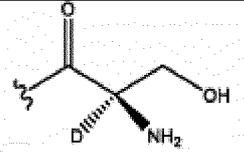
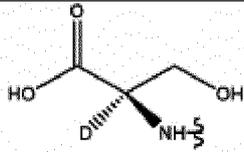
В другом специфическом варианте осуществления изобретения соединение представляет собой Соединение 103:



В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбирают из любого из соединений (Сmpd), указанных в таблице B (ниже):

Таблица B: Примеры соединений по формуле I



Соединение	Y ¹	Y ^{2a}	Y ^{2b}	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
200	D	H	H		H		H
201	D	H	H		H	H	H
202	D	H	H	H	L- лактат	H	H
203	D	H	H	-O-этил	H	H	H
204	D	H	H		H		H
205	D	H	H		H	H	H

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение выбирают из любого из Соединений, указанных в таблице А или таблице В (выше), или фармацевтически приемлемой соли; где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в его натуральной изотопной обогатенности.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, когда Y¹ представляет собой дейтерий, уровень включения дейтерия в Y¹ составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 99%.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, когда Y^{2a} или Y^{2b} представляет собой дейтерий, степень включения дейтерия в каждом Y^{2a} или Y^{2b}, обозначенном как дейтерий, составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 99%.

В другой группе вариантов осуществления изобретения любой атом, не обозначенный как дейтерий, в любом из вариантов осуществления изобретения, указанных в настоящей заявке, присутствуют в их натуральной изотопной обогатенности.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению, включение дейтерия в каждом обозначенном атоме дейтерия составляет по меньшей мере 52,5%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 99%.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} , и Y^{2b} , представляет собой водород.

Настоящее изобретение также обеспечивает полезные дейтерированные промежуточные продукты, например, в получении соединений по формуле I, и как представлено в примерных схемах.

Синтез соединений по формуле I может быть легко проведен обычным специалистом в области синтетической химии со ссылками на примерный синтез и примеры, описанные в настоящем описании. Важные аналоги процедуры для таковых применений для получения соединений по формуле I и их промежуточные соединения описаны, например, в патенте США 4582931.

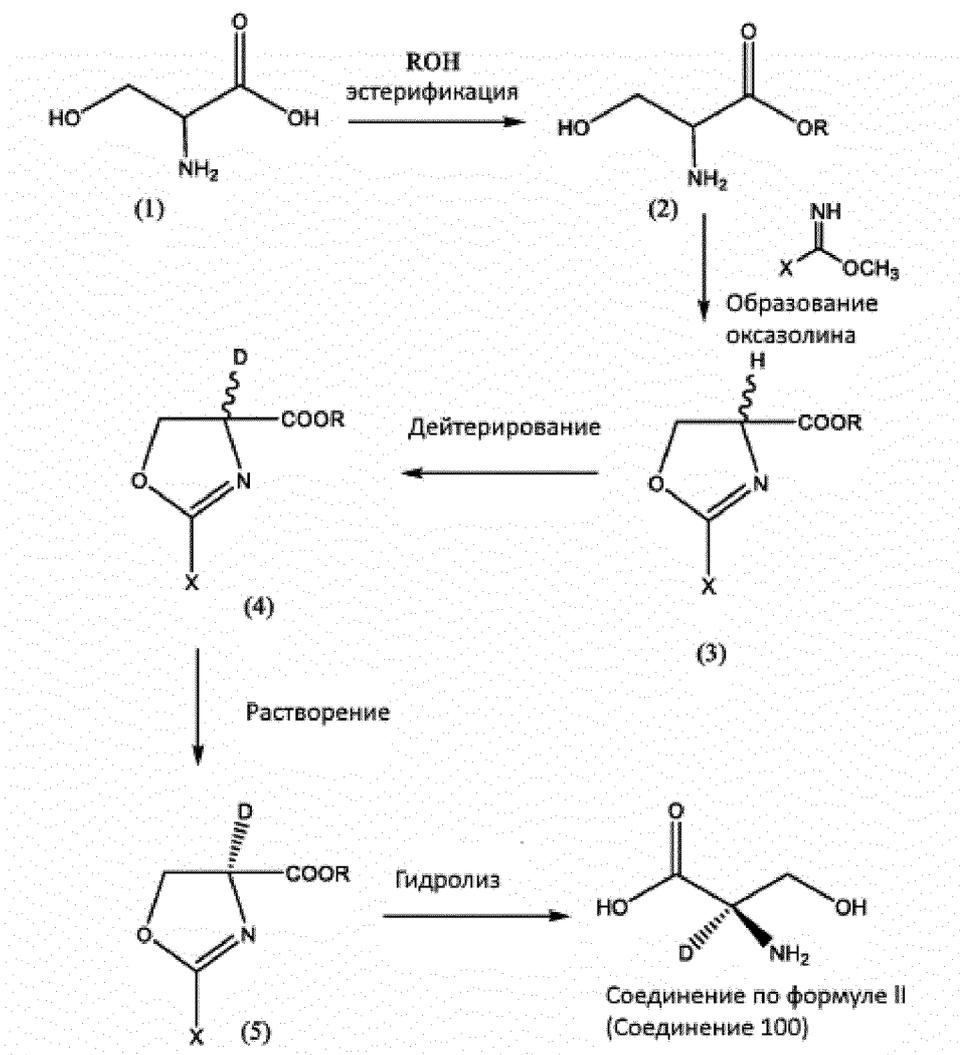
Синтез соединений по формуле III, IV, V и VI может быть легко осуществлен обычным специалистом в области синтетической химии и со ссылками на примерный синтез и примеры, описанные в настоящем описании, с использованием соответствующих исходных материалов и реагентов.

Такие методы могут осуществляться с использованием соответствующих дейтерированных и необязательно, других реагентов, содержащих изотопы и/или промежуточные продукты для синтеза соединений, указанных в настоящем описании, или используя стандартные протоколы синтеза, известные в области техники, для внесения изотопных атомов в химическую структуру.

Примерный синтез

Удобный способ синтеза соединений по формуле I или II изображен на схеме 1.

Схема 1



Как изображено на схеме 1, и как описано более подробно в патенте США 4582931, эстерификация dl-серина (1) приводит к образованию серинового эфира (2), который может быть циклизован до оксазолина (3) с использованием бензоимидата. Оксазолин (3) затем дейтерируют посредством депротонирования сильным основанием (таким как бутиллитий) и гашения источником дейтерия (таким как уксусная кислота O-D) для получения дейтерированного промежуточного продукта (4), который растворяется (например, с использованием хиральной соли, такой как d- α -бромкамфорсульфоная кислота или разделением энантимеров с использованием SMB (симулированное подвижное дно) хроматографии) для получения промежуточного соединения (5) (в виде соли). После нейтрализации соли, оксазолин (5) затем гидролизуют для получения соединения по формуле II (на схеме 1 проиллюстрировано получение Соединения 100).

Применение соответствующим образом дейтерированных реагентов позволяет включить дейтерий в положения Y^1 , Y^{2a} , и Y^{2b} соединения по формуле I или II, например, около 90%, около 95%, около 97%, или около 99% включения дейтерия в Y^1 , Y^{2a} , и Y^{2b} . Например, Соединение 103 может быть получено посредством использования 2-амино-2,3,3-тридейтерио-3-гидроксипропановой кислоты (которая является коммерчески доступной, например, от Sigma-Aldrich) в качестве исходного материала в общей

методике схемы 1; в таких обстоятельствах стадия дейтерирования по схеме 1 не требуется и исключается.

Определенные соединения по формуле III и IV известны и в некоторых случаях могут быть коммерчески доступны. Соединения по формуле III и IV могут быть получены по способам, известным в области техники.

Определенные соединения по формуле V и VI являются коммерчески доступными в высокой энантиомерной чистоте, или могут быть куплены в виде смеси энантиомеров и разделены, как показано выше или посредством методов разложения, хорошо известных в области техники, или могут быть получены в соответствии со способами, известными в области техники.

Специфические подходы и соединения, показанные выше, не являются ограничивающими. Химические структуры в схемах в настоящем описании изображают переменные, которые посредством этого определяются соответственно с определениями химических групп (фрагменты, атомы и др.) соответствующего положения в формуле соединения в настоящем описании, или идентифицированы тем же названием переменной (т.е., R¹, R², R³, и др.) или нет. Соответствие химической группы в структуре соединения для применения в синтезе другого соединения находится в рамках знаний обычного специалиста в области техники.

Дополнительные способы синтеза соединений по формуле I-VI и их синтетических предшественников, включая таковые с путями, не точно показанными в схемах, находятся в рамках знаний обычного химика. Синтетические химические превращения и методики защитных групп (протектирование или депротектирование), применимые в синтезе применимых соединений, известны в области техники и включают, например, таковые, описанные в Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и его последующих изданий.

Комбинации заместителей и переменных, указанных в настоящем изобретении, являются только такими, которые приводят к образованию стабильных соединений.

Композиции

Изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, включающие эффективное количество соединения по формуле I или II (например, включая любую из формул в настоящем описании), или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения; и фармацевтически приемлемый носитель. Носитель(и) являются "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции, и, в случае фармацевтически приемлемого носителя, не вредными для его реципиента в количестве, используемом в лекарственном препарате.

В другом аспекте изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле Ia.

Изобретение дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции, включающие эффективное количество соединения по формуле а III, IV, V или VI (например, включая любую из формул в настоящем описании), или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения; и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение еще дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции, включающие в комбинации эффективное количество двух или более соединений, выбираемых из соединений по формуле I, II, III, IV, V и VI (например, включая любую из формул в настоящем описании), или фармацевтически приемлемую соль каждого указанного соединения; и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение все еще дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции, включающие в комбинации эффективное количество (i) соединения по формуле I или II, или их фармацевтически приемлемую соль, и (ii) одно или более соединений, выбираемых из глицина, саркозина, (недейтерированного) D-аланина и (недейтерированной) D-аспарагиновой кислоты, или его фармацевтически приемлемой соли; и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение еще дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции в комбинации эффективного количества двух или более соединений, выбираемых из соединений по формуле III, IV, V, VI (например, включая любую из формул в настоящем описании) и (недейтерированный) D-серин, или фармацевтически приемлемую соль каждого указанного соединения; и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение еще дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции, включающие в комбинации эффективное количество двух или более соединений, выбираемых из соединения по формуле III, IV, V, VI (например, включая любую из формул в настоящем описании) и D-серин, или фармацевтически приемлемую соль каждого указанного соединения; и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенном варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую в комбинации эффективное количество соединения по формуле I и саркозина. В дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую в комбинации эффективное количество Соединения 100 и саркозина. В дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую в комбинации эффективное количество Соединения 103 и саркозина.

Фармацевтически приемлемые носители, добавки и носители, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают, без ограничения, йонообменники, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как человеческий альбумин сыворотки, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протамин сульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон,

вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воска, полиэтилен-полиоксипропилен-блокполимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

При необходимости растворимость и биодоступность соединений по настоящему изобретению в фармацевтических композициях могут быть усилены способами, хорошо известными в области техники. Один способ включает применение липидных вспомогательных веществ в композиции. См. "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; и "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Другим известным способом усиления биодоступности является применение аморфной формы соединения по настоящему изобретению, необязательно рецептированной с поллоксамером, таким как LUTROLTM и PLURONICTM (BASF Corporation), или блоксополимерами этиленоксида и пропиленоксида. См. патент Соединенных Штатов 7014866; и патентные публикации Соединенных Штатов 20060094744 и 20060079502.

Фармацевтические композиции по изобретению включают таковые, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая буккальный и сублингвальный), вагинального или парентерального (включая подкожный, внутримышечный и внутрикожный) введения. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по формуле в настоящем описании вводят трансдермально (например, с использованием трансдермального пластыря или методик йонофореза). Другие композиции могут удобно быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, таблетки, капсулы замедленного высвобождения и в липосомах, и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармации. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000). Стандартная лекарственная форма может включать, например, от 100 мг до 1 г, или от 500 мг до 2 г соединения по формуле I или II. Стандартная лекарственная форма может дополнительно включать один или более вторых терапевтических средств, например, антипсихотическое средство или другое средство для лечения шизофрении. Стандартная лекарственная форма может вводиться один раз в сутки или несколько раз в сутки (например, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки). В определенных вариантах осуществления изобретения стандартную лекарственную форму вводят один раз в сутки. В других вариантах осуществления изобретения стандартную лекарственную форму вводят два раза в сутки. В других вариантах осуществления изобретения стандартную лекарственную форму вводят три раза в сутки. В других вариантах осуществления изобретения стандартную лекарственную форму вводят четыре раза в сутки.

Такие препаративные способы включают стадию ассоциации с молекулой, которую вводят, ингредиентов, таких как носитель, который включает один или более вспомогательных ингредиентов. В общем, композиции получают посредством однородного и тщательного смешивания активных ингредиентов с жидкими носителями, липосомами или мелко измельченными твердыми носителями или обоими и затем, если необходимо, формования продукта.

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение вводят перорально. Композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных форм, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая содержит заранее определенное количество активного ингредиента; порошка или гранул; раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; жидкой эмульсии типа масло-в-воде; жидкой эмульсии типа вода-в-масле; упакованным в липосомы; или в виде болюса и др. Мягкие желатиновые капсулы могут быть полезными для содержания таких суспензий, которые могут полезно увеличивать степень абсорбции соединения.

В случае таблеток для перорального применения носители, которые обычно используют, включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального применения в форме капсул применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда водные суспензии вводят перорально, активный ингредиент смешивают с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При желании, могут быть добавлены определенные подсластители и/или ароматизаторы и/или красители.

Композиции, подходящие для перорального введения, включают пастилки, включающие ингредиенты в ароматизированной основе, обычно сахарозе, гуммиарабике и трагаканте; и пастилки, включающие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза или гуммиарабик.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной с кровью реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. Композиции могут быть представлены с однократными или многократными контейнерами, например, герметичных ампулах и флаконах и могут храниться в лиофилизированном (лиофилизированном) состоянии, перед применением требуют только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно. Растворы и суспензии для инъекций для приготовления непосредственно перед введением могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Такие растворы для инъекций могут находиться в форме, например, стерильной инъекционной водной или маслянистой суспензии. Такая суспензия может быть рецептирована в соответствии с методиками, известными в области техники, с

использованием диспергирующих или увлажняющих средств (таких как, например, Tween 80) и суспендирующих средств. Стерильные инъекционные препараты также могут быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, находятся маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, являются применимыми в получении инъекционных препаратов, какими являются натуральные фармацевтически-приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Такие масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующее вещество.

В другом варианте осуществления изобретения композиция по настоящему изобретению дополнительно включает одно или более дополнительных терапевтических средств. Дополнительное терапевтическое средство может быть выбрано из любого соединения или терапевтического средства, про которое известно что оно имеет или продемонстрировало преимущественные свойства при введении с соединением, имеющим тот же механизм действия, как D-серин. Такие средства включают таковые, показанные как применимые в комбинации с D-серином, включая, без ограничения, таковые, описанные в патентах США №№ 9040581 и 9687460.

В определенных вариантах осуществления изобретения дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство, применимое в лечении заболевания или состояния, выбираемого из эпилепсии, NMDAR энцефалита, болезни Паркинсона, когнитивного дефицита при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, умеренного когнитивного нарушения, бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Хантингтона, шизофрении (включая позитивные, когнитивные и/или негативные симптомы шизофрении, а также продромальную шизофрению), биполярного расстройства, биполярной мании, биполярной депрессии, депрессии, рефрактерной к терапии, когнитивного дефицита при депрессии, генерализованного тревожного расстройства, большого депрессивного расстройства со смешанными характеристиками и когнитивного дефицита в ассоциации с заболеваниями или состояниями, такими как болезнь Хантингтона, субъективного когнитивного снижения, травматического повреждения головного мозга, деменции телец Леви и подобных.

В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую дейтерированный аналог D-серина (или другого соединения, описанного в настоящем описании), можно вводить пациенту, страдающему от шизофрении вместе с или последовательно с известными в области техники терапевтическим средством для лечения шизофрении (например, оланзапин, клозапин,

галоперидол и подобные). Такие фармацевтические композиции включают в изобретение. В общем, антипсихотический препарат обычно вводят в дозе 0,25-5000 мг/сутки (например, 5-1000 мг/сутки)). "Типичные" антипсихотики представляют собой обычные антипсихотики, такие как фенотиазин, бутриофеноны, тиоксантезы, дибензоксазепины, дигидроиндолон и дифенилбутилпиперидины. "Атипичные" антипсихотики представляют собой новое поколение антипсихотиков, которые обычно действуют на рецепторы дофамина D₂ и серотонина 5HT₂ и имеют высокий уровень эффективности и доброкачественный профиль экстрапирамидных симптомов побочных эффектов. Примеры типичных антипсихотиков включают хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин, флуфеназин, перфеназин, трифторперазин, тиотиксен, галоперидол, локсапин, молиндон, ацетофеназин, хлорпротиксен, дроперидол, и пимозид. Примеры атипичных антипсихотиков включают болансерин, клозапин, рисперидон, оланзапин, карипразин, азенапин, луразидон, брекспипразол, луматеперон, арипипразол, арипипразола лауроксил, илоперидон, палиперидон, зипразидон, и кветиапин. Также могут быть использованы депо формы антипсихотиков, например, галоперидола деканоат, и флуфеназина деканоат и флуфеназина энантат. Дополнительные антипсихотики включают бутаперазин, карфеназин, ремоксиприд, пиперацетазин и сульпирид.

В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую дейтерированный аналог D-серина (или другого соединения, описанного в настоящем описании), можно вводить пациенту с симптомами шизофрении вместе с или последовательно с одним или более известными в области техники лекарственными средствами для лечения шизофрении (включая антипсихотические средства, например, оланзапин, клозапин, галоперидол, кветиапин, рисперидон, хлорпромазин и подобные). В определенном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту с DSM-V диагнозом шизофрении в течение по меньшей мере одного года. В дополнительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту с общим баллом PANSS 70-110. В дополнительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту, соответствующему дополнительным критериям PANSS:

а. PANSS балл ≤ 5 по пунктам позитивной шкалы концептуальной дезорганизации и враждебности

б. PANSS балл ≥ 4 по меньшей мере двум из следующих пунктов:

i. бред

ii. галлюцинации

iii. подозрительность / преследование

iv. Необычное содержание мыслей

В дополнительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту с клинически стабильным заболеванием, определяемым как отсутствие госпитализации и отсутствия изменения

лекарственной терапии, в течение по меньшей мере 3 месяцев. В дополнительном варианте осуществления изобретения пациент в настоящее время получает лечение максимальной дозой одного основного атипичного антипсихотика и низкой дозой одного атипичного антипсихотика (такого как низкая доза Сероквеля® для сна или низкая доза стабилизатора настроения), где сумма первичного и вторичного антипсихотиков составляет ≤ 6 мг эквивалентов рисперидона или 600 мг эквивалентов хлорпромазина, соответственно, где доза антипсихотических лекарственных препаратов остается стабильной в течение 4 недель. В общем, антипсихотические лекарственные средства обычно вводят в дозе 0,25-5000 мг/сут (например, 5-1000 мг/сут). "Типичные" антипсихотики являются обычными антипсихотиками, такими как фенотиазин, бутриофеноны, тиоксантезы, дибензоксазепины, дигидроиндолоны и дифенилбутилпиперидины. "Атипичные" антипсихотики представляют собой более новое поколение антипсихотиков, которые обычно действуют на рецептор дофамина D_2 и серотонина $5HT_2$ и имеют высокие уровни эффективности и доброкачественный профиль побочных эффектов экстрапирамидных симптомов. Примеры типичных антипсихотиков включают хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин, флуфеназин, перфеназин, трифторперазин, тиотиксен, галоперидол, локсапин, молиндон, ацетофеназин, хлорпротиксен, дроперидол, и пимозид. Примеры атипичных антипсихотиков включают болансерин, клозапин, рисперидон, оланзапин, карипразин, азенапин, луразидон, брекспипразол, луматеперон, арипипразол, арипипразола лауроксил, илоперидон, палиперидон, зипразидон, и кветиапин. Депо антипсихотики также могут быть использованы, например, галоперидола деканоат, флуфеназина деканоат, и флуфеназина энантат. Дополнительные антипсихотики включают бутаперазин, карфеназин, ремоксиприд, пиперацетазин и сульпирид.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает отдельные лекарственные формы соединения по настоящему изобретению и один или более из любых вышеописанных дополнительных терапевтических средств, где соединение и дополнительное терапевтическое средство ассоциированы друг с другом. Термин "ассоциированы друг с другом", как используется в настоящем описании, обозначает, что отдельные лекарственные формы упакованы вместе или иным образом прикреплены друг к другу, так что очевидно, что отдельные лекарственные формы предназначены для продажи и вводятся вместе (в течение менее чем 24 часов друг от друга, последовательно или одновременно).

В фармацевтических композициях по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению присутствует в эффективном количестве. Как используется в настоящем описании термин "эффективное количество" относится к количеству, при введении в соответствующей схеме лечения, достаточно для лечения целевого расстройства. Как описано выше, схема введения может включать одно или более дополнительных терапевтических средств (например, когда соединение или композицию

по изобретению используют в комбинации (например, когда соединение или композицию используют в качестве дополнительной терапии).

Термин “пациент, нуждающийся в этом,” относится к пациенту, имеющему или диагностированному, как имеющему заболевание или состояние, выбираемое из эпилепсии, NMDAR энцефалита, болезни Паркинсона, когнитивного дефицита при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, легких когнитивных нарушений, бокового амиотрофического склероза (БАС), болезни Хантингтона, шизофрении (включая позитивные, когнитивные и/или негативные симптомы шизофрении, а также продромальную шизофрению), биполярного расстройства, биполярной мании, биполярной депрессии, депрессии, рефрактерной к лечению, когнитивного дефицита при депрессии, большого депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, большого депрессивного расстройства со смешанными характеристиками, и когнитивного дефицита, ассоциированного с заболеваниями или состояниями, такими как болезнь Хантингтона, субъективного когнитивного снижения, травматического повреждения головного мозга, деменции телец Леви и подобного.

Соотношения дозировок для животных и людей (на основании миллиграмм на квадратный метр поверхности тела) описан в, например, Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 1966, 50: 219. Площадь поверхности тела может быть приблизительно определена из роста и массы тела пациента. См., например, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает эффективное количество соединения по формуле I или II, которое находится в диапазоне от 0,1 г до 60 г. В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 1 до 60 г/сутки, или от 5 до 30 г/сутки, или от 10 до 20 г/сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 100 мг до 1 г/сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 1 до 10 г/сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 1 до 8 г/сутки.

В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество Соединения 100 находится в диапазоне от 1 г/сутки до 10 г/сутки, или в диапазоне от 1 г/сутки до 5 г/сутки, или в диапазоне от 2 г/сутки до 4 г/сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает 1 г Соединения 100, 2 г Соединения 100, 3 г Соединения 100, 5 г Соединения 100, 8 г Соединения 100, или 10 г Соединения 100.

В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 30 миллиграмм на килограмм массы тела в сутки (мг/кг/сутки) до 900 мг/кг/сутки, или от 60 мг/кг/сутки до

300 мг/кг/сутки, или от 150 мг/кг/сутки до 300 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 30 мг/кг/сутки до 120 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 10 мг/кг/сутки до 150 мг/кг/сутки, или от 10 мг/кг/сутки до 120 мг/кг/сутки, или от 10 мг/кг/сутки до 90 мг/кг/сутки.

В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле III, IV, V или VI находится в диапазоне от 1 до 60 г/сутки, или от 5 до 30 г/сутки, или от 10 до 20 г/сутки.

В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле III, IV, V или VI находится в диапазоне от 30 мг/кг/сутки до 900 мг/кг/сутки, или от 60 мг/кг/сутки до 300 мг/кг/сутки, или от 150 мг/кг/сутки до 300 мг/кг/сутки.

Эффективные дозы также варьируются, как понимает специалист в области техники, в зависимости от того, какое заболевание лечат, тяжести заболевания, пути введения, пола, возраста и общего состояния здоровья пациента, применения вспомогательных веществ, возможности совместного применения с другими терапевтическими препаратами, такими как другие средства и мнение лечащего врача. Например, руководство для выбора эффективной дозы может быть определено со ссылкой на инструкцию для Соединения 1.

Для фармацевтических композиций, которые включают одно или более дополнительных терапевтических средств, эффективное количество дополнительного терапевтического средства составляет от 20% до 100% дозировки, используемой в режиме монотерапии с использованием только такого средства. Предпочтительно эффективное количество составляет от 70% до 100% обычной монотерапевтической дозы. Обычные монотерапевтические дозы таких дополнительных терапевтических средств хорошо известны в области техники. См., например, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), каждая из указанных ссылок включена в настоящее описание в виде ссылки полностью.

Некоторые дополнительные терапевтические средства, указанные выше, могут действовать синергически с соединением по настоящему изобретению. Такое позволяет уменьшить дозу средства и/или соединения по настоящему изобретению по сравнению с таковым, требуемым при монотерапии. Это имеет преимущество минимизации токсичных побочных эффектов или дополнительного терапевтического средства или соединения по настоящему изобретению, синергически улучшая эффективность, улучшая простоту введения или применения и/или снижая общие затраты на получение или рецептирование соединения.

Способы лечения

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ модуляции активности NMDAR в клетке, включающий контакт клетки с одним или более соединениями по формуле I или II в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетки контактируют *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетки контактируют *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения клетки контактируют *ex vivo*.

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, которое благоприятно лечат D-серином у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения пациенту эффективного количества соединения по формуле I или II или фармацевтической композиции, включающей соединение по формуле I или II, так что заболевание или состояние лечат. В другом аспекте изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, которое благоприятно лечат D-серином у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения пациенту эффективного количества соединения по формуле Ia, или фармацевтической композиции, включающей соединение по формуле Ia, так что заболевание или состояние лечат.

Такие заболевания включают, без ограничения, эпилепсию, NMDAR энцефалит, болезнь Паркинсона, когнитивный дефицит при болезни Паркинсона, Болезнь Альцгеймера, легкое когнитивное нарушение, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Хантингтона, шизофрению (включая позитивные, когнитивные и/или негативные симптомы шизофрении, а также продромальную шизофрению), биполярное расстройство, биполярную манию, биполярную депрессию, депрессию, рефрактерную к лечению, когнитивный дефицит при депрессии, большое депрессивное расстройство, большое депрессивное расстройство со смешанными характеристиками, и когнитивные дефициты, ассоциированные с заболеваниями или состояниями, такими как болезнь Хантингтона, субъективное когнитивное снижение, травматическое повреждение головного мозга, деменция телец Леви и подобные. Дополнительные заболевания или состояния включают посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), атаксию и расстройства дефицита серина.

В определенных вариантах осуществления способ по настоящему изобретению используют для лечения заболевания или состояния, выбираемого из эпилепсии и NMDAR энцефалита у пациента, нуждающегося в этом. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по формуле I или II или фармацевтической композиции, включающей соединение по формуле I или II, так что заболевание или состояние лечат.

Настоящее изобретение также обеспечивают способ лечения шизофрении (включая позитивные, негативные и/или когнитивные симптомы шизофрении), способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по настоящему изобретению (например, соединения по формуле I или II, или соединения по формуле Ia; или фармацевтической композиции, включающей соединение по формуле I или II, или соединения по формуле Ia). В

определенных вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает введение пациенту антипсихотического терапевтического средства. В определенных вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает введение пациенту второго терапевтического средства, где второе средство представляет собой антипсихотическое лекарственное средство.

В определенных вариантах осуществления изобретения негативные и/или позитивные и/или когнитивные симптом(ы) шизофрении могут быть оценены до и после лечения субъекта или пациента. Уменьшение такого симптома(ов) показывает, что состояние пациента улучшилось. Улучшение симптомов шизофрении может быть оценено с использованием шкалы оценки негативных симптомов (SANS) или шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) (см., например, Andreasen, 1983, Scales for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Iowa City, Iowa and Kay et al., 1987, Schizophrenia Bulletin 13:261-276). Также можно оценить другие нейропсихиатрические расстройства у пациентов, которых лечили способами по изобретению. В определенных вариантах осуществления изобретения позитивные симптомы шизофрении улучшаются после лечения относительно симптомов до лечения. В определенных вариантах осуществления изобретения негативные симптомы шизофрении улучшаются после лечения относительно симптомов до лечения. В определенных вариантах осуществления изобретения когнитивные симптомы шизофрении улучшаются после лечения относительно симптомов до лечения.

В определенных вариантах осуществления изобретения способ лечения шизофрении включает введение фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный аналог D-серина (или другого соединения, описанного в настоящем описании) пациенту, страдающему от шизофрении, вместе с или последовательно с известными в области техники для лечения шизофрении (включая антипсихотические средства, например, оланзапин, клозапин, галоперидол и подобное). В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент, страдающий от шизофрении, получает стабильную антипсихотическую терапию, т.е. существующую антипсихотическую терапию до лечения, как описано в настоящем описании (например, Соединение по формуле I или II используют в качестве дополнительной терапии в сочетании с дополнительным антипсихотическим терапевтическим средством). В общем, антипсихотический препарат обычно вводят в дозировке 0,25-5000 мг/сутки (например, 5-1000 мг/сутки)). "Типичные" антипсихотики представляют собой обычные антипсихотики, такие как фенотиазин, бутриофеноны, тиоксантезы, дибензоксазепины, дигидроиндолон, и дифенилбутилпиперидины. "Атипичные" антипсихотики представляют собой новое поколение антипсихотиков, которые обычно действуют на рецептор дофамина D₂ и серотонина 5HT₂ и имеют высокий уровень эффективности и доброкачественный профиль побочных эффектов экстрапирамидных симптомов. Примеры типичных антипсихотиков включают хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин, флуфеназин, перфеназин, трифторперазин, тиотиксен, галоперидол, локсапин, молиндон,

ацетофеназин, хлорпротиксен, дроперидол, и пимозид. Примеры атипичных антипсихотиков включают болансерин, клозапин, рисперидон, оланзапин, карипразин, азенапин, луразидон, брекспипразол, луматеренон, арипипразол, арипипразола лаурокил, илоперидон, палиперидон, зипразидон и кветиапин. Также могут быть использованы депо антипсихотики, например, галоперидола деканоат, флуфеназина деканоат и флуфеназина энантат. Дополнительные антипсихотики включают бутаперазин, карфеназин, ремоксиприд, пиперацетазин и сульпирид.

В определенном варианте осуществления изобретения способ лечения шизофрении включает введение фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный аналог D-серина (или другое соединение, описанное в настоящем описании), пациенту с симптомами шизофрении вместе с или последовательно с одним или более известными в области техники лекарственными средствами для лечения шизофрении (включая антипсихотические средства, например, оланзапин, клозапин, галоперидол, кветиапин, рисперидон, хлорпромазин и подобные). В определенном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту с DSM-V диагнозом шизофрении в течение по меньшей мере одного года. В дополнительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту с общим баллом по PANSS 70-110. В дополнительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту, соответствующему следующим критериям PANSS:

c. PANSS балл ≤ 5 по пунктам позитивной шкалы концептуальной дезорганизации и враждебности

d. PANSS балл ≥ 4 по меньшей мере двум из следующих пунктов:

- i. бред
- ii. галлюцинации
- iii. подозрительность/преследование
- iv. необычное содержание мыслей

В дополнительном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция предназначена для введения пациенту с клинически стабильным заболеванием и отсутствием изменений лекарственных препаратов, в течение по меньшей мере 3 месяцев. В дополнительном варианте осуществления изобретения пациента в настоящее время лечат максимальной дозой одного первичного атипичного антипсихотика и одного атипичного антипсихотика в низкой дозе (такого как низкая доза Seroquel® для сна или стабилизатор настроения в низкой дозе), где сумма первичного и вторичного антипсихотиков составляет ≤ 6 мг эквивалентов рисперидона или 600 мг эквивалентов хлорпромазина, соответственно, где доза антипсихотических препаратов остается стабильной в течение 4 недель. В общем, антипсихотическое лекарственное средство вводят в дозировке 0,25-5000 мг/сутки (например, 5-1000 мг/сутки)). "Типичные" антипсихотики представляют собой обычные антипсихотики, такие как фенотиазин,

бутриофеноны, тиоксантезы, дибензоксазепины, дигидроиндолоны и дифенилбутилпиперидины. "Атипичные" антипсихотики представляют собой новое поколение антипсихотиков, которые обычно действуют на рецепторы дофамина D_2 и серотонина $5HT_2$ и имеют высокий уровень эффективности и доброкачественный профиль побочных эффектов экстрапирамидных симптомов. Примеры типичных антипсихотиков включают хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин, флуфеназин, перфеназин, трифторперазин, тиотиксен, галоперидол, локсапин, молиндон, ацетофеназин, хлорпротиксен, дроперидол, и пимозид. Примеры атипичных антипсихотиков включают болансерин, клозапин, рисперидон, оланзапин, карипразин, азенапин, луразидон, брекспипразол, луматеперон, арипипразол, арипипразола лауроксил, илоперидон, палиперидон, зипразидон и кветиапин. Также могут быть использованы депо антипсихотики, например, галоперидола деканоат, флуфеназина деканоат и флуфеназина энантат. Дополнительные антипсихотики включают бутаперазин, карфеназин, пиперацетазин и сульпирид.

В определенных вариантах осуществления изобретения степень или выраженность нефротоксичности у пациента снижена по сравнению с лечением эквивалентным количеством D-серина (например, молярным эквивалентным количеством D-серина). Нефротоксичность можно отслеживать посредством измерения уровня маркеров, таких как уровень креатинина сыворотки или азота мочевины крови (BUN). Диапазон от около 7 до 20 мг/дл (от 2,5 до 7,1 ммоль/л) расценивается нормальным для BUN. Диапазон приблизительно от 0,6 до 1,2 миллиграмма (мг) на децилитр (дл) у взрослых мужчин и от 0,5 до 1,1 миллиграмма на децилитр у взрослых женщин расценивается нормальным для креатинина сыворотки. В определенных вариантах осуществления изобретения уровень креатинина сыворотки и/или уровень BUN поддерживается в нормальном диапазоне во время и после лечения.

В определенных вариантах осуществления изобретения способ лечения шизофрении включает введение пациенту, нуждающемуся у этом, фармацевтической композиции, включающей соединение по формуле II, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, где количество соединения по формуле I или II, вводимое в сутки, находится в диапазоне от 10 мг/кг до 120 мг/кг (т.е., 10 мг на килограмм массы тела пациента до 120 на килограмм массы тела пациента), и где уровень креатинина сыворотки и уровень BUN (или обоих) пациента сохраняется в нормальном диапазоне (как описано выше).

В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по формуле I или II или фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле I или II, вводят один раз в сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения Соединение 100 или фармацевтическую композицию, включающую Соединение 100, вводят один раз в сутки. В других вариантах осуществления изобретения соединение по формуле I или II или фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле I или II, вводят два раза в сутки. В определенных вариантах осуществления

изобретения, Соединение 100 или фармацевтическую композицию, включающую Соединение 100, вводят два раза в сутки. В еще других вариантах осуществления изобретения соединение по формуле I или II или фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле I или II вводят три раза в сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения Соединение 100 или фармацевтическую композицию, включающую Соединение 100, вводят три раза в сутки. В других вариантах осуществления изобретения соединение по формуле I или II или фармацевтическую композицию, включающую соединение по формуле I или II вводят четыре раза в сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения, Соединение 100 или фармацевтическую композицию, включающую Соединение 100, вводят четыре раза в сутки.

В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II составляет в диапазоне от 1 до 60 г/сутки, или от 5 до 30 г/сутки, или от 10 до 20 г/сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 100 мг до 1 г/сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 1 до 10 г/сутки.

В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 30 мг/кг/сутки до 900 мг/кг/сутки, или от 60 мг/кг/сутки до 300 мг/кг/сутки, или от 150 мг/кг/сутки до 300 мг/кг/сутки. В определенных вариантах осуществления изобретения эффективное количество соединения по формуле I или формуле II находится в диапазоне от 10 мг/кг/сутки до 150 мг/кг/сутки, или от 10 мг/кг/сутки до 120 мг/кг/сутки, или от 10 мг/кг/сутки до 90 мг/кг/сутки.

Идентификация пациента, нуждающегося в таком лечении, может находиться в рамках знаний субъекта или специалиста здравоохранения и может быть субъективной (например, мнение) или объективной (например, оцениваемая посредством теста или диагностического метода).

В другом варианте осуществления изобретения любой из вышеуказанных методов лечения включает дополнительную стадию совместного введения пациенту, нуждающемуся в этом, одного или более дополнительных терапевтических средств. Выбор дополнительного терапевтического средства может быть сделан из любого дополнительного терапевтического средства, известного как применимое для совместного введения с ко-агонистом NMDAR. Выбор дополнительного терапевтического агента также зависит от определенного заболевания или состояния, которое лечат. Примеры дополнительных терапевтических средств, которые могут быть использованы в способах по настоящему изобретению, представляют собой таковые, указанные выше для применения в комбинации, включающей соединение по настоящему изобретению и дополнительное терапевтическое средство.

В определенных вариантах осуществления изобретения комбинированная терапия по настоящему изобретению включает совместное введение соединения по формуле I или II и одного или более дополнительных терапевтических средств, выбираемых из соединения по формуле III, IV, V и VI, пациенту, нуждающемуся в лечении любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем описании. В определенном варианте осуществления изобретения способ включает введение в комбинации эффективного количества соединения по формуле I и саркозина. В дополнительном варианте осуществления изобретения способ включает введение в комбинации эффективного количества Соединения 100 и саркозина. В дополнительном варианте осуществления изобретения способ включает введение в комбинации эффективного количества Соединения 103 и саркозина.

В определенном варианте осуществления изобретения способ дополнительно включает введение пациенту антипсихотического терапевтического средства.

В определенных вариантах осуществления изобретения комбинированная терапия по настоящему изобретению включает совместное введение соединения по формуле I или II пациенту, страдающему от шизофрении, который является стабильным на антипсихотической терапии. В определенном варианте осуществления изобретения способ включает введение в комбинации эффективного количества соединения по формуле I или II и “типичного” антипсихотического средства. В другом определенном варианте осуществления изобретения способ включает введение в комбинации эффективного количества соединения по формуле I или II и “атипичного” антипсихотического средства. В дополнительном варианте осуществления изобретения способ включает введение в комбинации эффективного количества соединения 100 и антипсихотического средства. В дополнительном варианте осуществления изобретения способ включает введение в комбинации эффективного количества Соединения 103 и антипсихотического средства.

Термин “вводимый совместно” или “введение в комбинации”, как используется в настоящем описании, обозначает, что дополнительное терапевтическое средство можно вводить вместе с соединением по настоящему изобретению, как часть стандартной лекарственной формы (например, композицией по настоящему изобретению, включающей соединение по изобретению и дополнительное терапевтическое средство, как описано выше) или в виде отдельных, множественных лекарственных форм. Альтернативно дополнительное средство можно вводить до, последовательно с или после введения соединения по настоящему изобретению. В такой комбинированной терапии оба и соединения по настоящему изобретению и дополнительное терапевтическое средство(а) вводят обычными способами. Введение композиции по настоящему изобретению, включающей и соединение по изобретению и дополнительное терапевтическое средство, пациенту не исключает отдельного введения того же терапевтического средства, любого дополнительного терапевтического средства или любого соединения по настоящему изобретению указанному пациенту в другой момент в течение курса лечения.

Эффективные количества таких дополнительных терапевтических средств хорошо известны специалисту в области техники, и руководства по дозированию можно найти в патентах и опубликованных патентных заявках, указанных в настоящем описании, а также в Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), и других медицинских текстах. Однако в рамках умения обычного специалиста определить эффективный диапазон количества дополнительного терапевтического средства.

В определенных вариантах осуществления изобретения любого из вышеуказанных способов, введение соединения по настоящему изобретению (например, Соединение 100) давало меньшую нефротоксичность при сравнении с введением эквивалентных доз (недейтерированного) D-Серина.

В одном варианте осуществления изобретения, когда дополнительное терапевтическое средство вводят пациенту, эффективное количество соединения по настоящему изобретению составляет меньше, чем его эффективное количество при отсутствии введения дополнительного терапевтического средства. В другом варианте осуществления изобретения эффективное количество дополнительного терапевтического средства составляет менее, чем его эффективное количество, когда соединение по настоящему изобретению не вводят. Таким образом нежелательные побочные эффекты, ассоциированные с высокими дозами любого средства, могут быть минимизированы. Другие потенциальные преимущества (включая без ограничения улучшенные схемы введения и/или сниженную стоимость лекарственного средства) будут очевидны специалисту в области техники.

В еще одном аспекте изобретение обеспечивает применение соединения по формуле I или формуле II отдельно или вместе с одним или более вышеописанными дополнительными терапевтическими средствами в получении лекарственного препарата или в виде одинарной композиции или в виде отдельных лекарственных форм, для лечения у пациента заболевания, расстройства или симптома, указанного выше. Другой аспект изобретения представляет собой соединение по формуле I или формуле II для применения в лечении у пациента заболевания, расстройства или его симптома, указанного в настоящем описании.

Пример 1. Оценка фармакокинетического профиля D-D-Серина (Соединение 100)

Оценка фармакокинетического профиля Соединения 100 у самцов крыс Sprague-Dawley: концентрацию соединения 100 в гиппокампе, коре и плазме (92% D масс-спектроскопией) исследовали у самцов крыс Sprague Dawley. Крысам вводили отдельно ПО дозу Соединения 100 30 мг/кг в 0,5% метилцеллюлозе в воде, в состоянии натощак. Гиппокамп, кору и плазму получали через 1 час и 6 часов и анализировали в отношении концентрации Соединения 100. Средняя концентрация в плазме, гиппокампе и коре через 1 час и 6 часов после введения показаны в таблице 1 и фиг. 1. Средние концентрации в

плазме, гиппокампе и коре через 1 час составили 19200 нг/мл, 674 нг/г, и 754 нг/г, соответственно. Средние концентрации в плазме, гиппокампе и коре через 6 часов составили 1780 нг/мл, 1385 нг/г, и 936 нг/г, соответственно. Сходные концентрации Соединения 100 наблюдали в гиппокампе и коре через 1 час и 6 часов. Концентрации Соединения 100 в плазме, гиппокампе и коре составляли в пределах 2-крат друг друга через 6 часов.

Таблица 1: Средние концентрации в плазме, гиппокампе и коре через 1 ч и 6 ч и (CV%) для Соединения 100 у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 30 мг/кг

Соединение	Доза (мг/кг)	Плазма (нг/мл)		Гиппокамп (нг/г)		Кора (нг/г)	
		1 ч	6 ч	ч	6 ч	1 ч	6 ч
Соединение 100	30	19200 (2,2%)	1780 (20,7%)	74	1385 (0,5%)	754 (7,9%)	936 (3,6%)

Пример 2. Оценка фармакокинетики и нефротоксичности не-дейтерированного D-Серина:

Нефротоксичность не-дейтерированного D-серина исследовали у самцов крыс Sprague-Dawley. Крысам вводили разовую дозу 300 мг/кг ПО дозы не-дейтерированного D-серина в 0,5% метилцеллюлозы в воде в состоянии натощак. Гиппокамп, кору и плазму собирали и анализировали. Дополнительно забирали кровь и анализировали в отношении полного биохимического профиля. Также собирали мочу и исследовали на уровень глюкозы и общего белка. Средний эндогенный уровень не-дейтерированного D-серина составил 155 нг/мл в плазме крыс, 8970 нг/г в коре крыс, и 13450 нг/г в гиппокампе крыс из контрольной группы. Эндогенный уровень не-дейтерированного D-серина вычитали из указанной концентрации в плазме. Параметры фармакокинетики в плазме (PK) для не-дейтерированного D-серина показаны в таблице 2. Концентрация в гиппокампе, коре и плазме через 8 ч для не-дейтерированного D-серина показаны в таблице 3 и фиг. 2. T_{max} , $T_{1/2}$, C_{max} и AUC_{inf} для не-дейтерированного D-серина составили 0,5 ч, 3,63 ч, 268000 нг/мл, и 500000 ч*нг/мл; соответственно. Средняя концентрация в плазме, гиппокампе и коре через 1 час составила 19200 нг/мл, 674 нг/г, и 754 нг/г; соответственно. Средняя концентрация в плазме, гиппокампе и коре через 8 часов составила 11250 нг/мл, 17725 нг/г, и 11875 нг/г, соответственно. Концентрации не-дейтерированного D-серина в плазме, гиппокампе и коре оказались в рамках 2 крат друг друга через 8 часов. Оценивали нефротоксичность не-дейтерированного D-серина в 300 мг/кг у самцов крыс Sprague-Dawley. Уровень азота мочевины и креатинина оценивали. Повышенные уровни азота мочевины и креатинина предполагали нефротоксичность. В моче оценивали наличие глюкозы.

Таблица 2: Средние фармакокинетические параметры в плазме (CV%) для не-дейтерированного D-Серина у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 300 мг/кг

Соединение	Доза (мг/кг)	T _{1/2} (ч)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{inf} (ч*нг/мл)
Не-дейтерированный D-серин	300	3,63 (19,6%)	0,5	268000 (26,3%)	500000 (10,9%)

Таблица 3: Средние концентрации в плазме, гиппокампе и коре через 8 ч и (CV%) для не-дейтерированного D-Серина у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 300 мг/кг

Соединение	Путь	Доза (мг/кг)	Плазма (нг/мл)	Гиппокамп (нг/г)	Кора (нг/г)
			8 ч	8 ч	8 ч
Не-дейтерированный D-серин	ПО	300	11250 (23,3%)	17725 (31,8%)	11875 (11,5%)

Пример 3. Оценка профиля фармакокинетики и нефротоксичности Соединения 100 и не-дейтерированного D-Серина

Фармакокинетический профиль Соединения 100 исследовали у самцов крыс Sprague-Dawley по сравнению с таковым не-дейтерированного D-серина. Крысам вводили отдельные ПО дозы 150 мг/кг Соединения 100 (92% D по масс-спектропии) в 0,5% метилцеллюлозы в воде и не-дейтерированного D-серина, в состоянии натощак. Плазму собирали и анализировали в отношении Соединения 100 и не-дейтерированного D-Серина. Дополнительную кровь собирали и анализировали в отношении биохимического профиля. ФК параметры для Соединения 100 и не-дейтерированного D-серина показаны в таблице 4. Концентрация в гиппокампе, коре и плазме через 4 ч, 8 ч, и 24 ч для Соединения 100 показаны в таблице 5 и фиг. 3. Клинико-патологические данные показаны на фиг. 4, 5 и 6.

У крыс, которым вводили разовую ПО дозу 150 мг/кг каждого соединения, T_{max} для Соединения 100 было в 2-раза больше, чем таковое не-дейтерированного D-серина. C_{max} и AUC_{inf} для Соединения 100 были сходными для не-дейтерированного D-серина. T_{max}, C_{max} и AUC_{inf} для не-дейтерированного D-серина составили 0,333 ч, 180000 нг/мл, и 349000 ч*нг/мл; соответственно. T_{max}, C_{max} и AUC_{inf} для Соединения 100 составили 0,667 ч, 186000 нг/мл, и 383000 ч*нг/мл, соответственно. Средние концентрации в плазме, гиппокампе и коре через 4 ч составили 23283 нг/мл, 6155 нг/г, и 5070 нг/г, соответственно. Средние концентрации в плазме, гиппокампе и коре через 8 ч составили 2038 нг/мл, 4335 нг/г, и 4035 нг/г, соответственно. Средние концентрации в плазме, гиппокампе и коре через 24 ч составили 711 нг/мл, 4200 нг/г, и 2420 нг/г, соответственно. Концентрации Соединения 100 в плазме и коре снизились в течение 24 ч; однако, концентрация Соединения 100 в гиппокампе оставалась стабильной через 24 ч.

Нефротоксичность Соединения 100 и недеитерированного D-серина оценивали у самцов крыс Sprague-Dawley. Крысы получали 150 мг/кг или Соединения 100 или недеитерированного D-серина (ПО введение). Повышенные уровни азота мочевины в крови (BUN) наблюдали для не-дейтерированного D-серина через 8 ч и 24 ч образцов сыворотки. Повышенные уровни креатинина и гамма глутамил трансферазы (ГГТ) наблюдали для не-дейтерированного D-серина в образцах сыворотки через 24 ч. Повышенные уровни азота мочевины крови, креатинина и ГГТ предполагали нефротоксичность. Наоборот, для соединения 100, уровни азота мочевины, креатинина и ГГТ через 4, 8, и 24 часов были сходными при сравнении с контрольными значениями и референсными значениями, обеспеченными Charles River Laboratory. Тогда как недеитерированный D-серин вызывал повышение уровня биомаркеров нефротоксичности, введение Соединения 100 не повышало уровни биомаркеров нефротоксичности.

Таблица 4: Средние фармакокинетические параметры в плазме (CV%) для недеитерированного D-Серина и Соединения 100 у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 150 мг/кг

Соединение	Доза (мг/кг)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{inf} (ч*нг/мл)
Не-дейтерированный D-серин	150	0,333 (38,7%)	180000 (20,9%)	349000 (29,4%)
Соединение 100	150	0,667 (38,7%) 2,0X	186000 (24,7%)	383000 (10,5%)

Таблица 5: Средние концентрации в плазме, гиппокампе и коре через 4 ч, 8 ч, 24 ч и CV% для Соединения 100 у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 150 мг/кг

Соединение	Путь	Доза (мг/кг)	Время	Плазма (нг/мл)	Гиппокамп (нг/г)	Кора (нг/г)
Соединение 100	ПО	150	4 ч	23283 (24,1%)	6155 (32,5%)	5070 (9,5%)
			8 ч	2038 (105%)	4335 (8%)	4035 (15,6%)
			24 ч	711 (8,9%)	4220 (18,5%)	2420 (1,8%)

Дополнительные эксперименты проводили для сравнения нефротоксичности Соединения 100 (Соединение 100) и не-дейтерированного D-серина в дозах от 150 мг/кг до 750 мг/кг. Результаты показаны на фиг. 7-10. Можно увидеть из фиг. 7-10, что минимальные изменения BUN или креатинина наблюдали у животных, которым вводили

Соединение 100, тогда как животные, получающие сравнимые дозы не-дейтерированного D-серина, продемонстрировали повышенные уровни BUN и креатинина. В течение повышения дозы воздействие, измеренное по AUC и C_{max} , было больше для Соединения 100, тогда как выраженные признаки нефротоксичности наблюдали только у крыс, получающих не-дейтерированный D-серин (не Соединение 100).

Пример 4. Оценка фармакокинетики и нефротоксичности доза-ответ для не-дейтерированного D-Серина у самцов крыс Sprague-Dawley

Фармакокинетический профиль не-дейтерированного D-серина исследовали у самцов крыс Sprague-Dawley. Крысам вводили разовые отдельные ПО дозы 30, 75, 100, 150, и 300 мг/кг не-дейтерированного D-серина в 0,5% метилцеллюлозе в воде, натошак. Плазму собирали и анализировали в отношении не-дейтерированного D-серина. Дополнительную кровь собирали и анализировали в отношении полного биохимического профиля. ФК параметры не-дейтерированного D-Серина показаны в таблице 6. Клинико-патологические данные показаны на фиг. 11, 12, и 13.

У крыс, которым вводили разовую отдельную ПО дозу 30, 75, 100, 150, и 300 мг/кг не-дейтерированного D-серина, T_{max} составляло от 0,3 до 0,5 для всех доз. Увеличение воздействия в отношении C_{max} и AUC_{inf} наблюдали при увеличении доз с 30 до 300 мг/кг. C_{max} для 30, 75, 100, 150, и 300 мг/кг составили 24300, 54300, 96100, 180000, и 216000 нг/мл, соответственно. AUC_{inf} для 30, 75, 100, 150, и 300 мг/кг составляют 50600, 148000, 246000, 349000, и 911000 нг*ч/мл; соответственно.

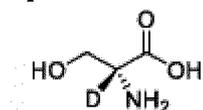
Нефротоксичность доза-ответ недейтерированного D-серина оценивали у самцов крыс Sprague-Dawley при 30, 75, 100, 150, и 300 мг/кг ПО. Повышенные уровни азота мочевины, креатина и гамма глутамил трансферазы (ГГТ) (которые являются показателями нефротоксичности) наблюдали в 24 ч образцах в дозах 150 и 300 мг/кг по сравнению с контрольными значениями и референсными значениями, представленными Charles River Laboratory.

Таблица 6: Средние фармакокинетические параметры (CV%) для не-дейтерированного D-Серина у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 30, 75, 100, 150, и 300 мг/кг

Соединение	Доза (мг/кг)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{inf} (ч*нг/мл)
Не-дейтерированный D-серин	30	0,5	24300 (10%)	
Не-дейтерированный D-серин	75 2,5X	0,5	54300 (13,2%) 2,2X	50600 (9,9%)
Не-дейтерированный D-серин	100 3,3X	0,5	96100 (40,4%) 4,0X	148000 (14,3%) 2,9X
Не-дейтерированный D-серин	150	0,3 (38,7%)	180000	246000 (29,4%)

D-серин	5X		(20,9%) 7,4X	4,9X
Не-дейтерированный D-серин	300 10X	0,5	261000 (32,3%) 10,7X	911000 (6,9%) 18X

Пример 5. Оценка фармакокинетики дейтерированного и не-дейтерированного D-Серина у самцов крыс Sprague-Dawley



Соединение 100

Не-дейтерированный D-серин и дейтерированный D-серин (Соединение 100) вводили самцам крыс Sprague Dawley (внутривенно (в/в), 5 мг/кг в фосфатном буферном растворе (PBS); и перорально (ПО), 10 мг/кг, 0,5% метилцеллюлоза в воде). Для каждой группы использовали трех крыс. Кровь собирали в следующие временные точки: для в/в введения: перед введением, через 0,05, 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 12 часов после введения; для ПО введения: перед введением, через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 12 часов после введения ПО. Мочу собирали перед введением (минимум 12 часов), в течение 0-6, 6-12 и 12-24 часов. Образцы плазмы анализировали и оценивали количественно в отношении вводимого соединения ЖХ-МС/МС.

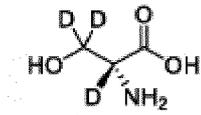
Результаты показаны в таблице 7:

Таблица 7

Соединение	Путь	Доза (мг/кг)	Композиция	$T_{1/2}$ (ч)	T_{max} (ч)	C_{max} (нг/мл)	AUC_{inf} (ч*нг/мл)
Не-дейтерированный D-серин	ПО	10	0,5% метилцеллюлоза	1,77	0,417	8780	13200
Соединение 100	ПО	10	0,5% метилцеллюлоза	2,66	0,417	11400	21500

Было обнаружено, что дейтерированный D-серин (Соединение 100) имеет период полужизни ($T_{1/2}$) около 1,5-крат длиннее, чем недеийтерированный D-серин; дейтерированное и не-дейтерированное соединения имеют сходное T_{max} . Дейтерированный D-серин (Соединение 100) имеет C_{max} около 1,3-крат больше, чем недеийтерированный D-серин, и AUC_{inf} около 1,6-крат больше, чем недеийтерированный D-серин.

В отдельном эксперименте не-дейтерированный D-серин и два дейтерированных аналога D-серина (Соединение 100 и Соединение 103 (96% D)) вводили самцам крыс Sprague Dawley.



Соединение 103

Результаты показали, что Соединение 100 и Соединение 103 имели сходные ФК параметры.

Пример 6. Примерная композиция D-D-Серина

Композицию таблетки с модифицированным высвобождением D-D-серина получали с использованием материалов, показанных в таблице ниже:

Прочность таблетки: 500 мг D-D-серина (например, Соединение 100)

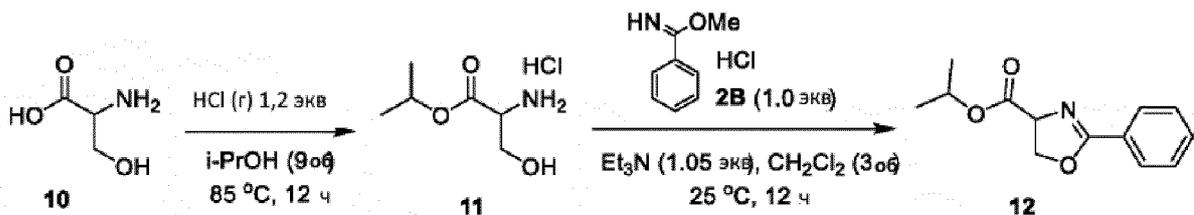
Общая масса таблетки: 855 мг

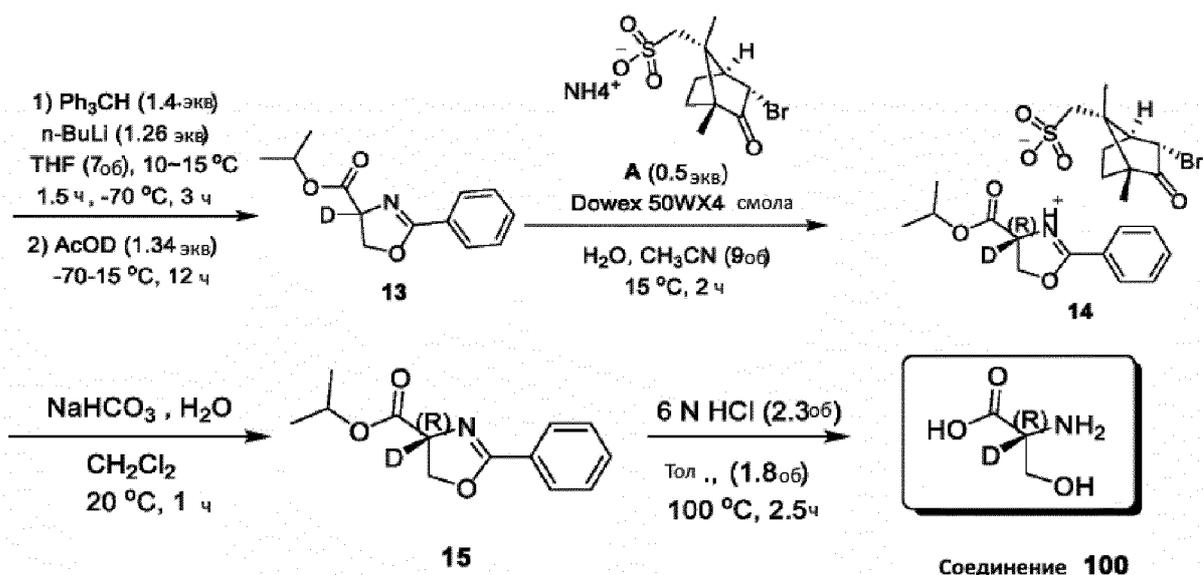
Материал	Непатентованное название	Масс%	Количество на таблетку (мг)
D-D серин	N/A	58,5	500
Methocel K100M	гипромеллоза	30,0	256,5
Vivapur 101	Микрокристаллическая целлюлоза	10,0	85,7
Aerosil 200	Коллоидный диоксид кремния	0,5	4,3
Стеарат магния	N/A	1,0	8,6
Всего		100	855

Пример 7. (2R)-2-Амино-2-дейтеро-3-Гидроксипропановая кислота (Соединение 100)

Подробный синтез рацемической 2-амино-2-дейтеро-3-гидрокси-пропановой кислоты с последующим разделением для получения (2R)-2-амино-2-дейтеро-3-гидроксипропановой кислоты (Соединение 100) в высоком э.и. (энантиомерном избытке) и с высоким % D показан на схеме 2 ниже.

Схема 2



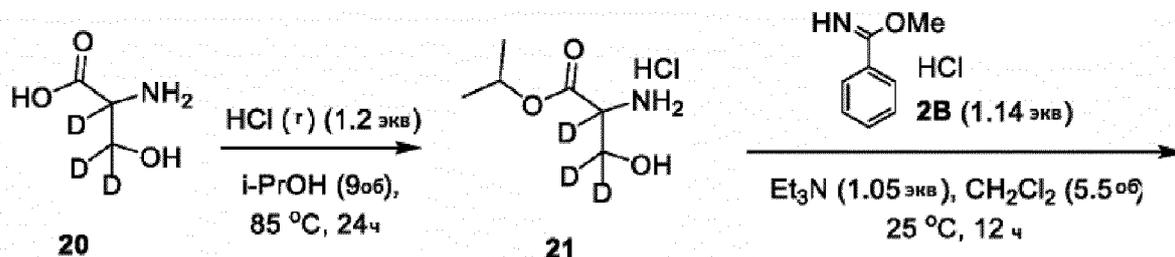


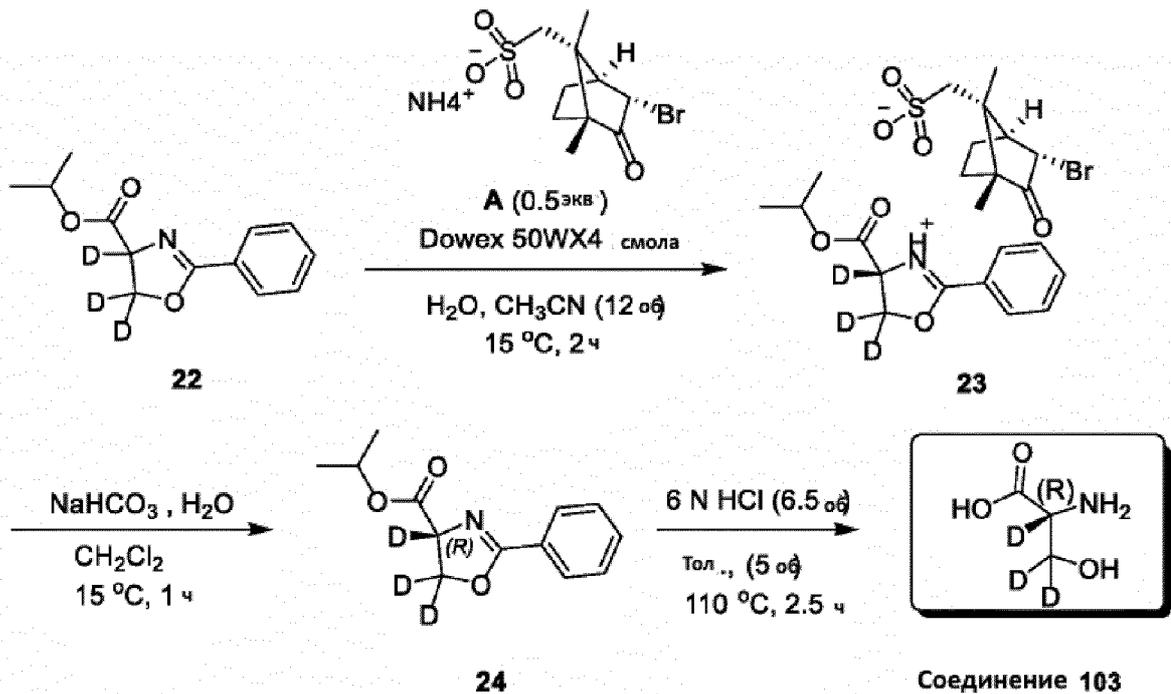
Как изображено на схеме 2, Соединение 100 получали из не-дейтерированного D, L-серина. Протонный ЯМР и масс-спектральные данные согласовывались со структурой, показанной выше для соединения 100: **МС** (M+H): 107,2; **МС** (M-H): 105,2; **^1H -ЯМР** (400 МГц, D_2O): δ 3,90 (дд, $\text{D}_{\text{ж}1}=12,4$ Гц, $\text{D}_{\text{ж}2}=19,2$ Гц, 2H). Включение дейтерия определяли протонным ЯМР, как составляющее приблизительно 96%. SFC (хроматография суперкритической жидкости) анализ бензилоксикарбониламино производного Соединения 100 выявил отсутствие следов S-энантиомера.

Пример 8. (2R)-2-Амино-2,3,3-тридейтеро-3-Гидроксипропановая кислота (Соединение 103)

Подробности повторного растворения коммерчески доступной рацемической 2-амино-2,3,3-тридейтеро-3-гидроксипропановой кислоты для получения (2R)-2-амино-2,3,3-тридейтеро-3-гидроксипропановой кислоты (Соединение 103) в высоком э.и. и с высоким % D показаны на схеме 3 ниже.

Схема 3





Как изображено на схеме 3, Соединение 103 получали посредством повторного растворения коммерчески доступной рацемической 2-амино-2,3,3-тридейтеро-3-гидроксипропановой кислоты. Протонный ЯМР и масс-спектральные данные согласовывались со структурой, показанной выше для соединения 103: **МС (M+H)**: 109,2; **¹H-ЯМР** (400 МГц, D₂O): включение дейтерия определяли протонным ЯМР предшественника и производного, как составляющее приблизительно 96% в метинил положении; включение дейтерия в метиленил положении составляет приблизительно 98% (на основании установленной чистоты предшественника). SFC (хроматография суперкритической жидкости) анализ бензилоксикарбониламино производного Соединения 103 не выявил следов S-энантиомера.

Пример 9. Оценка фармакологии Соединения 100 и не-дейтерированного D-Серина в автоматизированной системе фиксации потенциала (ScreenPatch®)

Активация NMDA рецепторов Соединением 100 и D-серинном оценивали в автоматизированной системе фиксации потенциалов (ScreenPatch®) с использованием клеток HEK293, экспрессирующих субъединицы GluN1 и GluN2A человеческого NMDAR.

Клетки обрабатывали увеличивающимися концентрациями Соединения 100 или d-серина (0,003-10 мкМ). Измеряли пиковый ток и ток стабильного состояния. Активность в отношении NMDA рецептора была неразличима для двух соединений. Связывание и активация рецепторов D-серинном и Соединением 100 были сходными во всех случаях, когда измеряли. При сравнении с не-дейтерированным соединением, Соединение 100 демонстрировало почти идентичную *in vitro* связывающую афинность в отношении глицин регулирующего сайта NMDAR. Для афинности связывания Соединения 100 с глициновым сайтом NMDA рецептора из крысиных оболочек коры головного мозга,

средняя K_i для Соединения 100 составила 0,91 мкМ, тогда как средняя K_i для D-серина составила 0,95 мкМ.

Характерный график изображен на фиг. 14.

Пример 10. Оценка распределения соединения 100 в головном мозге у крыс Sprague Dawley после ПО введения

Профиль распределения Соединения 100 оценивали у самцов крыс Sprague-Dawley. Крысам (4) вводили разовую дозу Соединения 100 (перорально (ПО)) по 100 мг/кг. Через 24 часа после введения ткани из перфузируемого мозга и плазму собирали и анализировали посредством ЖХ-МС. Обнаружили, что концентрация Соединения 100 в коре (расположение интересующей цели) выше, чем в плазме или других местах головного мозга.

Концентрация в плазме, головном мозге и мозжечке через 24 ч для Соединения 100 показаны на фиг. 15.

Средние концентрации через 24 ч в плазме, коре, стволе головного мозга и мозжечке составили 880 нг/мл, 4660 нг/г, 721 нг/г, и 290 нг/г, соответственно.

Пример 11. Оценка концентрации Соединения 100 в коре крыс Sprague Dawley по сравнению с плазмой через 4 дня после ПО введения

Трем группам, в каждой по 4 самца крыс Sprague-Dawley, вводили разовую дозу в сутки Соединения 100 (перорально (ПО)) по 100 мг/кг в течение всего 4 дней. После 4 дней ткани перфузируемого головного мозга и плазму собирали и анализировали посредством ЖХ-МС через 24 часа (группа 1), 72 часа (группа 2) и 120 часов (группа 3) после введения.

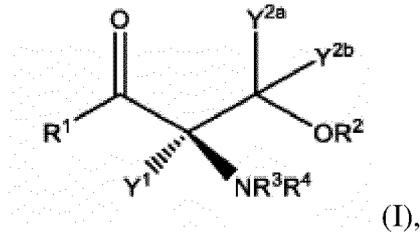
Концентрация Соединения 100 в коре крыс относительно времени после 4 дней введения 100 мг/кг показана на фиг. 16.

На основании данных концентрации относительно времени, период полужизни ($T_{1/2}$) Соединения 100 в коре (расположение цели) составил приблизительно 48 часов, в противоположность более короткому $T_{1/2}$ в плазме, который составил менее чем 12 часов. Этот результат иллюстрирует, что системная ФК отличается от ФК в головном мозге, делая Соединение 100 неожиданно ценным соединением для лечения заболеваний, которые имеют преимущество от активации NMDAR (или увеличения D-серина).

Без дальнейшего описания считают, что обычный специалист в области техники может с использованием предшествующего описания и иллюстративных примеров сделать и использовать соединения по настоящему изобретению и применить заявленные способы. Необходимо понимать, что вышеописанное обсуждение и примеры только представляют подробное описание определенных предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Обычному специалисту в области техники, очевидно что различные модификации и эквиваленты могут быть осуществлены без отклонения от смысла и рамок изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по формуле I:



где

R^1 представляет собой -OH, -OD, -O-C₁₋₄ алкил, или остаток аминокислоты;

R^2 представляет собой H, D, -C₁₋₄ алкил, -C(O)-C₁₋₆ алкил, или -C(O)-C₁₋₆ гидроксилалкил;

R^3 представляет собой H, D, или остаток аминокислоты;

R_4 представляет собой H или D; и

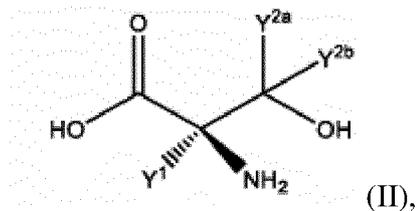
каждый из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D; где каждое положение, обозначенное специфически как дейтерий, имеет по меньшей мере 50,1% включения дейтерия;

или его фармацевтически приемлемую соль;

и фармацевтически приемлемый носитель.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где R^1 или R^3 представляет собой остаток D-D-серина.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соединение представляет собой соединение по формуле II :



где каждый из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой независимо H или D, с условием, что по меньшей мере один из Y^1 , Y^{2a} и Y^{2b} представляет собой D;

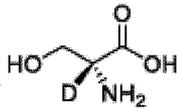
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Фармацевтическая композиция по п. 3, где Y^1 представляет собой D.

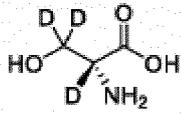
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где Y^{2a} и Y^{2b} каждый является H.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где Y^{2a} и Y^{2b} каждый является D.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соединение выбирают из Соединения 100 и Соединения 103:

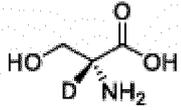


Соединение 100



Соединение 103.

8. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соединение представляет собой Соединение 100:



Соединение 100.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, где каждое положение, обозначенное специфически, как дейтерий, имеет по меньшей мере 90% включения дейтерия.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где любой атом, не обозначенный как дейтерий, присутствует в своей естественной изотопной обогащенности.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-10, где соединение по формуле I является по меньшей мере на около 90% стереомерно чистым.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, где фармацевтическая композиция подходит для перорального введения.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-12, где фармацевтическая композиция содержит от 0,1 г до 60 г соединения по формуле I.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-13, где фармацевтическая композиция дополнительно включает антипсихотик.

15. Способ лечения NMDAR энцефалита, способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-13.

16. Способ лечения эпилепсии, NMDAR энцефалита, болезни Паркинсона, когнитивного дефицита при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, легкого когнитивного нарушения, бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Хантингтона, шизофрении, биполярного расстройства, биполярной мании, биполярной депрессии, депрессии, рефрактерной к лечению, большого депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, большого депрессивного расстройства со смешанными характеристиками, и когнитивного дефицита, ассоциированного с болезнью Хантингтона, субъективного когнитивного снижения, травматического повреждения головного мозга или деменции телец Леви, способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-13.

17. Способ лечения депрессии, способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-13.

18. Способ повышения функции NMDA рецептора, способ включает контакт клетки с фармацевтической композицией по любому из пп. 1-13, так что функция рецептора NMDA в клетке повышается.

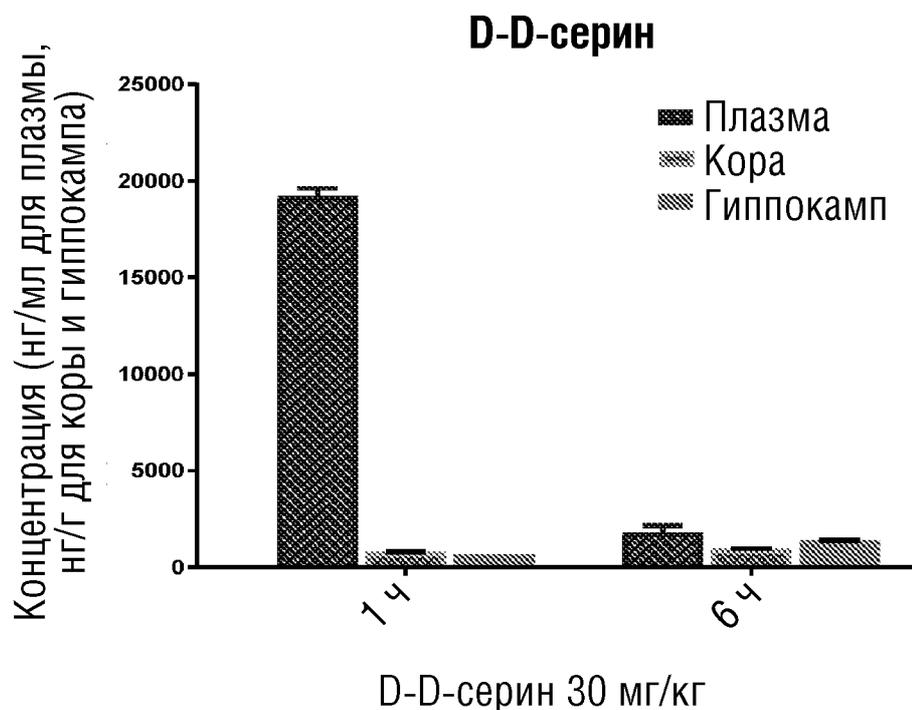
19. Способ лечения шизофрении, способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 1-14.

20. Способ по п. 19, где способ дополнительно включает введение пациенту антипсихотического терапевтического средства.

По доверенности

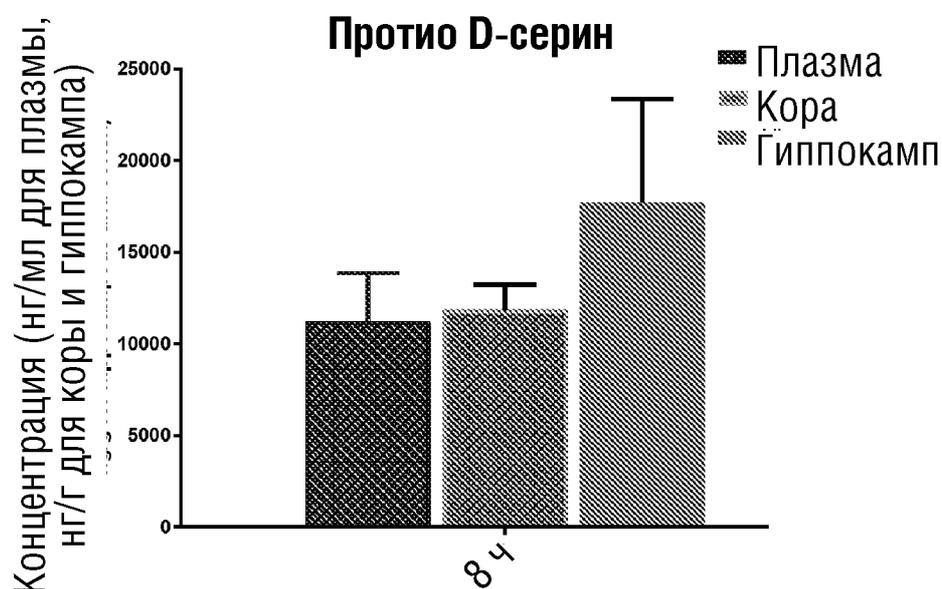
ФИГ.1

Средняя концентрация в плазме, коре и гиппокампе через 1 ч и 6 ч и стандартное отклонение для D-D-серина у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 30 мг/кг



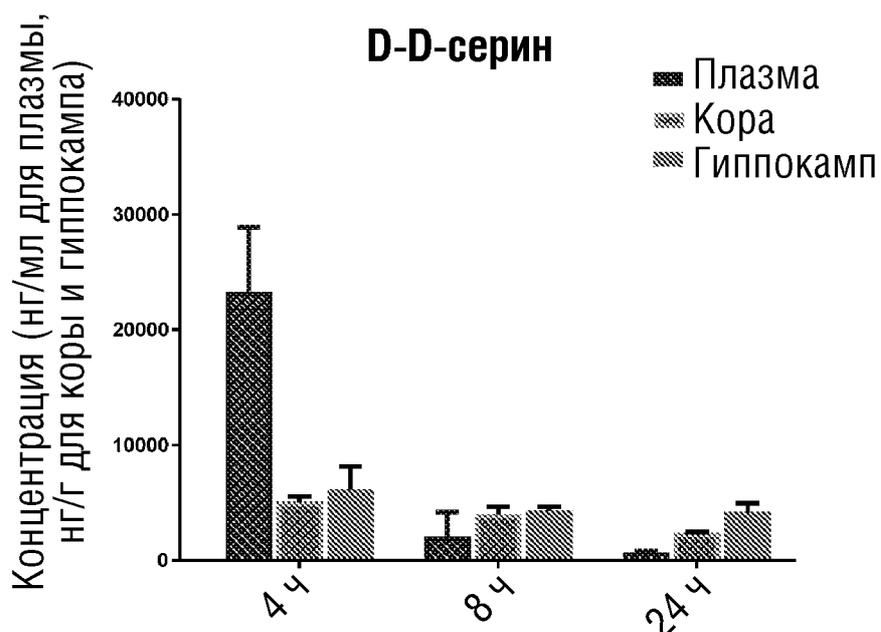
ФИГ.2

Средняя концентрация в плазме, коре и гиппокампе через 8 ч и стандартное отклонение для не-дейтерированного D-серина у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 300 мг/кг



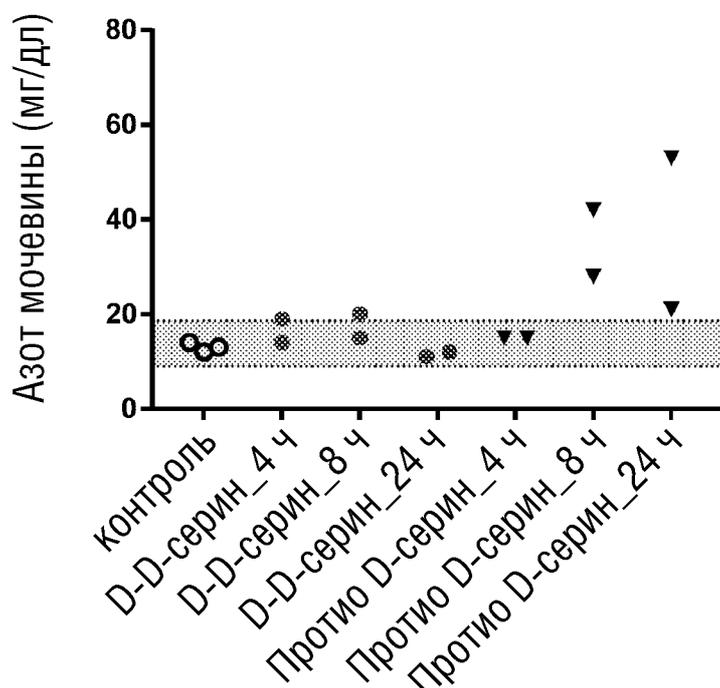
ФИГ.3

Средняя концентрация в плазме, коре и гиппокампе через 4 ч, 8 ч и 24 ч и стандартное отклонение для D-D-серина у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 150 мг/кг



ФИГ.4

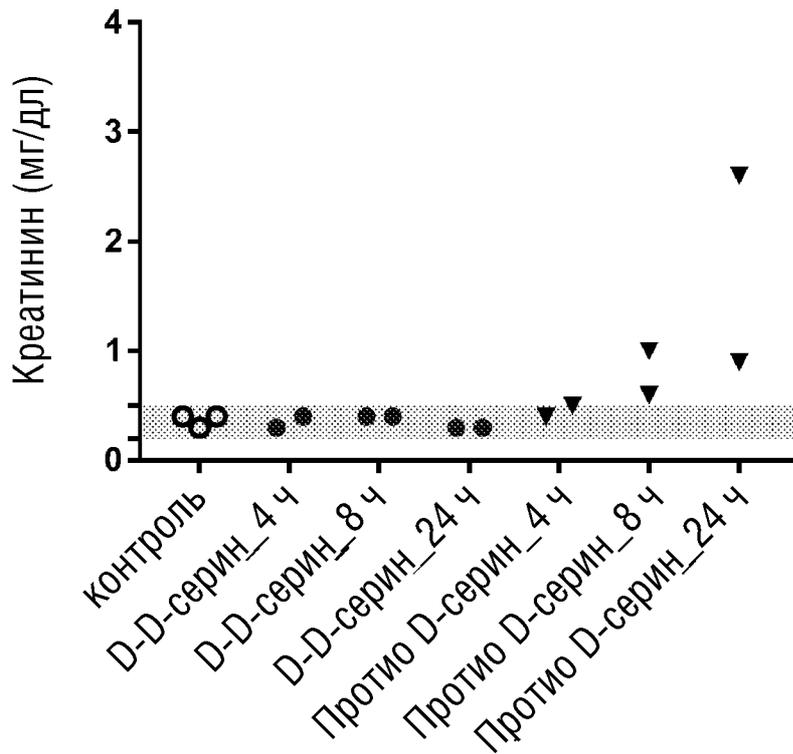
Уровень азота мочевины (мг/дл) для не-дейтерированного («Протио») D-серина и D-D-серина у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 150 мг/кг



Референс диапазон азота мочевины 9-18,6

ФИГ.5

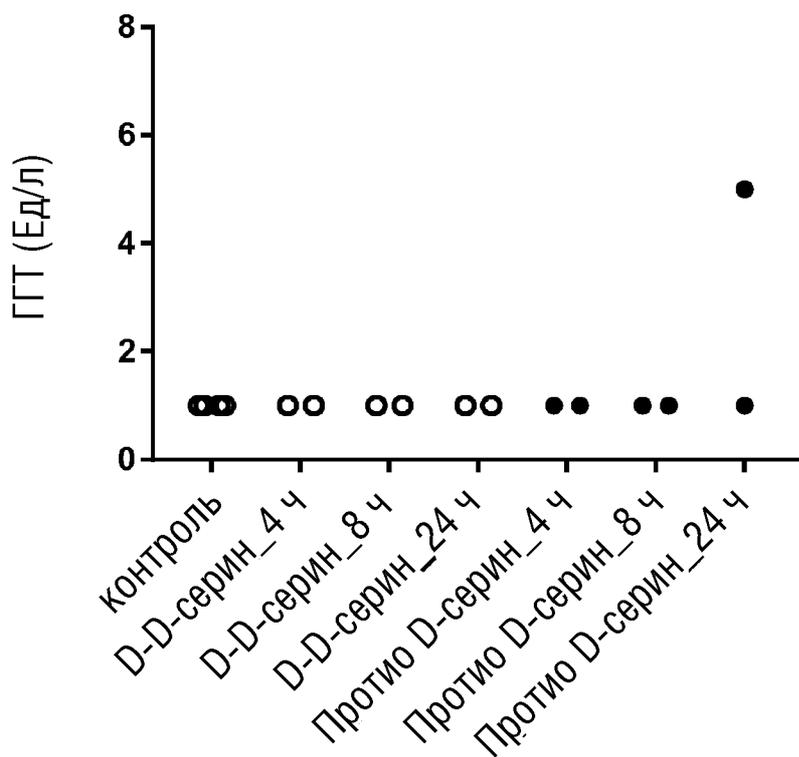
Уровень креатинина (мг/дл) для не-дейтерированного («Протио») D-серина и D-D-серина у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 150 мг/кг



Референс диапазон креатинина 0,2-0,5

ФИГ.6

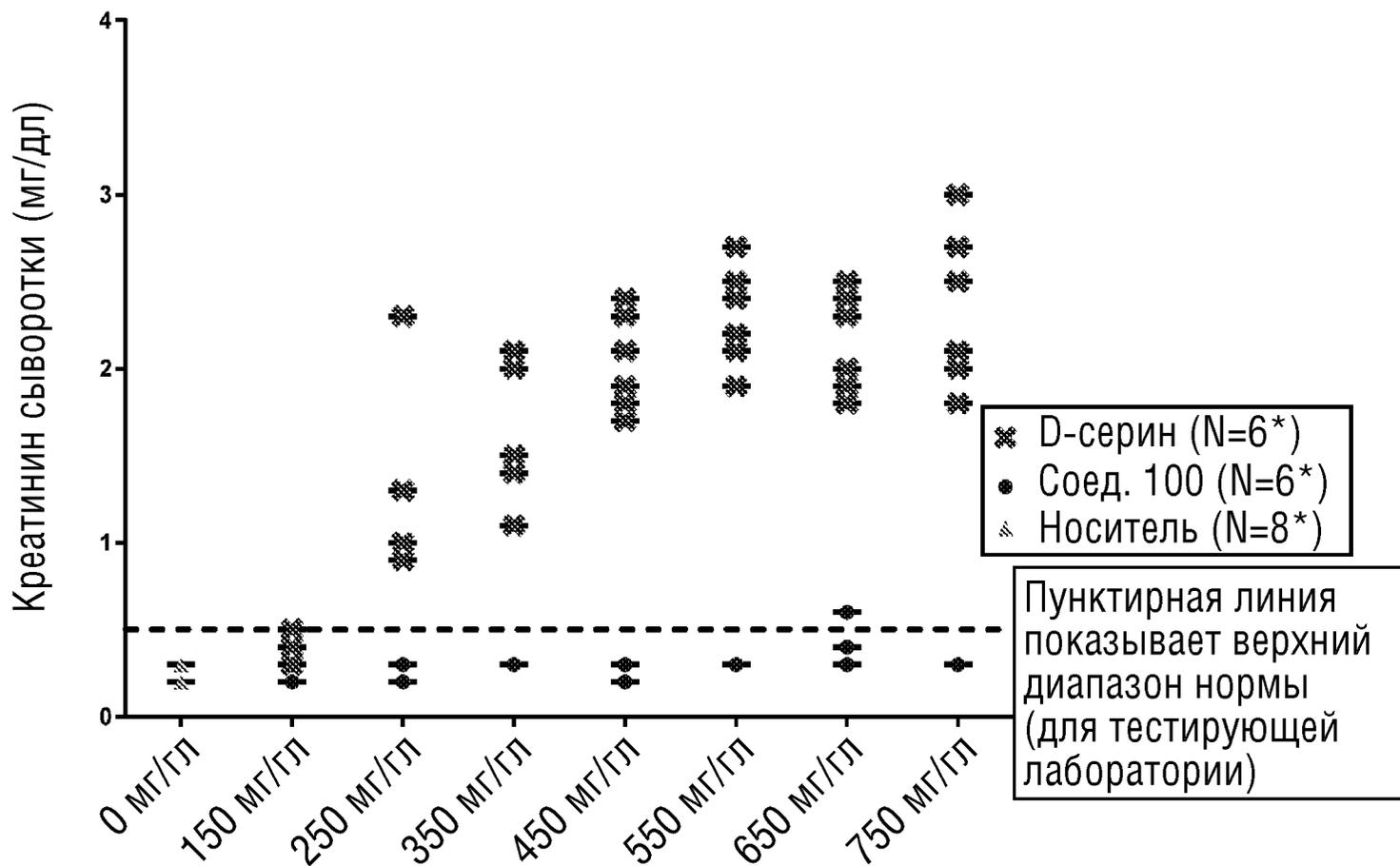
Уровень ГГТ (Ед/л) для не-дейтерированного («Протио») D-серина и D-D-серина у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 150 мг/кг



ФИГ.7

Уровень креатинина (мг/дл) для не-дейтерированного D-серина и D-D-серина (Соединение 100) у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения

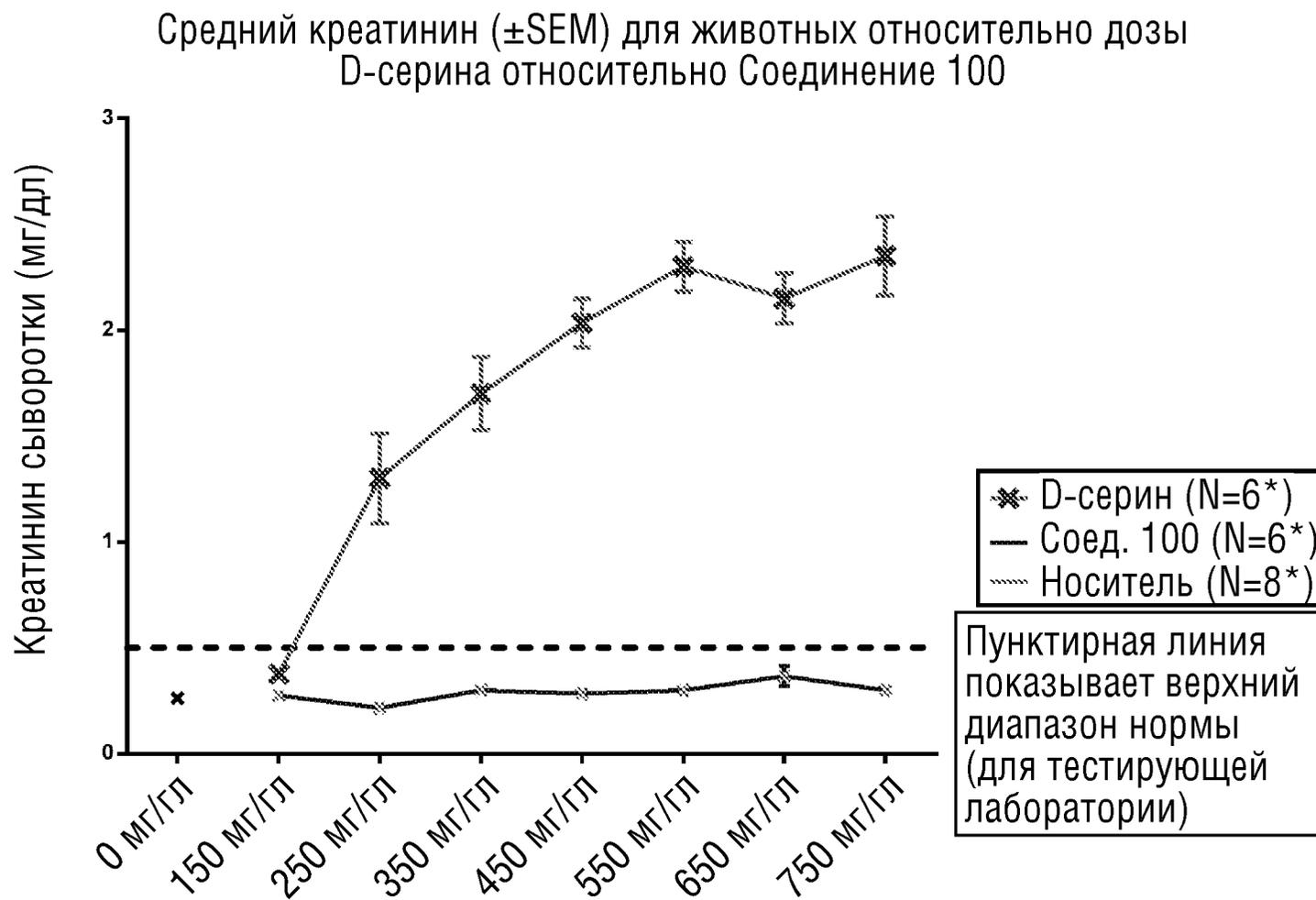
Креатинин для отдельных животных относительно D-серина относительно Соединение 100



*N=6 для D-серина и соединения 100, за исключением 150 мг/кг, где N=12 для обоих

ФИГ.8

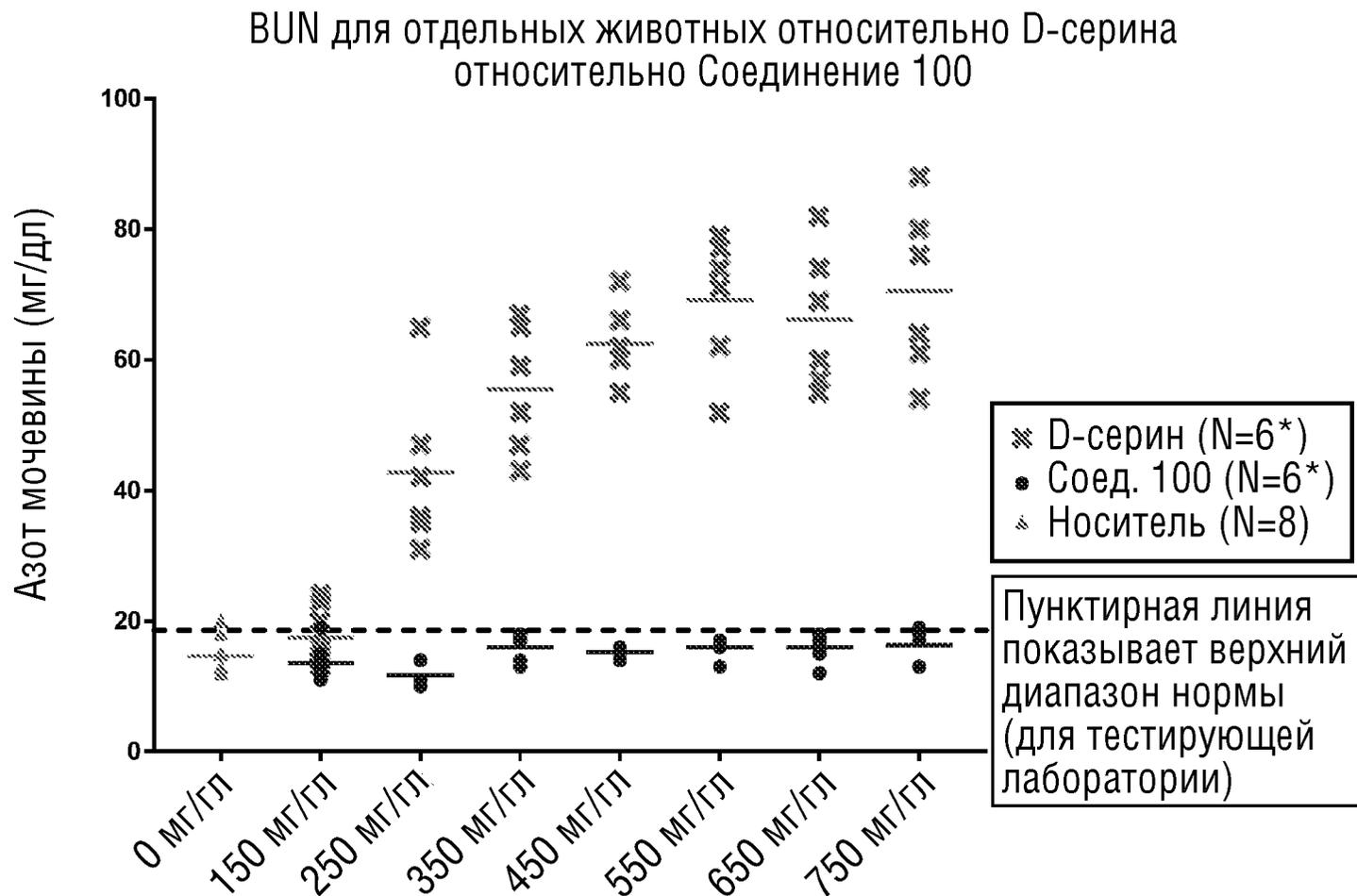
Средний уровень креатинина (мг/дл) для не-дейтерированного D-серина и D-D-серина (Соединение 100) у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения



*N=6 для D-серина и соединения 100, за исключением 150 мг/кг, где N=12 для обоих

ФИГ.9

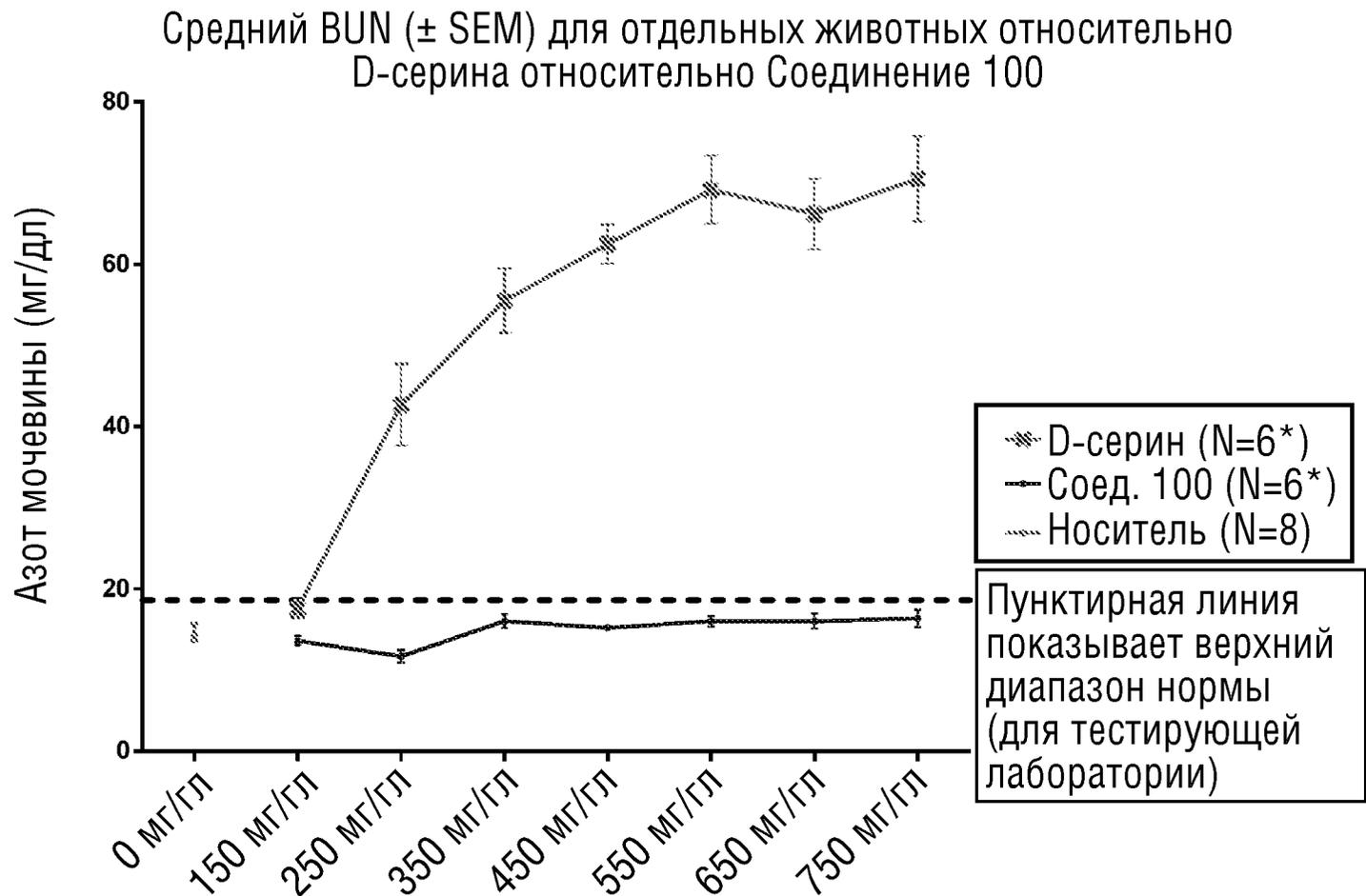
Уровень азота мочевины (BUN) (мг/дл) для не-дейтерированного D-серина и D-D-серина (Соединение 100) у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения



*N=6 для D-серина и соединения 100, за исключением 150 мг/кг, где N=12 для обоих

ФИГ.10

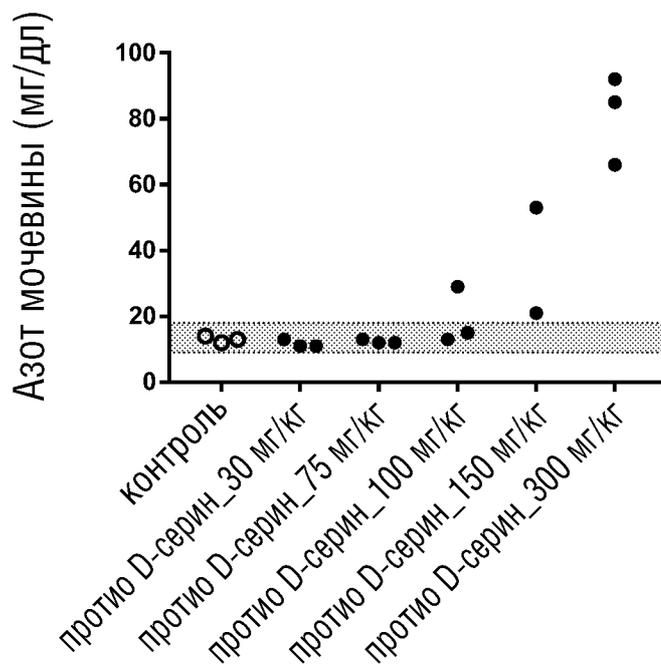
Средний уровень азота мочевины (BUN) (мг/дл) для не-дейтерированного D-серина и D-D-серина (Соединение 100) у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения



*N=6 для D-серина и соединения 100, за исключением 150 мг/кг, где N=12 для обоих

ФИГ.11

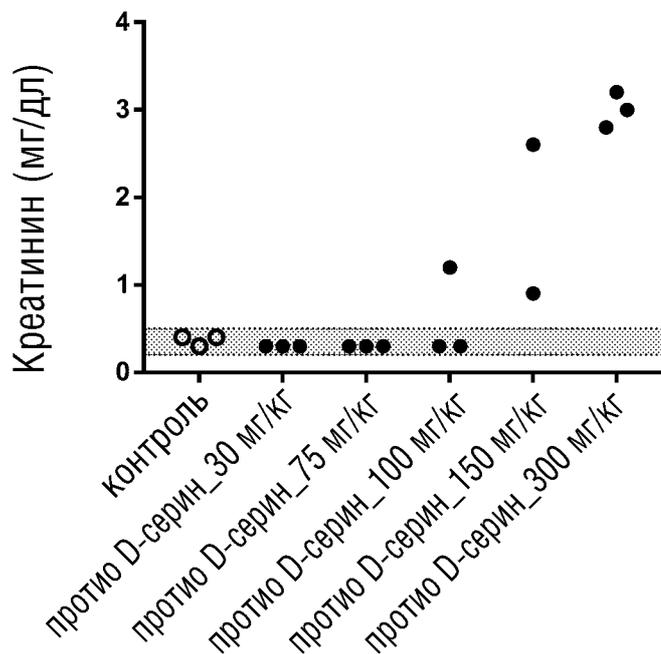
Fig. Уровень азота мочевины (мг/дл) для не-дейтерированного («Протио») D-серина через 24 часа у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 30, 75, 100, 150 и 300 мг/кг



Референс диапазон азота мочевины 9-18,6

ФИГ.12

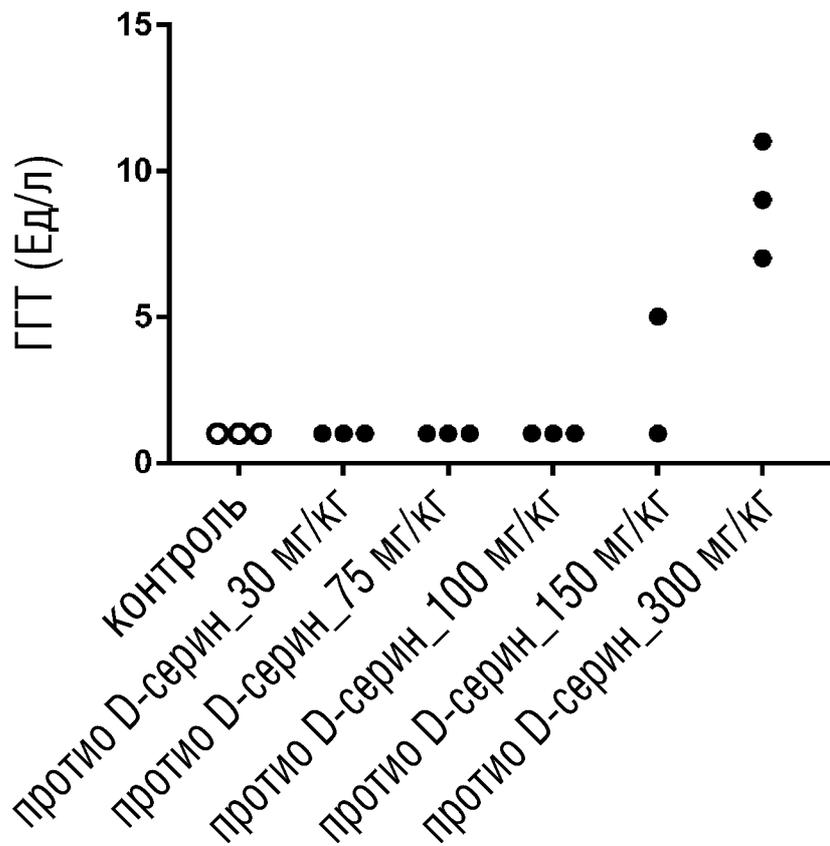
Уровень креатинина (мг/дл) для не-дейтерированного («Протио») D-серина через 24 часа у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 30, 75, 100, 150 и 300 мг/кг



Референс диапазон креатинина 0,2-0,5

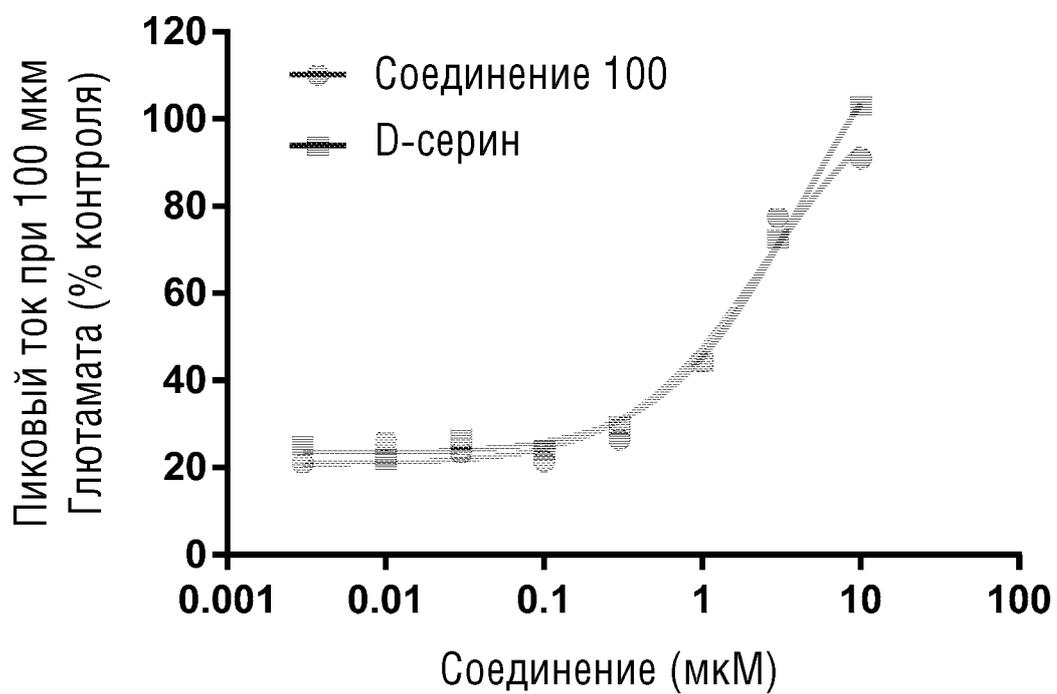
ФИГ.13

Уровень ГГТ (Ед/л) для не-дейтерированного («Протио») D-серина через 24 часа у самцов крыс Sprague-Dawley после ПО введения разовой дозы 30, 75, 100, 150 и 300 мг/кг



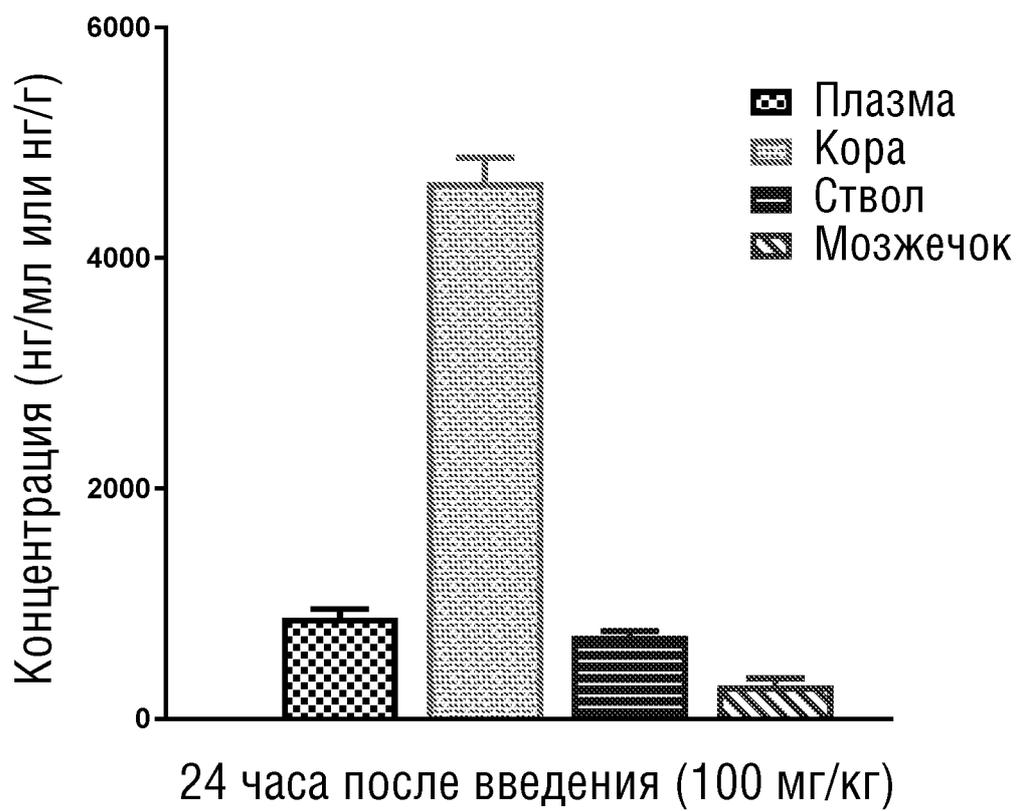
ФИГ.14

Активность рецептора NMDA для не-дейтерированного («Протио») D-серина и Соединения 100 в автоматизированной системе фиксации потенциала



ФИГ.15

Накопление соединения 100 в головном мозге
крыс Sprague-Dawley



ФИГ.16

Концентрация соединения 100 в головном мозге крыс Sprague-Dawley после 4 дней введения

Концентрация соединения 100 в коре крыс после 4 дней введения 100 мг/кг QD

