



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월07일  
(11) 등록번호 10-2765448  
(24) 등록일자 2025년02월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07B 59/00 (2006.01) A61K 31/198 (2024.01)  
A61P 25/06 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
C07C 233/47 (2006.01)
  - (52) CPC특허분류  
C07B 59/001 (2013.01)  
A61K 31/198 (2024.01)
  - (21) 출원번호 10-2021-7019782
  - (22) 출원일자(국제) 2019년12월06일  
심사청구일자 2022년12월06일
  - (85) 번역문제출일자 2021년06월25일
  - (65) 공개번호 10-2021-0111757
  - (43) 공개일자 2021년09월13일
  - (86) 국제출원번호 PCT/IB2019/060525
  - (87) 국제공개번호 WO 2020/115715  
국제공개일자 2020년06월11일
  - (30) 우선권주장  
62/776,297 2018년12월06일 미국(US)
  - (56) 선행기술조사문헌  
WO2018029658 A1\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
인트라바이오 리미티드  
영국 런던 앤더블유3 6비피 핀칠리 로드 씨밋 하우스 170
- (72) 발명자  
만, 미치코  
영국 옥스퍼드 오엑스2 6알엑스, 30 에스티 마가렛 로드
- (74) 대리인  
김해중

전체 청구항 수 : 총 10 항

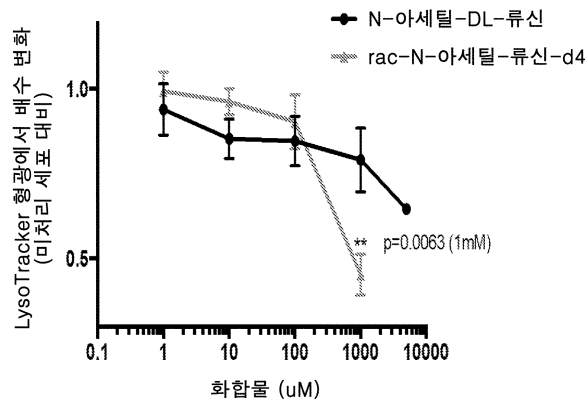
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 아세틸-류신의 중수소화된 유사체

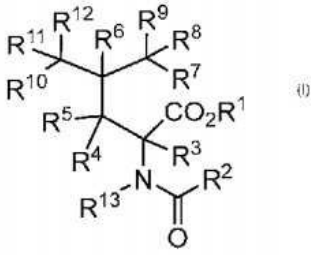
(57) 요약

본 개시내용은 식 I로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공하며, 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup>은 명세서에 제시된 바와 같이 정의되고, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이다. 본 개시내용은 또한 대상 (뒷면에 계속)

대표도



체에서 리소좀 축적 장애 또는 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 리소좀 장애를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하거나, 대상체에서, 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 또는 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 데 사용하기 위한 식 I을 갖는 화합물을 제공한다.



(52) CPC특허분류

*A61P 25/06* (2018.01)

*A61P 25/28* (2018.01)

*C07C 233/47* (2013.01)

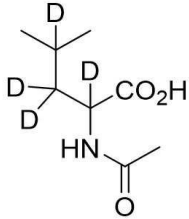
*C07B 2200/05* (2013.01)

**명세서**

**청구범위**

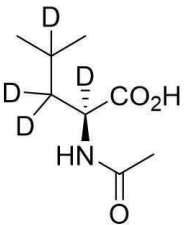
**청구항 1**

하기 식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 2**

하기 식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



**청구항 3**

제1항 또는 제2항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 리소좀 축적 장애를 치료하거나 그 진행을 지연시키거나, 신경퇴행성 질환을 치료하거나 그 진행을 지연시키거나, 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 하지 불안 증후군 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 현기증 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 리소좀 축적 장애를 치료하거나 그 진행을 지연시키기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 5**

제3항에 있어서, 신경퇴행성 질환을 치료하거나 그 진행을 지연시키기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 6**

제3항에 있어서, 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 7**

제3항에 있어서, 하지 불안 증후군 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 8**

제3항에 있어서, 현기증 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 9**

제3항에 있어서, 이동성을 개선하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 10**

제3항에 있어서, 인지 기능을 개선하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제
- 청구항 32
- 삭제
- 청구항 33
- 삭제
- 청구항 34
- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제
- 청구항 37
- 삭제
- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제
- 청구항 40
- 삭제
- 청구항 41
- 삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 개시내용은 중수소화된 DL-, D- 및 L-N-아세틸 류신 유사체, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 및 중수소화된 DL-, D- 및 L-N-아세틸 류신 알킬 에스테르 유사체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 리소좀 축적 장애의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법, 리소좀 장애를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하는 방법, 대상체에서 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법, 대상체에서 리소좀 축적에서의 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법, 대상체에서 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 방법, 하지 불안 증후군 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 방법, 현기증 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 방법, 또는 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 방법을 제공하는 것으로, 이는 중수소화된 N-아세틸 류신 유사체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 또는 중수소화된 N-아세틸 류신 알킬 에스테르 유사체, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

**배경 기술**

[0002] 신경퇴행성 질환은 뉴런에 영향을 미치고, 퇴행성 과정은 뉴런 구조의 점진적인 손실, 뉴런 기능의 점진적인 손실 또는 점진적인 뉴런 세포사를 포함할 수 있다. 신경퇴행성 질환은 리소좀 축적에서의 결함과 빈번하게 관련된다. 이것은 신경퇴행성 리소좀 축적 장애 및 일반적인 신경퇴행성 질환 둘 모두, 예컨대 리소좀 결함에 대한 연관성이 제안된 알츠하이머병 및 파킨슨병을 포함한다. 광범위하게 신경보호성인 치료제는 근본적인 리소좀 축적 장애로 인한 질환과 다른 과정으로 인한 질환을 포함하여 일반적으로 신경퇴행성 질환에 적용된다.

[0003] 리소좀 축적 장애 (LSD)는 리소좀 항상성에서의 결함으로 인한 유전된 대사 질환의 군이다. LSD는 집합적 임상 빈도에서 1:5000의 출생아로, 70가지 이상의 질환을 포괄한다. 이들 질환은 두 가지 주요 군으로 분류될 수 있다: 분해 경로에서 직접적인 결핍으로부터 유래한 1차 축적 장애 (전형적으로 리소좀 효소 결핍 장애) 및 다운 스트림 리소좀 단백질이 오작동함으로써 인한 2차 축적 장애. 상이한 리소좀 단백질의 불활성화로부터 유래한 별개의 LSD는 종종 유사한 병리를 공유한다. 대부분의 경우에서, 다수의 장기와 조직이 관련된다. 이들 질환의 대부분은 영역-특이적 신경퇴행이 특징이다.

[0004] 편두통은 중등도 내지 중증의 재발성 두통을 특징으로 한다. 전형적으로 두통은 머리의 절반에 영향을 미치고, 본질적으로 맥동하며 2 내지 72시간 동안 지속된다. 편두통의 증상은 메스꺼움, 구토, 및 빛, 소리 또는 냄새에 대한 민감성을 포함한다. 통증은 종종 신체 활동에 의해 두드러진다. 세계 인구의 약 15%가 편두통의 영향을 받는다.

[0005] 노화와 함께 발생하는 변화는 사람의 주위로 이동하는 능력에 문제를 일으킬 수 있다. 이동성 문제는 보행 중 불안정, 의자에 착석과 일어나기 어려움, 넘어짐 등을 포함할 수 있다. 근육 약화, 관절 문제, 통증, 질환 및 신경학적 (뇌 및 신경계) 장애-노인의 일반적인 상태-는 모두 이동성 문제의 원인이 될 수 있다. 때때로 몇 가지 경미한 문제가 한 번에 발생하고 결합되어 이동성에 심각하게 영향을 미친다.

[0006] 잠재적인 이동성 문제에 부가하여, 모든 노화한 인간은 인지 능력에서 어느 정도의 감소, 종종 건망증을 포함하는 증상, 감소된 초점 유지 능력, 감소된 문제-해결 능력 및/또는 감소된 공간 인식으로 발전할 것이다. 증상은 치매와 우울증, 심지어 알츠하이머병과 같은 더 심각한 상태로 진행될 수 있다.

[0007] 산화 스트레스 및 자유 라디칼 손상, 감소하는 호르몬 수치 (에스트로겐, 테스토스테론, DHEA 및 프레그네놀론 같은 것), 내부 동맥 내막 (내피) 기능장애, 인슐린 저항성, 과잉 체중, 최적이하의 영양, 외로움, 소셜 네트워크의 부족 및 높은 스트레스 등을 포함한 많은 요인이 노화-관련 인지 저하에 기여하는 것으로 여겨진다.

[0008] 신경퇴행성 질환, LSD 및 편두통을 치료하고 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하기 위한 현행 치료적 접근법은 제한적이다. 예를 들어, 일부 LSD는 골수 이식 또는 효소 대체 요법에 반응했다. 일부 이점이 또한 글리코스핑고지질 (GSL) 생합성의 억제제: 이미노 당 약물인, 미글루스타트를 사용한 기질 감소 요법 (SRT)의 임상 시험에서 보고되었다. Patterson, 등, *Rev Neurol (separata)* 43:8 (2006). 소뇌 운동실조 (개선된 걸음걸이 다양성을 나타냄) 및 니만-피크 유형 C (NPC) (운동실조에서 개선을 나타냄)가 있는 환자의 사례 연구에서 아세틸-DL-류신을 사용한 이점이 또한 보고되었다. Schniepp, R., 등, *Cerebellum & Ataxias* 3:8 (2016); Bremova, T., 등, *Neurology* 85:1368 (2015) 참고.

[0009] N-아세틸 류신의 유익한 효과에도 불구하고 LSD의 개선된 치료에 대한 필요성이 남아있다. 신경퇴행성 질환, 리소좀 축적의 결함, 편두통, 하지 불안 증후군 및 현기증과 관련된 신경퇴행성 질환의 개선된 치료법을 개발할 필요성이 또한 있다. 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하기 위한 개선된 치료법을 개발할 필요성이 또한 있다.

**발명의 내용**

- [0010] 발명의 간략한 요약
- [0011] 일 양태에서, 개시내용은 본 명세서에서 집합적으로 "개시내용의 화합물"로 지칭되는, 아래 식 I-V 중 어느 하나로 표시되는, 중수소화된 N-아세틸 류신 유사체, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물, 및 중수소화된 N-아세틸 류신 알킬 에스테르 유사체, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물을 제공한다. 개시내용의 화합물은 중수소의 자연 풍부도보다 적어도 1000배 더 큰 풍부도에서 적어도 하나의 중수소 원자로 풍부하다.
- [0012] 또 다른 양태에서, 개시내용은 LSD의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0013] 또 다른 양태에서, 개시내용은 LSD를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 보호를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0014] 또 다른 양태에서, 개시내용은 신경퇴행성 질환 또는 리소좀 축적의 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료하거나 지연시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0015] 또 다른 양태에서, 개시내용은 편두통 및 그와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0016] 또 다른 양태에서, 개시내용은 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 개선을 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0017] 또 다른 양태에서, 개시내용은 하지 불안 증후군 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0018] 또 다른 양태에서, 개시내용은 현기증 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0019] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 LSD의 진행을 치료 또는 지연시키는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0021] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 LSD를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하는데 사용하기 위한 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0022] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 신경퇴행성 질환 또는 리소좀 축적에서의 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0023] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0024] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는데 사용하기 위한 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0025] 또 다른 양태에서, 개시내용은 대상체에서 하지 불안 증후군 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0026] 또 다른 양태에서, 개시내용은 대상체에서 현기증 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 개시내용의 화합물 및 부형제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0027] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 LSD의 진행을 치료하거나 지연시키는 데 사용하기 위한 개시내용

의 화합물을 제공한다.

- [0028] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 LSD를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0029] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 신경퇴행성 질환 또는 리소좀 축적에서의 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0030] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0031] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0032] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 하지 불안 증후군 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0033] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 현기증 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0034] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 LSD의 진행을 치료 또는 지연시키기 위한 약제의 제조를 위한 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0035] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 LSD를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하기 위한 약제의 제조를 위한 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0036] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 신경퇴행성 질환 또는 리소좀 축적에서의 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연하기 위한 약제의 제조를 위한 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0037] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0038] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하기 위한 약제의 제조를 위한 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0039] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 하지 불안 증후군 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0040] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 현기증 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 개시내용의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0041] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 LSD, 신경퇴행성 질환 또는 리소좀 축적에서의 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 치료에 사용하기 위한 개시내용의 화합물, 및 선택적으로, 지시를 함유하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0042] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방에 사용하기 위한 개시내용의 화합물, 및 선택적으로, 지시를 함유하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0043] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는데 사용하기 위한 개시내용의 화합물, 및 선택적으로, 지시를 함유하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0044] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 하지 불안 증후군 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방에 사용하기 위한 개시내용의 화합물, 및 선택적으로, 지시를 함유하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0045] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 현기증 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방에 사용하기 위한 개시내용의 화합물, 및 선택적으로, 지시를 함유하는 패키지 삽입물을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0046] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 LSD 또는 신경퇴행성 질환을 갖는 대상체에 대해 개인화된 의학의 절차를 제공하고, 개별 LSD 또는 신경퇴행성 대상체에 대한 성공적인 결과의 가장 높은 가능성을 갖는 치료 옵션의 선택을 포괄한다.
- [0047] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 편두통 및 이와 관련된 증상을 갖는 대상체에 대해 개인화된 의학의 절차를

제공하고, 대상체에서 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 성공적인 결과의 가장 높은 가능성을 갖는 치료 옵션의 선택을 포괄한다.

[0048] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 이동성 및/또는 인지 기능을 개선할 필요성이 있는 대상체에 대해 개인화된 의학의 절차를 제공하고, 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하기 위한 성공적인 결과의 가장 높은 가능성을 갖는 치료 옵션의 선택을 포괄한다.

[0049] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 개시내용의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0050] 개시내용의 추가 실시형태 및 이점은 부분적으로 이어지는 설명에서 제시될 것이고, 설명으로부터 유래하거나, 개시내용의 실행에 의해 학습될 수 있다. 개시내용의 실시형태 및 이점은 첨부된 청구범위에서 특히 지적된 요소 및 조합의 수단에 의해 실현되고 달성될 것이다.

[0051] 전문 요약 및 다음의 상세한 설명 둘 모두는 단지 예시적이고 설명적인 것이고 청구된 발명을 제한하지 않는다는 것을 이해해야 한다.

**도면의 간단한 설명**

[0052] 도 1은 NPC 세포 표현형 검정에서 아세틸-류신 (IB1000으로 지칭됨) 및 아세틸-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub> (DIB1000으로 지칭됨)의 효과를 보여주는 선 그래프이다. NPC CHO 세포는 7일 동안 1, 10, 100, 1000 및 5000 μM의 아세틸-류신 또는 아세틸-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub>로 처리되었다. 도시된 데이터는 1-3 생물학적 반복의 평균±SD이다. LysoTracker 형광은 처리되지 않은 샘플 (1.0으로 정규화됨)로부터 얻은 반응에 대한 배수 변화로 표현된다. 아세틸-류신; 0.79±0.05, 아세틸-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub>; 0.45±0.03, 쌍을 이루지 않은 t 테스트, 양측 테스트, \*\* p<0.01, n=3.

도 2는 테이-삭스 AB 인간 섬유아세포 세포 검정에서 아세틸-류신 (IB1000으로 지칭됨) 및 아세틸-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub> (DIB1000으로 지칭됨)의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 테이-삭스, AB 변이 환자-유래된 섬유아세포 세포를 1mM 아세틸-류신 또는 아세틸-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub>로 처리하여 LysoTracker 신호를 비교했다. 처리되지 않음; 1.00±0.02, n=3, 아세틸-류신; 0.97±0.01, n=3, 아세틸-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub>; 0.91±0.02, n=3. 통계 분석을 위해 일원 ANOVA를 수행했다. \* / \*\* p<0.003/0.02.

도 3은 식염수 내 100mg/kg의 용량을 수컷 BALB/c 마우스에게 아세틸-류신 (N-아세틸-DL-류신으로 지칭됨)의 경구 투여 후 아세틸-D-류신 (N-아세틸-D-류신으로 지칭됨) 및 아세틸-L-류신 (N-아세틸-L-류신으로 지칭됨)에 대한 혈장 농도 대 시간 프로파일을 보여주는 선 그래프이다.

도 4는 식염수 내 100mg/kg의 용량을 수컷 BALB/c 마우스에게 아세틸-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub> (1-*rac*) (N-아세틸-DL-류신-d4로 지칭됨)의 경구 투여 후 아세틸-D-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub> (N-아세틸-D-류신-d4로 지칭됨) 및 아세틸-L-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub> (1) (N-아세틸-L-류신-d4로 지칭됨)에 대한 혈장 농도 대 시간 프로파일을 보여주는 선 그래프이다.

도 5는 식염수 내 100mg/kg의 용량을 수컷 BALB/c 마우스에게 아세틸-L-류신의 경구 투여 후 아세틸-D-류신 (N-아세틸-D-류신으로 지칭됨) 및 아세틸-L-류신 (N-아세틸-L-류신으로 지칭됨)에 대한 혈장 농도 대 시간 프로파일을 보여주는 선 그래프이다.

도 6은 식염수 내 100mg/kg의 용량을 수컷 BALB/c 마우스에게 아세틸-L-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub> (1)의 경구 투여 후 아세틸-D-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub> (N-아세틸-D-류신-d4로 지칭됨) 및 아세틸-L-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub> (1) (N-아세틸-L-류신-d4로 지칭됨)에 대한 혈장 농도 대 시간 프로파일을 보여주는 선 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0053] 개시내용의 화합물은 대상체에서 LSD의 진행을 치료 또는 지연시키거나, LSD를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하거나, 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 대상체에서 리소좀 축적에서의 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 대상체에서 편두통, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 대상체에서 하지 불안 증후군, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 대상체에서 현기증, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 또는 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 데 사용될 수



[0063] (b) 화합물은 하기가 아니다:

	·		·
	·		·
	·		·
	·		·
	·		·
	·		·

[0064]

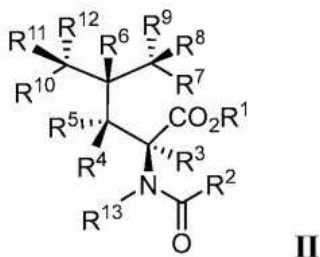
	·		또는
	·		

[0065]

[0066] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 식 I을 갖는 광학적으로 불활성 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, 즉, 화합물은 라세미 화합물이다.

[0067] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 식 I을 갖는 광학적으로 활성 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0068] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 식 II를 갖는 화합물:

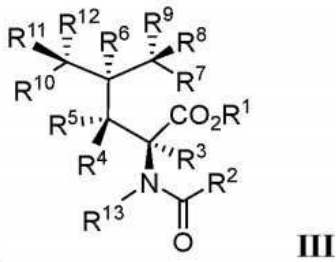


[0069]

[0070] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>,

$R^{12}$ , 및  $R^{13}$ 은 식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.

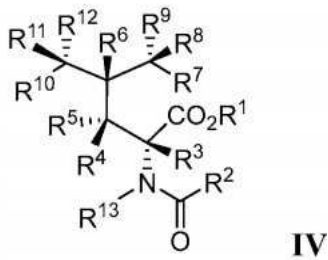
[0071] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 식 III을 갖는 화합물:



[0072]

[0073] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , 및  $R^{13}$ 은 식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.

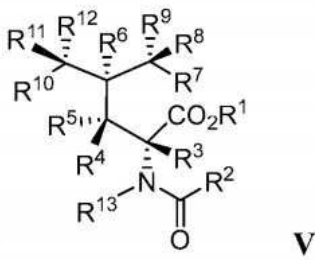
[0074] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 식 IV를 갖는 화합물:



[0075]

[0076] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , 및  $R^{13}$ 은 식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0077] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 식 V를 갖는 화합물:



[0078]

[0079] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , 및  $R^{13}$ 은 식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0080] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 약 50% 이상의 거울상이성질체 과잉 (ee)을 갖는, 식 I-V 중 임의의 하나를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 다른 실시형태에서, ee는 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 98% 이상 또는 약 99% 이상이다. 다른 실시형태에서, ee는 약 100%이다.

[0081] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^1$ 은 수소이다.

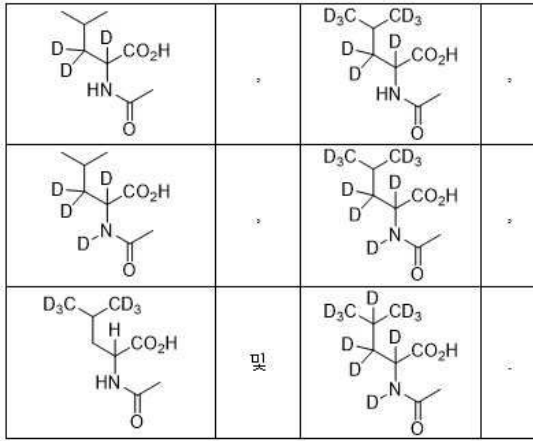
[0082] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^2$ 는 메틸이다.

[0083] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가

능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^{13}$ 은 수소이다.

- [0084] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 2개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이다.
- [0085] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 3개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이다.
- [0086] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 4개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이다.
- [0087] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 5개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이다.
- [0088] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 6개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이다.
- [0089] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 7개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이다.
- [0090] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 8개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이다.
- [0091] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서:
- [0092]  $R^7$ 의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0093]  $R^{10}$ 의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0094]  $R^6, R^8, R^9, R^{11}$ , 및  $R^{12}$ 는 수소이다.
- [0095] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 임의의 하나의 식 I-V를 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이며, 여기서:
- [0096]  $R^7$  및  $R^8$ 의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0097]  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0098]  $R^9$  및  $R^{12}$ 는 수소이다.

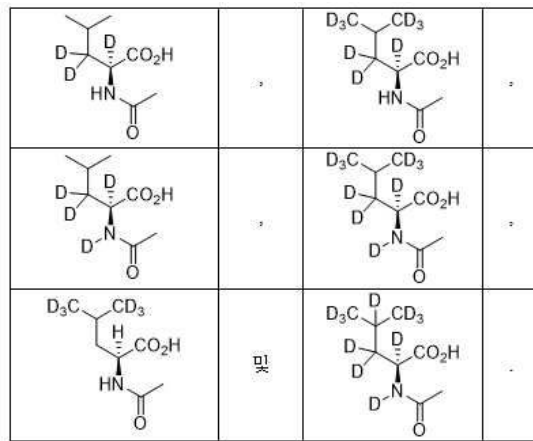
[0099] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:



[0100]

[0101] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

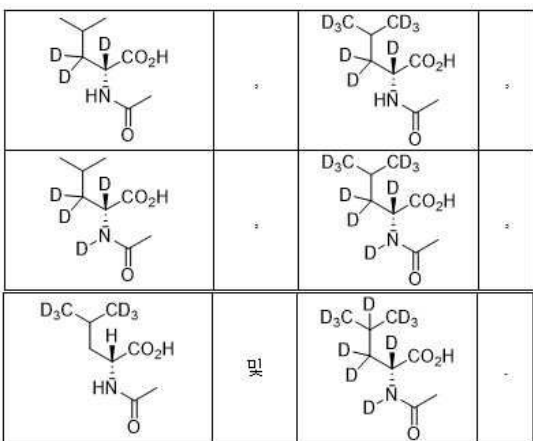
[0102] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:



[0103]

[0104] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

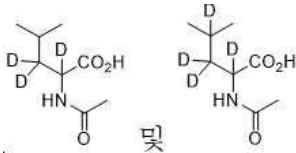
[0105] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:



[0106]

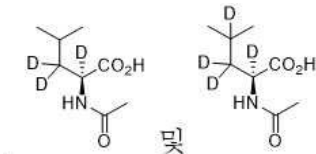
[0107] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0108] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이다:



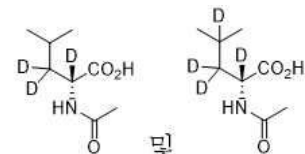
[0109] 및

[0110] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이다:



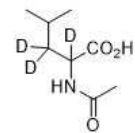
[0111] 및

[0112] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이다:



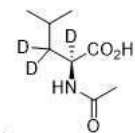
[0113] 및

[0114] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은:



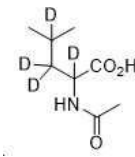
[0115] 이다.

[0116] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은:



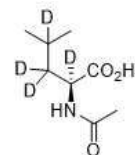
[0117] 이다

[0118] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은:



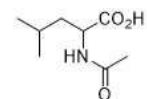
[0119] 이다

[0120] 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은:



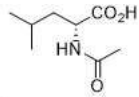
[0121] 이다

[0122] 용어 "N-아세틸-DL-류신" 또는 "아세틸-류신"은 다음 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



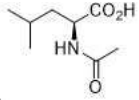
[0123]

[0124] 용어 "N-아세틸-D-류신" 또는 "아세일-D-류신"은 다음 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0125]

[0126] 용어 "N-아세틸-L-류신" 또는 "아세일-L-류신"은 다음 구조를 갖는 화합물을 지칭한다:



[0127]

[0128] 본원에 사용된 용어 "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소를 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 알킬 기는 직쇄 C<sub>1-6</sub> 알킬기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 분지쇄 C<sub>3-6</sub> 알킬기로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 알킬기는 직쇄 C<sub>1-4</sub> 알킬기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 분지쇄 C<sub>3-4</sub> 알킬기로부터 선택된다. 용어 C<sub>1-6</sub> 알킬은 중수소의 자연 풍부도보다 적어도 약 1000배인 풍부도로 수소 대신에 적어도 하나의 중수소를 갖는 유사체를 포함한다. 비-제한적인 예시적인 C<sub>1-6</sub> 알킬기는 메틸, -CH<sub>2</sub>D, -CHD<sub>2</sub>, -CD<sub>3</sub>, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *이소*-부틸, 3-펜틸 및 헥실을 포함한다.

[0129] 식 I-V 중 어느 하나의 위치가 "H" 또는 "수소"로 구체적으로 지정될 때, 위치는 그의 천연 풍부도 동위원소 조성에서의 수소를 갖는 것으로 이해된다.

[0130] 식 I-V 중 어느 하나의 위치가 "D" 또는 "중수소"로 구체적으로 지정될 때, 위치는 약 0.015%인 중수소의 자연 풍부도보다 적어도 약 1000배 더 큰 중수소를 갖는 것으로 이해된다.

[0131] 본원에 사용된 용어 "중수소 농후화"는 그 위치에서 수소 대신 식 I-V 중 어느 하나의 주어진 위치에서 중수소의 혼입의 백분율을 지칭한다. 일 실시형태에서, 중수소 농후화는 약 15% 이상, 즉 중수소의 자연 풍부도보다 적어도 약 1000배 더 크다. 다른 실시형태에서, 중수소 농후화는 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 98% 이상 또는 약 99% 이상이다. 다른 실시형태에서, 중수소 농후화는 약 100%이다. 중수소 농후화는 질량 분석법 및 핵 자기 공명 분광법을 포함하여 당업계의 통상인에게 알려진 통상적인 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0132] 본 명세서에 사용된 용어 "입체이성질체"는 공간에서 그 원자의 배향만 다른 개별 분자의 모든 이성질체에 대한 일반적인 용어이다. 그것은 거울상이성질체 및 서로 거울상이 아닌 하나 초과된 키랄 중심을 가진 화합물의 이성질체 (부분입체이성질체)를 포함한다.

[0133] 용어 "키랄 중심" 또는 "비대칭 탄소 원자"는 4개의 상이한 기가 부착된 탄소 원자를 지칭한다.

[0134] 용어 "거울상이성질체" 및 "거울상이성질체의"는 그 거울상 위에 중첩될 수 없고 따라서 광학적으로 활성인 분자를 지칭하며 여기서 거울상이성질체는 편광면을 한 방향으로 회전시키고 그 거울상 화합물은 편광면을 반대 방향으로 회전시킨다.

[0135] 용어 "라세미"는 동일한 부분의 거울상이성질체의 혼합물을 지칭하고 그 혼합물은 광학적으로 불활성이다.

[0136] 용어 "절대 배열"은 키랄 분자 실체 (또는 기)의 원자의 공간적 배열 및 그 입체화학적 설명, 예를 들어 R 또는 S를 지칭한다.

[0137] 본 명세서에서 사용된 입체화학적 용어 및 관습은 달리 명시하지 않는 한 *Pure & Appl. Chem* 68:2193 (1996)에 기술된 것과 일치하는 것으로 의미된다.

[0138] 용어 "거울상이성질체 과잉" 또는 "ee"는 다른 것에 비해 하나의 거울상이성질체가 얼마나 많이 존재하는지에 대한 척도를 지칭한다. R 및 S 거울상이성질체의 혼합물의 경우, 거울상이성질체 과잉 퍼센트는  $|R - S| * 100$  으로 정의되며, 여기서 R 및 S는  $R + S = 1$ 이 되는 혼합물에서 거울상이성질체의 각각의 몰 또는 중량 분율이다. 키랄 물질의 광학 회전의 지식으로, 거울상이성질체 과잉 퍼센트는  $([\alpha]_{obs}/[\alpha]_{max}) * 100$ 으로 정의되며, 여기서

[ $\alpha$ ]<sub>obs</sub>는 거울상이성질체 혼합물의 광학 회전이고 [ $\alpha$ ]<sub>max</sub>는 순수한 거울상이성질체의 광학 회전이다. 거울상이성질체 과잉의 결정은 NMR 분광법, 키랄 컬럼 크로마토그래피 또는 광학 편광계를 포함한 다양한 분석 기법을 사용하여 가능하다.

[0139] 개시내용의 화합물의 염 및 용매화물, 예를 들어 수화물이 또한 본 명세서에 개시된 방법에서 사용될 수 있다.

[0140] 본 개시내용은 개시내용의 화합물의 염의 제조 및 사용을 포괄한다. 본 명세서에 사용된 "약학적으로 허용 가능한 염"은 개시내용의 화합물의 염 또는 쯔비터이온성 형태를 지칭한다. 개시내용의 화합물의 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 또는 화합물을 적합한 양이온을 갖는 산과 반응시킴에 의해 별도로 제조될 수 있다. 개시내용의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 산으로 형성된 산 부가 염일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하기 위해 이용될 수 있는 산의 예는 질산, 붕산, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산 및 옥살산, 말레산, 숙신산 및 구연산과 같은 유기산을 포함한다. 개시내용의 화합물의 염의 비-제한적인 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 설페이트, 비설페이트, 2-하이드록시에탄설포네이트, 포스페이트, 하이드로젠 포스페이트, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 비설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 글리세롤포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 핵사노에이트, 포르메이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 아스코르베이트, 이세티오네이트, 살리실레이트, 메탄설포네이트, 메시틸렌설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카보네이트, 파라톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 메탄설포네이트, 에탄디설포네이트, 벤젠 설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가로, 개시내용의 화합물에 존재하는 이용 가능한 아미노기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오드화물; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀설페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오드화물; 및 벤질 및 페네틸 브로마이드로 4기화될 수 있다. 전술한 바에 비추어, 본 명세서에 나타난 개시내용의 화합물에 대한 임의의 언급은 개시내용의 화합물뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0141] 본 개시내용은 개시내용의 화합물의 용매화물의 제조 및 용도를 포괄한다. 용매화물은 전형적으로 화합물의 생리적 활성 또는 독성을 유의하게 변경하지 않으므로 약학적 등가물로서 기능할 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "용매화물"은 본 개시내용의 화합물과 용매 분자, 예컨대 예를 들어, 용해물, 단일용매화물 또는 반응용매화물과의 조합, 물리적 회합 및/또는 용매화이며, 여기서 용매 분자 대 본 개시내용의 화합물의 비는 각각 약 2:1, 약 1:1 또는 약 1:2이다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서, 예컨대 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자 안으로 혼입될 때 용매화물은 단리될 수 있다. 따라서, "용매화물"은 용액상 및 단리 가능한 용매화물을 둘 모두 포괄한다. 개시내용의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 메탄올 및 에탄올과 함께 용매화된 형태로 존재할 수 있고, 개시내용은 개시내용의 화합물의 용매화된 및 비용매된 형태 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다.

[0142] 일 유형의 용매화물은 수화물이다. "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물의 특정 하위그룹에 관한 것이다. 용매화물은 전형적으로 약리학적 등가물로 기능할 수 있다. 용매화물의 제조는 당업계에 공지되어있다. 예를 들어, 플루코나졸의 에틸 아세테이트 및 물과의 용매화물의 제조를 기술하는, M. Cairra 등, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004)을 참고한다. 용매화물, 반응용매화물, 수화물 등의 유사한 제조는 van Tonder 등, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), 및 A.L. Bingham 등, *Chem. Commun.* 603-604 (2001)에 의해 기술된다. 용매화물을 제조하는 전형적인 비-제한적 공정은 20°C 초과 내지 약 25°C의 온도에서 원하는 용매 (유기, 물 또는 이들의 혼합물)에 개시내용의 화합물을 용해시키고, 그 다음 용액을 결정을 형성하기에 충분한 속도로 냉각시키는 것 및, 예를 들어 여과와 같은 공지된 방법에 의해 결정을 단리하는 것을 포함한다. 적외선 분광법과 같은 분석 기술을 사용하여 용매화물의 결정에서 용매의 존재를 확인할 수 있다.

[0143] 개시내용을 기술하는 맥락에서 (특별하게 청구항의 맥락에서) 용어 "a", "an", "the" 및 유사한 지시어의 사용은 달리 명시되지 않는 한 단수 및 복수 둘 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 값의 범위를 인용하는 것은 본 명세서에서 달리 지시하지 않는 한, 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약식 방법으로서 제공되는 것으로 의도되고, 각각의 개별 값은 마치 본 명세서에서 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 통합된다. 본 명세서에 제공된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 개시내용을 더 잘 설명하기 위한 것이고 달리 청구되지 않는 한 개시내용의 범위에 대한 제한이 아니다.

명세서의 어떤 언어도 개시내용의 실행에 필수적인 것으로 어떤 주장되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

- [0144] 약학적 조성물
- [0145] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0146] 개시내용의 화합물은 전형적으로 의도된 투여 경로 및 표준 약학적 실행과 관련하여 선택된 약학적 부형제와 혼합하여 투여된다. 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 약학적 조성물은 개시내용의 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다.
- [0147] 이들 약학적 조성물은, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결 건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 다르다. 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물이 경구로 투여되는 경우, 조성물은 전형적으로 정제, 캡슐, 분말, 용액 또는 엘릭시르의 형태로 된다. 정제 형태로 투여되는 경우, 조성물은 젤라틴 또는 보조제와 같은 고체 담체를 추가로 함유할 수 있다. 정제, 캡슐 및 분말은 약 0.01% 내지 약 95%, 예를 들어, 약 1% 내지 약 50%의 개시내용의 화합물을 함유한다. 액체 형태로 투여되는 경우, 물, 석유 또는 동물 또는 식물 유래의 오일과 같은 액체 담체가 첨가될 수 있다. 액체 형태의 조성물은 생리 식염수, 텍스트로스 또는 다른 당류 용액, 또는 글리콜을 추가로 함유할 수 있다. 액체 형태로 투여되는 경우, 조성물은 중량으로 약 0.1% 내지 약 90%, 예를 들어, 약 1% 내지 약 50%의 개시내용의 화합물을 함유한다.
- [0148] 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효한 양이 정맥내, 피부 또는 피하 주사에 의해 투여되는 경우, 조성물은 발열원이 없는 비경구적으로 허용 가능한 수용액의 형태로 된다. pH, 등장성, 안정성 등을 적절히 고려하여 이러한 비경구적으로 허용 가능한 용액의 제조는 당업계의 기술 내에 있다. 정맥내, 피부 또는 피하 주사용 조성물은 전형적으로 등장성 비히클을 함유한다.
- [0149] 개시내용의 화합물은 당업계에 잘 알려진 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제와 용이하게 조합될 수 있다. 표준 약학적 담체 및 부형제는 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995에 기술되어 있다. 이러한 담체는 치료되는 대상체에 의한 경구 섭취를 위해 활성 제제를 정제, 환, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화할 수 있게 한다. 경구 사용을 위한 약학적 제제는 고체 부형제에 개시내용의 화합물을 첨가하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함에 의해 수득될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 충전제 및 셀룰로스 제제를 포함한다. 원하는 경우 붕해제를 추가할 수 있다.
- [0150] 개시내용의 화합물은 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 첨가된 방부제와 함께, 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중 용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클에서 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 함유할 수 있다.
- [0151] 비경구 투여용 약학적 조성물은 수용성 형태에 활성제의 수용액을 포함한다. 부가적으로, 개시내용의 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일 또는 합성 지방산 에스테르를 포함한다. 수성 주입 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 적합한 안정제 또는 화합물의 용해도를 증가시키고 고도로 농축된 용액의 제조를 허용하는 제제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 본 조성물은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 살균 발열원 없는 물로 구성하기 위한 분말 형태로 될 수 있다.
- [0152] 개시내용의 화합물은 또한, 예를 들어, 통상적인 좌약 베이스를 함유하는 좌약 또는 정제 관장과 같은 직장 조성물로 제형화될 수 있다. 전술한 제형에 부가하여, 개시내용의 화합물은 또한 데포 제제로 제형화될 수 있다. 이러한 지속성 제형은 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 개시내용의 화합물은 적합한 중합성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용 가능한 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 제형화될 수 있다.
- [0153] 특히, 개시내용의 화합물은 전분 또는 락토스와 같은 부형제를 함유하는 정제의 형태로, 또는 캡슐 또는 소란으로, 단독으로 또는 부형제와 혼합하여, 또는 향료 또는 착색제를 함유하는 엘릭서 또는 현탁액의 형태로 경구, 협측 또는 설하로 투여될 수 있다. 이러한 액체 제제는 현탁제와 같은 약학적으로 허용 가능한 첨가제로 제조될

수 있다. 개시내용의 화합물은 또한 비경구적으로, 예를 들어 정맥내로, 근육내로, 피하로 또는 관내로 주사될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 개시내용의 화합물은 전형적으로 용액을 혈액과 등장성으로 만들기 위해 다른 물질, 예를 들어 염 또는 당당류, 예컨대 만니톨 또는 글루코스를 함유할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 사용된다.

[0154] 일 실시형태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 고체이고, 조성물은 분말 또는 정제의 형태로 된다. 고체 약학적으로 허용 가능한 담체는 향미제, 완충제, 율활제, 안정제, 가용화제, 현탁제, 습윤제, 유화제, 염료, 충전제, 활택제, 압축 보조제, 불활성 결합제, 감미제, 방부제, 염료, 코팅 또는 정제-붕해제로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다. 담체는 또한 캡슐화 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 본 발명에 따른 미분된 활성제와 혼합된 미분된 고체이다. 정제에서, 활성제는 필요한 압축 특성을 갖는 담체와 적절한 비율로 혼합되고 원하는 모양 및 크기로 압축될 수 있다. 분말 및 정제는 최대 99%의 활성제를 함유할 수 있다. 적합한 고체 담체는, 예를 들어, 칼슘 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘, 저 융점 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 겔일 수 있고 조성물은 크림 등의 형태로 될 수 있다.

[0155] 담체는 하나 이상의 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 이러한 부형제의 예는 젤라틴, 검 아라비아, 락토스, 미정질 셀룰로스, 전분, 전분 글리콜산 나트륨, 칼슘 하이드로젠 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 콜로이드성 이산화규소 등이다.

[0156] 또 다른 실시형태에서, 약학적으로 허용 가능한 담체는 액체이고 약학적 조성물은 용액의 형태로 된다. 액체 담체는 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽, 엘릭시르 및 가압 조성물을 제조하는 데 사용된다. 개시내용의 화합물은 물, 유기 용매, 둘 모두의 혼합물 또는 약학적으로 허용 가능한 오일 또는 지방과 같은 약학적으로 허용 가능한 액체 담체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 액체 담체는 가용화제, 유화제, 완충제, 방부제, 감미제, 향료, 현탁제, 증점제, 색상, 점도 조절제, 안정제 또는 삼투-조절제와 같은 다른 적합한 약학적 첨가제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 담체의 적합한 예는 물 (부분적으로 상기와 같은 첨가제, 예를 들어 셀룰로스 유도체, 바람직하게는 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 용액 함유), 알코올 (1가 알코올 및 다가 알코올, 예를 들어 글리콜 포함) 및 이의 유도체 및 오일 (예를 들어, 분획화된 코코넛 오일 및 아라키스 오일)을 포함한다. 비경구 투여를 위해 담체는 또한 에틸 올레이트 및 이소프로필 미리스테이트와 같은 유성 에스테르일 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여를 위한 멸균 액체 형태 조성물에 유용하다. 가압 조성물을 위한 액체 담체는 할로겐화된 탄화수소 또는 다른 약학적으로 허용 가능한 추진제일 수 있다.

[0157] 멸균 용액 또는 현탁액인 액체 약학적 조성물은, 예를 들어, 근육내, 척수강내, 경막외, 복강내, 정맥내 및 특히 피하 주사에 의해 이용될 수 있다. 활성제는 멸균수, 식염수, 또는 기타 적절한 멸균 주사 가능한 매질을 사용하여 투여시에 용해되거나 현탁될 수 있는 멸균 고체 조성물로 제조될 수 있다.

[0158] 개시내용의 화합물 및 그의 조성물은 다른 용질 또는 현탁제 (예를 들어, 용액을 등장성으로 만들기 위해 충분한 식염수 또는 글루코스), 담습 염, 아카시아, 젤라틴, 소르비탄 모노리에이트, 폴리소르베이트 80 (소르비톨의 올레에이트 에스테르 및 에틸렌 옥사이드와 공중합된 그의 무수물) 등을 함유하는 멸균 용액 또는 현탁액의 형태로 경구로 투여될 수 있다.

[0159] 개시내용의 화합물 및 그의 조성물은 또한 액체 또는 고체 조성물 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여에 적합한 조성물은 환, 캡슐, 과립, 정제 및 분말과 같은 고체 형태 및 용액, 시럽, 엘릭시르 및 현탁액과 같은 액체 형태를 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 멸균 용액, 에멀전 및 현탁액을 포함한다.

[0160] 개시내용의 화합물 및 이의 조성물은 대안적으로 흡입 (예를 들어, 비강내)에 의해 투여될 수 있다. 조성물은 또한 국소용으로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 크림이나 연고가 피부에 적용될 수 있다.

[0161] 개시내용의 화합물 및 이의 조성물은 서방형 또는 지연-방출 장치 내에 포함될 수 있다. 이러한 장치는, 예를 들어, 피부 위 또는 아래에 삽입될 수 있고, 약물은 몇 주 또는 심지어 몇 달에 걸쳐 방출될 수 있다. 이러한 장치는 개시내용의 화합물로 장기 치료가 필요하고 정상적으로 빈번한 투여 (예를 들어, 적어도 매일 투여)가 필요한 경우에 특히 유리할 수 있다.

[0162] 또 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 정제의 형태로 된다. 정제에서, 개시내용의 화합물은 적절한 비율로 필요한 압축 특성을 갖는 비히클과 혼합되고 원하는 모양 및 크기로 압축될 수 있다. 정제는 최대 99 중량%의 개시내용의 화합물을 함유할 수 있다.

[0163] 정제와 같은 고체 경구 복용량 형태에서의 약학적 제형은 제약의 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수

있다. 약학적 제형은 통상적으로 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 통상적인 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합함에 의해 제조된다.

- [0164] 사용 방법
- [0165] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 리소좀 축적 장애의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0166] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 리소좀 축적 장애를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 신경보호를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0167] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0168] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 리소좀 축적에서의 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0169] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 편두통 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0170] 또 다른 양태에서, 개시내용은 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 개선을 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0171] 또 다른 양태에서, 개시내용은 하지 불안 증후군을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0172] 또 다른 양태에서, 개시내용은 현기증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0173] 개시내용은 또한 다음의 특정 실시형태를 제공한다.
- [0174] 실시형태 I. 리소좀 축적 장애의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법으로서, 상기 방법은 치료를 필요로하는 환자에게 치료적으로 유효한 양의 전술한 식 I을 갖는 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서:
  - [0175]  $R^1$ 은 수소 및  $C_{1-6}$  알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
  - [0176]  $R^2$ 는  $C_{1-6}$  알킬이고; 그리고
  - [0177]  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ , 및  $R^{13}$ 은 각각 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,
  - [0178] 여기서  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ , 및  $R^{13}$  중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 방법.
- [0179] 실시형태 II. 리소좀 축적 장애를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하거나, 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 리소좀 축적에서의 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 편두통, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 하지 불안 증후군, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 현기증, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 방법으로서, 상기 방법은 치료를 필요로하는 대상체에게 치료적으로 유효한 양의 전술한 식 I을 갖는 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서:
  - [0180]  $R^1$ 은 수소 및  $C_{1-6}$  알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
  - [0181]  $R^2$ 는  $C_{1-6}$  알킬이고; 그리고

- [0182]  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ , 및  $R^{13}$ 은 각각 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,
- [0183] 여기서  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ , 및  $R^{13}$  중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인 방법.
- [0184] 실시형태 III. 식 I을 갖는 화합물은 광학적으로 활성인, 실시형태 I 또는 II의 방법.
- [0185] 실시형태 IV. 식 I을 갖는 광학적으로 활성 화합물은 전술한 식 II를 갖는 화합물인, 실시형태 III의 방법.
- [0186] 실시형태 V. 식 I을 갖는 화합물은 전술한 식 III을 갖는 화합물인, 실시형태 III의 방법.
- [0187] 실시형태 VI. 식 I을 갖는 화합물은 전술한 식 IV를 갖는 화합물인, 실시형태 III의 방법.
- [0188] 실시형태 VII. 식 I을 갖는 화합물은 전술한 식 V를 갖는 화합물인, 실시형태 III의 방법.
- [0189] 실시형태 VIII.  $R^1$ 은 수소인 실시형태 I-VII 중 어느 하나의 방법.
- [0190] 실시형태 IX.  $R^2$ 은  $-CR^{2a}R^{2b}R^{2c}$ 이고; 그리고
- [0191]  $R^{2a}, R^{2b}$ , 및  $R^{2c}$ 는 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,
- [0192] 여기서  $R^{2a}, R^{2b}$ , 및  $R^{2c}$  중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 I-VIII 중 어느 하나의 방법. 다른 실시형태에서,  $R^{2a}, R^{2b}$ , 및  $R^{2c}$ 는 각각 수소이고, 즉,  $R^2$ 는 메틸이다.
- [0193] 실시형태 X.  $R^{13}$ 은 수소인, 실시형태 I-IX 중 어느 하나의 방법.
- [0194] 실시형태 XI.  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 2개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 I-X 중 어느 하나의 방법.
- [0195] 실시형태 XII.  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 3개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XI의 방법.
- [0196] 실시형태 XIII.  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 4개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XII의 방법.
- [0197] 실시형태 XIV.  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 5개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XIII의 방법.
- [0198] 실시형태 XV.  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 6개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XIV의 방법.
- [0199] 실시형태 XVI.  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 7개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XV의 방법.
- [0200] 실시형태 XVII.  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$ , 및  $R^{12}$  중 임의의 8개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XVI의 방법.
- [0201] 실시형태 XVIII.  $R^7$ 의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0202]  $R^{10}$ 의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0203]  $R^6, R^8, R^9, R^{11}$ , 및  $R^{12}$ 는 수소인, 실시형태 XI의 방법, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0204] 실시형태 XIX.  $R^7$  및  $R^8$ 의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;

[0205] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고

[0206] R<sup>9</sup> 및 R<sup>12</sup>는 수소인, 실시형태 XIII의 방법, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

[0207] 실시형태 XX. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 I 또는 II의 방법:

	:		:
	:		:
	:		및
	:		

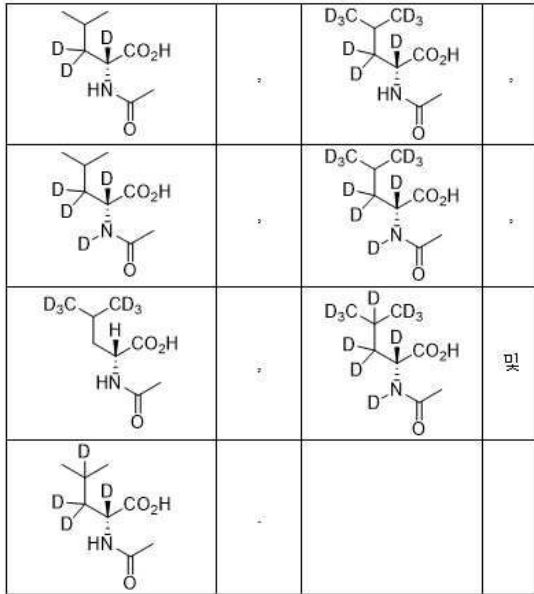
[0208]

[0209] 실시형태 XXI. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 III의 방법, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

	:		:
	:		:
	:		및
	:		

[0210]

[0211] 실시형태 XXII. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 III의 방법, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



[0212]

[0213]

실시형태 XXIII. 전술한 식 I을 갖는 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서, 여기서:

[0214]

R<sup>1</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0215]

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; 그리고

[0216]

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup>은 각각 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0217]

여기서 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 화합물로서,

[0218]

리소좀 축적 장애의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법에 사용하기 위한, 화합물.

[0219]

실시형태 XXIV. 전술한 식 I을 갖는 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서, 여기서:

[0220]

R<sup>1</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0221]

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; 그리고

[0222]

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup>은 각각 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0223]

여기서 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 화합물로서,

[0224]

리소좀 축적 장애를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하거나, 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 리소좀 축적에서의 결과와 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 편두통, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 하지 불안 증후군, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 현기증, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 방법에 사용하기 위한, 화합물.

[0225]

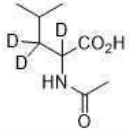
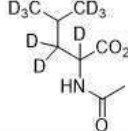
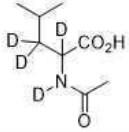
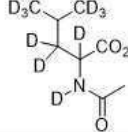
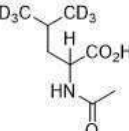

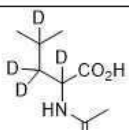
실시형태 XXV. 식 I을 갖는 화합물이 광학적으로 활성인, 실시형태 XXIII 또는 XXIV의 사용을 위한 화합물.

[0226]

실시형태 XXVI. 식 I을 갖는 광학적으로 활성 화합물이 전술한 식 II를 갖는 화합물인, 실시형태 XXV의 사용을

위한 화합물.

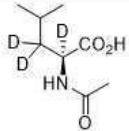
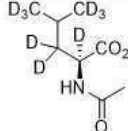
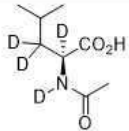
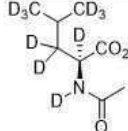
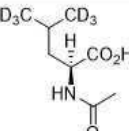
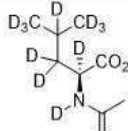
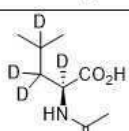
- [0227] 실시형태 XXVII. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 III을 갖는 화합물인, 실시형태 XXV의 사용을 위한 화합물.
- [0228] 실시형태 XXVIII. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 IV를 갖는 화합물인, 실시형태 XXV의 사용을 위한 화합물.
- [0229] 실시형태 XXIX. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 화학식 V를 갖는 화합물인, 실시형태 XXV의 사용을 위한 화합물.
- [0230] 실시형태 XXX. R<sup>1</sup>이 수소인, 실시형태 XXIII-XXIX 중 어느 하나의 사용을 위한 화합물.
- [0231] 실시형태 XXXI. R<sup>2</sup>는 -CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>R<sup>2c</sup>이고; 그리고
- [0232] R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup>는 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,
- [0233] 여기서 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XXIII-XXX 중 어느 하나의 사용을 위한 화합물. 다른 실시형태에서, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup>는 각각 수소이고, 즉, R<sup>2</sup>는 메틸이다.
- [0234] 실시형태 XXXII. R<sup>13</sup>은 수소인, 실시형태 XXIII-XXXI 중 어느 하나의 사용을 위한 화합물.
- [0235] 실시형태 XXXIII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 2개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XXIII-XXXII 중 어느 하나의 사용을 위한 화합물.
- [0236] 실시형태 XXXIV. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 3개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XXXIII의 사용을 위한 화합물.
- [0237] 실시형태 XXXV. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 4개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XXXIV의 사용을 위한 화합물.
- [0238] 실시형태 XXXVI. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 5개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XXXV의 사용을 위한 화합물.
- [0239] 실시형태 XXXVII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 6개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XXXVI의 사용을 위한 화합물.
- [0240] 실시형태 XXXVIII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 7개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XXXVII의 사용을 위한 화합물.
- [0241] 실시형태 XXXIX. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 8개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XXXVIII의 사용을 위한 화합물.
- [0242] 실시형태 XL. R<sup>7</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0243] R<sup>10</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0244] R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup>는 수소인, 실시형태 XXXIII의 사용을 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0245] 실시형태 XLI. R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0246] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0247] R<sup>9</sup> 및 R<sup>12</sup>는 수소인, 실시형태 XXXV의 사용을 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0248] 실시형태 XLII. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 XXIII 또는 XXIV의 사용을 위한 화합물:

	,		,
	,		,
	,		맞
	,		

[0249]

[0250]

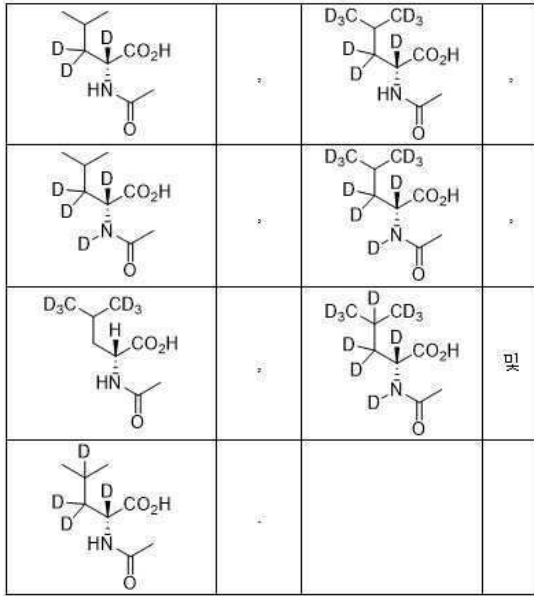
실시형태 XLIII. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 XXV의 사용을 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

	,		,
	,		,
	,		맞
	,		

[0251]

[0252]

실시형태 XLIV. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 XXV의 사용을 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



[0253]

[0254] 실시형태 XLV. 전술한 식 I을 갖는 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 용도로서, 여기서:

[0255] R<sup>1</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0256] R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; 그리고

[0257] R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup>은 각각 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0258] 여기서 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이며,

[0259] 리소좀 축적 장애의 진행을 치료 또는 지연시키는 약제의 제조에서의, 용도.

[0260] 실시형태 XLVI. 전술한 식 I을 갖는 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서, 여기서:

[0261] R<sup>1</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0262] R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; 그리고

[0263] R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup>은 각각 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0264] 여기서 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이며,

[0265] 리소좀 축적 장애를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하거나, 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 리소좀 축적에서의 결과와 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 편두통, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 하지 불안 증후군, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 현기증, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 약제의 제조에서의, 화합물.

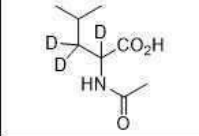
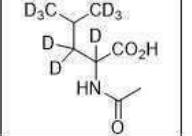
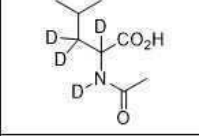
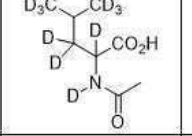
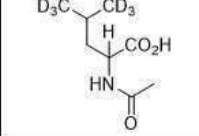
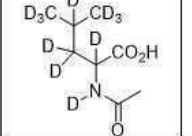
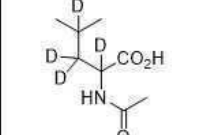
[0266] 실시형태 XLVII. 식 I을 갖는 화합물이 광학적으로 활성인, 실시형태 XLV 또는 XLVI의 용도.

[0267] 실시형태 XLVIII. 식 I을 갖는 광학적으로 활성 화합물이 전술한 식 II를 갖는 화합물인, 실시형태 XLVII의 용

도.

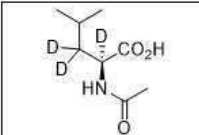
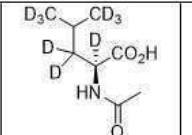
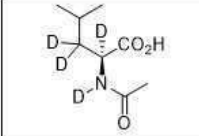
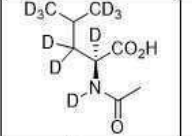
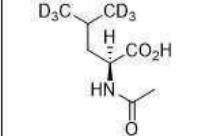
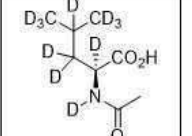
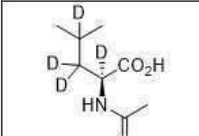
- [0268] 실시형태 XLIX. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 III을 갖는 화합물인, 실시형태 XLVII의 용도.
- [0269] 실시형태 L. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 IV를 갖는 화합물인, 실시형태 XLVII의 용도.
- [0270] 실시형태 LI. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 V를 갖는 화합물인, 실시형태 XLVII의 용도.
- [0271] 실시형태 LII. R<sup>1</sup>은 수소인, 실시형태 XLV-LI 중 임의의 하나의 용도.
- [0272] 실시형태 LIII. R<sup>2</sup>는 -CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>R<sup>2c</sup>이고; 그리고
- [0273] R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup>는 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,
- [0274] 여기서 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XLV-LII 중 임의의 하나의 용도. 다른 실시형태에서, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup>는 각각 수소이고, 즉, R<sup>2</sup>는 메틸이다.
- [0275] 실시형태 LIV. R<sup>13</sup>은 수소인, 실시형태 XLV-LIII 중 임의의 하나의 용도.
- [0276] 실시형태 LV. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 2개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XLV-LIV 중 임의의 하나의 용도.
- [0277] 실시형태 LVI. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 3개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LV의 용도.
- [0278] 실시형태 LVII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 4개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LVI의 용도.
- [0279] 실시형태 LVIII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 5개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LVII의 용도.
- [0280] 실시형태 LIX. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 6개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LVIII의 용도.
- [0281] 실시형태 LX. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 7개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LIX의 용도.
- [0282] 실시형태 LXI. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 8개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LX의 용도.
- [0283] 실시형태 LXII. R<sup>7</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0284] R<sup>10</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0285] R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup>는 수소인, 실시형태 LV의 용도, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0286] 실시형태 LXIII. R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0287] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0288] R<sup>9</sup> 및 R<sup>12</sup>는 수소인, 실시형태 LVII의 용도, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

[0289] 실시형태 LXIV. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 XLV 또는 XLVI의 용도:

	:		:
	:		:
	:		맞
	:		

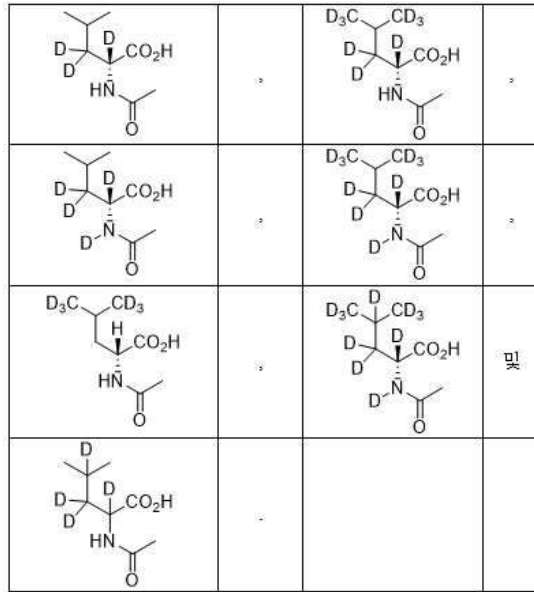
[0290]

[0291] 실시형태 LXV. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 XLVII의 용도, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

	:		:
	:		:
	:		맞
	:		

[0292]

[0293] 실시형태 LXVI. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 XLVII의 용도, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



[0294]

[0295]

실시형태 LXVII. 전술한 식 I을 갖는 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서:

[0296]

R<sup>1</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0297]

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; 그리고

[0298]

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup>은 각각 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0299]

여기서 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이며,

[0300]

리소좀 축적 장애의 진행을 치료 또는 지연시키는 방법에 사용하기 위한, 약학적 조성물.

[0301]

실시형태 LXVIII. 전술한 식 I을 갖는 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서:

[0302]

R<sup>1</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0303]

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; 그리고

[0304]

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup>은 각각 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0305]

여기서 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상이며,

[0306]

리소좀 축적 장애를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하거나, 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 리소좀 축적에서의 결과와 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 편두통, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 하지 불안 증후군, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 현기증, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 데 사용하기 위한, 약학적 조성물.

[0307]

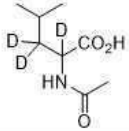
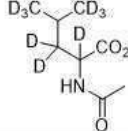
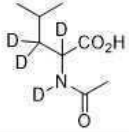
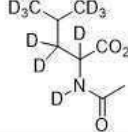
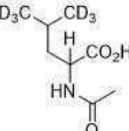

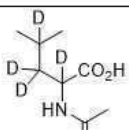
실시형태 LXIX. 식 I을 갖는 화합물이 광학적으로 활성인, 실시형태 LXVII 또는 LXVIII의 약학적 조성물.

[0308]

실시형태 LXX. 식 I을 갖는 광학적으로 활성 화합물이 전술한 식 II를 갖는 화합물인, 실시형태 LXIX의 약학적

조성물.

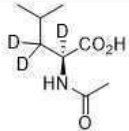
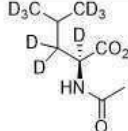
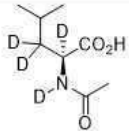
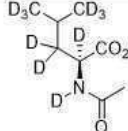
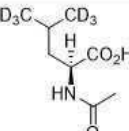
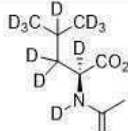
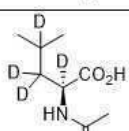
- [0309] 실시형태 LXXI. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 III을 갖는 화합물인, 실시형태 LXIX의 약학적 조성물.
- [0310] 실시형태 LXXII. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 IV를 갖는 화합물인, 실시형태 LXIX의 약학적 조성물.
- [0311] 실시형태 LXXIII. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 V를 갖는 화합물인, 실시형태 LXIX의 약학적 조성물.
- [0312] 실시형태 LXXIV. R<sup>1</sup>은 수소인, 실시형태 LXVII-LXXIII 중 임의의 하나의 약학적 조성물.
- [0313] 실시형태 LXXV. R<sup>2</sup>는 -CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>R<sup>2c</sup>이고; 그리고
- [0314] R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup>는 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,
- [0315] 여기서 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXVII-LXXIV 중 임의의 하나의 약학적 조성물. 다른 실시형태에서, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup>는 각각 수소이고, 즉, R<sup>2</sup>는 메틸이다.
- [0316] 실시형태 LXXVI. R<sup>13</sup>은 수소인, 실시형태 LXVII-LXXV 중 임의의 하나의 약학적 조성물.
- [0317] 실시형태 LXXVII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 2개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXVII-LXXVI 중 임의의 하나의 약학적 조성물.
- [0318] 실시형태 LXXVIII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 3개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXXVII의 약학적 조성물.
- [0319] 실시형태 LXXIX. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 4개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXXVIII의 약학적 조성물.
- [0320] 실시형태 LXXX. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 5개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXXX의 약학적 조성물.
- [0321] 실시형태 LXXXI. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 6개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXXX의 약학적 조성물.
- [0322] 실시형태 LXXXII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 7개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXXXI의 약학적 조성물.
- [0323] 실시형태 LXXXIII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 8개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXXXII의 약학적 조성물.
- [0324] 실시형태 LXXXIV. R<sup>7</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0325] R<sup>10</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0326] R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup>는 수소인, 실시형태 LXXVII의 약학적 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0327] 실시형태 LXXXV. R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0328] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0329] R<sup>9</sup> 및 R<sup>12</sup>는 수소인, 실시형태 LXXIX의 약학적 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0330] 실시형태 LXXXVI. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 LXVII 또는 LXVIII의 약학적 조성물:

	,		,
	,		,
	,		맞
	,		

[0331]

[0332]

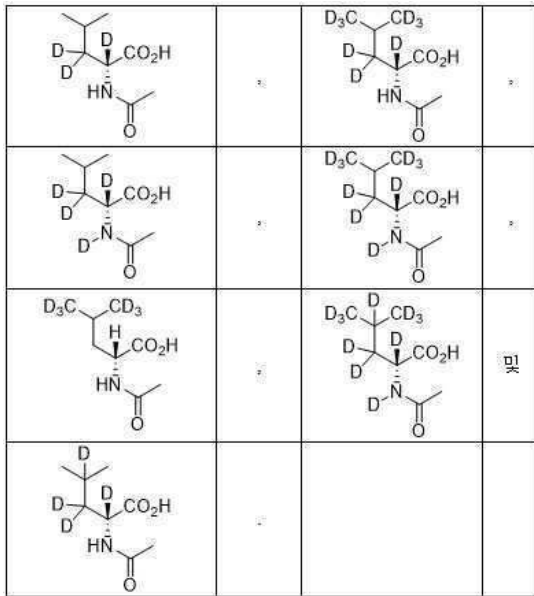
실시형태 LXXXVII. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 LXIX의 약학적 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

	,		,
	,		,
	,		맞
	,		

[0333]

[0334]

실시형태 LXXXVIII. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 LXIX의 약학적 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:



[0335]

[0336] 실시형태 LXXXIX. 전술한 식 I을 갖는 개시내용의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 여기서:

[0337] R<sup>1</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0338] R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; 그리고

[0339] R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup>은 각각 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0340] 여기서 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, 및 R<sup>13</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상임, 및 리소좀 축적 장애의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 또는 리소좀 장애를 갖는 대상체에서 신경보호를 제공하거나, 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 리소좀 축적에서의 결합과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행을 치료 또는 지연시키거나, 편두통, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 하지 불안 증후군, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 현기증, 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하거나, 또는 이 동성 및/또는 인지 기능을 개선하기 위해 대상체에게 화합물을 투여하는 지시를 포함하는 키트.

[0341] 실시형태 XC. 식 I을 갖는 화합물은 광학적으로 활성인, 실시형태 LXXXIX의 키트.

[0342] 실시형태 XCI. 식 I을 갖는 광학적으로 활성 화합물이 전술한 식 II를 갖는 화합물인, 실시형태 XC의 키트.

[0343] 실시형태 XCII. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 III을 갖는 화합물인, 실시형태 XC의 키트.

[0344] 실시형태 XCIII. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 IV를 갖는 화합물인, 실시형태 XC의 키트.

[0345] 실시형태 XCIV. 식 I을 갖는 화합물이 전술한 식 V를 갖는 화합물인, 실시형태 XC의 키트.

[0346] 실시형태 XCV. R<sup>1</sup>은 수소인, 실시형태 LXXXIX-XCIV 중 임의의 하나의 키트.

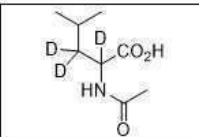
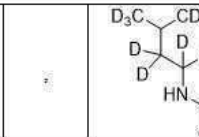
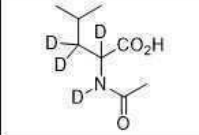
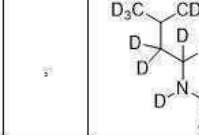
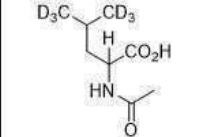
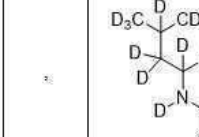
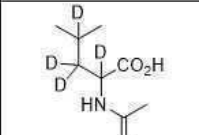
[0347] 실시형태 XCVI. R<sup>2</sup>는 -CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>R<sup>2c</sup> 이고; 그리고

[0348] R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup>는 독립적으로 수소 및 중수소로 구성된 군으로부터 선택되고,

[0349] 여기서 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup> 중 임의의 하나 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXXXIX-XCV 중 임의의 하나의 키트. 다른 실시형태에서, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup>는 각각 수소이고, 즉, R<sup>2</sup>는 메틸이다.

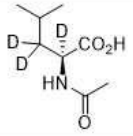
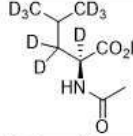
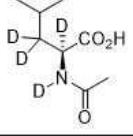
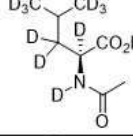
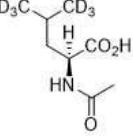
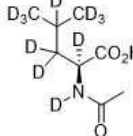
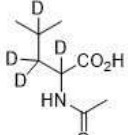
[0350] 실시형태 XCVII. R<sup>13</sup>은 수소인, 실시형태 LXXXIX-XCVI 중 임의의 하나의 키트.

- [0351] 실시형태 XCVIII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 2개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 LXXXIX-XCVII 중 임의의 하나의 키트.
- [0352] 실시형태 XCIX. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 3개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XCVIII의 키트.
- [0353] 실시형태 C. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 4개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 XCIX의 키트.
- [0354] 실시형태 CI. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 5개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 C의 키트.
- [0355] 실시형태 CII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 6개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 CI의 키트.
- [0356] 실시형태 CIII. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 7개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 CII의 키트.
- [0357] 실시형태 CIV. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 임의의 8개 이상의 중수소 농후화는 약 15% 이상인, 실시형태 CIII의 키트.
- [0358] 실시형태 CV. R<sup>7</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0359] R<sup>10</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0360] R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup>는 수소인, 실시형태 XCVIII의 키트, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0361] 실시형태 CVI. R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고;
- [0362] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>의 중수소 농후화는 약 15% 이상이고; 그리고
- [0363] R<sup>9</sup> 및 R<sup>12</sup>는 수소인, 실시형태 C의 키트, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.
- [0364] 실시형태 CVII. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 LXXXIX의 키트:

	:		:
	:		:
	:		및
	:		

- [0365]
- [0366] 실시형태 CVIII. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 XC의 키트, 또는 이의 약

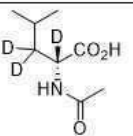
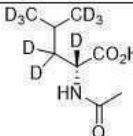
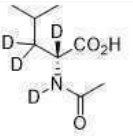
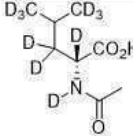
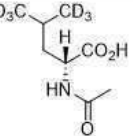
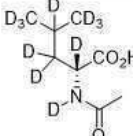
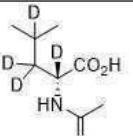
학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

	,		,
	,		,
	,		및
	,		

[0367]

[0368]

실시형태 CIX. 식 I을 갖는 화합물이 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 실시형태 XC의 키트, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

	,		,
	,		,
	,		및
	,		

[0369]

[0370]

또 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 LSD, 신경퇴행성 질환 또는 편두통, 하지 불안 증후군, 또는 현기증의 치료에 유용하거나, 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는데 유용한 제2 치료제와 조합하여 투여된다. 제2 치료제는 개시내용의 화합물과 다르다. 개시내용의 화합물 및 제2 치료제는 원하는 효과를 달성하기 위해 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 부가하여, 개시내용의 화합물 및 제2 치료제는 단일 조성물 또는 2개의 별도의 조성물로부터 투여될 수 있다.

[0371]

제2 치료제는 그 원하는 치료 효과를 제공하는 양으로 투여된다. 각각의 제2 치료제에 대한 유효 복용량 범위는 전형적으로 당업계에 공지되어 있고, 제2 치료제는 이러한 확립된 범위 내에서 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0372]

개시내용의 화합물 및 제2 치료제는 단일-단위 용량으로 함께 또는 다중-단위 용량으로 별도로 투여될 수 있으며, 여기서 개시내용의 화합물은 제2 치료제 전에 투여되거나 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 하나 이상의 용량의 개시내용의 화합물 및/또는 하나 이상의 용량의 제2 치료제가 투여될 수 있다.

[0373]

본 명세서에 사용된 용어 "대상체"는 척추동물, 포유동물 또는 가축일 수 있다. 따라서, 개시내용에 따른 조성

물은 임의의 포유동물, 예를 들어 가축, 예를 들면, 말, 소, 양 또는 돼지, 애완동물, 예를 들면, 고양이, 개, 토끼 또는 기니피그, 실험실 동물, 예를 들면, 마우스 또는 랫트를 치료하는데 사용될 수 있거나, 또는 다른 수의학의 응용에 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0374] 본 명세서에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 달리 지시되지 않는 한, 질환 또는 병태 및/또는 이와 관련된 증상을 제거, 감소 또는 개선하는 것을 지칭한다. 배제되지는 않지만, 질환 또는 병태를 치료하는 것은 이와 관련된 질환, 병태 또는 증상이 완전히 제거되는 것을 요하지는 않는다. 용어 "치료하다" 및 동의어는 이러한 치료를 필요로하는 대상체에게 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 고려한다. 치료는, 예를 들어, 증상을 억제하기 위해 증상으로 방향이 지정될 수 있다. 이는 단기간에 걸쳐 영향을 받거나, 증기에 걸쳐서 진행되거나, 예를 들어 유지 요법의 맥락 내에서 장기간 치료될 수 있다.

[0375] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 병태 및/또는 그 수반하는 증상의 발병을 예방하거나 대상체가 질환을 얻는 것을 금지하는 방법을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 또한 질환 및/또는 그 수반하는 증상의 발병을 지연시키고 대상체의 질환을 얻는 위험을 감소시키는 것을 포함한다. 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 "예방적 치료"를 포함할 수 있으며, 이는 질환 또는 병태를 재전개하거나 질환 또는 병태의 재발을 갖지 않지만 위험이 있거나 감염되기 쉬운 대상체에서 질환 또는 병태를 재전개하거나 이전에 통제된 질환 또는 병태의 재발의 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다.

[0376] 본 명세서에 사용된 용어 "치료적으로 유효한 양" 또는 "유효한 용량"은 개시내용의 방법에 의해 투여될 때, 이를 필요로하는 대상체에게 관심 있는 병태 또는 질환의 치료를 위해 화합물을 전달하고 대상체에서 원하는 효과를 생성하기에 충분한 개시내용의 화합물의 양을 지칭한다. LSD 또는 신경퇴행성 질환의 경우, 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효한 양은, 예를 들어 LSD 증상 또는 LSD와 관련된 표지의 출현까지의 시간을 지연시키거나 신경퇴행성 질환의 증상의 출현까지의 시간을 지연시킬 수 있다.

[0377] 본 명세서에 사용된 용어 "리소좀 축적 장애" 또는 "LSD"는 후기 엔도솜/리소솜 시스템에서의 기능장애 또는 파괴를 포함하는 임의의 장애를 지칭한다. LSD는 엔도솜/리소솜 시스템의 증가된 부피 및/또는 pH를 포함할 수 있다. LSD는 또한 지질 또는 비-지질의 증가된 축적을 포함할 수 있다.

[0378] LSD는 일차 리소솜 가수분해효소 결함, 리소솜 효소의 번역-후 처리 결함, 리소솜 효소에 대한 트래피킹 결함, 리소솜 효소 보호에서의 결함, 가용성 비-효소 리소솜 단백질에서의 결함, 막관통 (비-효소) 단백질 결함 또는 분류되지 않은 결함일 수 있다.

[0379] 일차 리소솜 가수분해효소 결함은 고셔병 (글루코실세라미다아제 결함), GM1 강글리오시드증 (GM1-β-갈락토시다아제 결함), 테이-삭스병 (β-헥소사미니다아제 A 결함), 산도프병 (β-헥소사미니다아제 A+B 결함), 파브리병 (α-갈락토시다아제 A 결함), 크라베병 (β-갈락토실세라미다아제 결함), 니만-피크 유형 A 및 B (스핑고미엘리나제 결함), 변색성 백혈구이영양증 (아릴설파타아제 A 결함), MPS IH (헐러 증후군; α-이두로니다제 결함), MPS IS (샤이에 증후군; α-이두로니다제 결함), MPS IH-S (헐러-샤이에 증후군; α-이두로니다제 결함), MPS II (헐터 증후군; 이두로네이트 설파타제 결함), MPS IIIA (산필리포 A 증후군; 헤파란 설파미다제 결함), MPS IIIB (산필리포 B 증후군; 아세틸 α-글루코사미니다제 결함), MPS IIIC (산필리포 C 증후군; 아세틸 CoA: α-글루코사미나이드 N-아세틸전이효소 결함), MPS IIID (산필리포 D 증후군; N-아세틸 글루코사민-6-설파타제 결함), MPS IV A (모르퀴오 A 병; 아세틸 갈락토사민-6-설파타제 결함), MPS IVB (모르퀴오 B 병; β-갈락토시다제 결함), MPS V (재지정된 MPS IS), MPS VI (마로토 라미 증후군; 아세틸 갈락토사민-4-설파타제 (아릴 설파타제 B) 결함), MPS VII (슬라이 증후군; β-글루쿠로니다제 결함), MPS IX (히알루로니다제 결함), 월만병 (WD; 산 리파아제 결함), 파버병 (산 세라미다아제 결함), 콜레스테릴 에스테르 축적 질환 (산 리파아제 결함), 폼페병 (유형 II; α 1,4- 글루코시다아제 결함), 아스파르글리코사민노증 (글리코실라스파라기나아제 결함), 푸코시다증 (α-푸코시다제 결함), α-만노시도증 (α-만노시다제 결함), β-만노시도증 (β-만노시다제 결함), 윈들러병 (N-아세틸갈락토사미니다제 결함), 시알리도증 (α-뉴라미니다제 결함), 영아 신경원성 세로이드 리포푸시노스 (CLN1; 팔미토일 단백질 티오에스테라제 결함), 후기 유아 신경원성 세로이드 리포푸시노스 (CLN2; 카르복시펩티다제 결함), 초기 유아 GM1 강글리오시드증, 후기 유아 GM1 강글리오시드증, 성인 유아 GM1 강글리오시드증, 가우처병 유형 1 (비-신경병증) 가우처병 유형 2/3 (신경병증), ML1 (MLI; 시알리도증, 알파-N-아세틸 뉴라미니다제 (시알리다제) 결핍, ML2 (MLII, I-세포 질환; N-아세틸 글루코사민 포스포릴 전이효소 결함) ML3 (MLIII, 가성-후롤러 다발성영양장애; N-아세틸 글루코사민 포스포릴 전이효소 결함), ML4 (MLIV, 뮤코리핀 1 결핍), 신경원성 세로이드 리포푸시노스 유형 4 (CLN4; 쿠프스 질환; 성인 NCL; 팔모토일-단백질 티오에스테라

제-1 결핍 (유형 A); 카텡신 F 결핍 (유형 B), 신경원성 세로이드 리포푸시노스 유형 8-북부 뇌전증 (CLN8), 신경원성 세로이드 리포푸시노스 유형 8-터키 후기 유아 (CLN8), 신경원성 세로이드 리포푸시노스 유형 9-독일/세리비아 후기 유아 (CLN9), 신경원성 세로이드 리포푸시노스 유형 10 (CLN10; 선천성 카텡신 D 결핍), 농축이 골증 (카텡신 K 결핍), 유아-발병 폼페병, 후기-발병 폼페병 및 콜레스테릴 에스테르 축적 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0380] 리소좀 효소의 번역-후 처리 결함은 점액술파티도증 (MSD; 다중 술파타제 결함)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0381] 리소좀 효소에 대한 트래피킹 결함은 점액지질증 유형 II (I-세포 질환; N-아세틸 글루코사민 포스포릴 전이효소 결함), 점액지질증 유형 IDA (가성-후롤러 다발성 영양장애; N-아세틸 글루코사민 포스포릴 전이효소 결함) 및 점액지질증 유형 IIIC를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0382] 리소좀 효소 보호에서의 결함은 갈락토시알리도증 (보호 단백질 카텡신 A (PPCA) 결함),  $\beta$ -갈락토시다제 결함 및 뉴라미니다제 결함을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 용해성 비-효소 리소좀 단백질의 결함은 GM2 활성화 단백질 결핍 (변형체 AB), 스펅고리피드 활성화 단백질 (SAP) 결핍 및 신경원성 세로이드 리포푸시노스 (NCL) (CLN5)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0383] 막횡단 (비-효소) 단백질 결함은 다논병 (리소좀-관련 막 단백질 2 (LAMP2) 결함), NPC (NPC1 및/또는 NPC2 결함), 시스틴증 (시스티노신 결함), 영아 유리 시알산 축적 질환 (ISSD, 시알린 결함), 살라병 (유리 시알산 축적, 시알린 결함), 유년 신경원성 세로이드 리포푸시노스 (CLN3, 바텐병), 신경원성 세로이드 리포푸시노스 (NCL) (CLN6 및 CLN8) 및 점막지질증 유형 IV (뮤콜리핀 결함)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0384] 분류되지 않은 결함은 신경원성 세로이드 리포푸시노스 (NCL) (CLN4 및 CLN7)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0385] 개시내용의 화합물, 조성물 및 방법에 의해 치료, 지연 또는 개선되는 LSD는 NPC (NPC1 및/또는 NPC2 결함, 1차 또는 2차), 스미스-렘리-오피츠 증후군 (SLOS), 콜레스테롤 합성의 선천적 오류, 당헤르병, 펠리자에우스-메르츠바커병, 신경원성 세로이드 리포푸시노스, 1차 글리코스핑고리피드증 (즉, 고서, 파브리, GM1, GM2 강글리오시드증, 크라베 및 이염색백색질장애 (MLD)), 파버병 및 다발성 설파타제 결핍 중 임의의 것이다.
- [0386] 일부 실시형태에서, NPC, 테이-삭스병, 샌드호프병, GM1 강글리오시드증 또는 파브리병과 같은 중요한 중추 신경계 (CNS) 관련을 갖는 LSD는 개시내용의 화합물 및 본 명세서에 기술된 조성물 및 방법에 의해 치료 또는 지연된다.
- [0387] 니만-피크병은 상염색체 열성 LSD의 이질적인 그룹이다. 일반적인 세포 특징은 단핵 식세포 및 실질 조직에서의 비정상적인 스펅고미엘린 (SM) 축적뿐만 아니라 (간)비장비대를 포함한다. 3가지 주요 하위 그룹 (A-C) 중 NPC (이전에는 NPC 및 NPD로 분류되었으며 현재 단일 질환으로 평가됨)는 후기 엔도솜/리소좀 구획에서 비정상적인 세포내 콜레스테롤 수송-유도된 비에스테르화 콜레스테롤 누적에 의한 치명적인 신경내장 LSD로 분류된다.
- [0388] CNS 외부에서, NPC의 세포 특성은 후기 엔도솜/리소좀 구획 내에서 비에스테르화 콜레스테롤 및 기타 지질 (예를 들어, GSL)의 비정상적인 누적을 포함한다. 반대로, (비록 분포는 변경되었지만) CNS에서 콜레스테롤에서의 순 상승은 없지만 GSL의 고도로 상승된 수준이 있다. 진행성 신경퇴행은 특히 소녀에서 GABAergic 푸르킨에 뉴런의 연속적인 퇴행을 특징으로 하며, 이는 소녀 운동실조증의 발병 및 진행과 NPC의 과정 동안 보이는 신경학적 기능장애의 다른 측면과 유사하다. 유전적 연구는 NPC 질환은 Npc1 또는 Npc2 유전자에서의 돌연변이에 의해 야기된다는 것을 나타냈다. 이들 두 유전자 사이의 정확한 기계적 연결은 아직 알려지지 않았으며 이들 단백질의 기능적 역할은 수수께끼로 남아 있다. NPC1은 후기 엔도솜/리소좀의 제한 막의 다중막 스펅딩 단백질을 인코딩하는 반면, NPC2는 리소좀의 가용성 콜레스테롤 결함 단백질이다. NPC1이 비활성화되면 스펅고신이 축적되는 첫번째 지질이며, 이는 NPC1이 리소좀으로부터 스펅고신의 수송에 역할을 하며, 그것은 일반적으로 스펅고리피드 이화작용의 일부로 생성됨을 시사한다. 상승된 스펅고신은 다음으로 칼슘이 산성 저장소 안으로 들어가는 데 결함을 일으켜 이 구획에서 크게 감소된 칼슘 방출을 야기한다. 이것은 그 다음 칼슘 의존적 과정인 후기 엔도솜-리소좀 융합을 방지하고, 후기 세포내흡입작용의 경로를 통해 수송되는 화물인 지질 (콜레스테롤, 스펅고미엘린 및 글리코스핑고리피드)의 2차 누적을 야기한다.
- [0389] NPC1 기능을 억제하는 다른 이차적 결과는 결함있는 세포내흡입작용 및 자가포식 액포를 제거하는데 실패를 포함한다. NPC1/NPC2 세포 경로가 병원성 마이크로박테리아에 의해 표적화되어 후기 엔도솜에서 그 생존을 촉진하는

것으로 나타났다. 일 실시형태에서, 니만-피크병은 니만-피크 유형 A, B, C1 또는 C2 병이다.

- [0390] 테이-삭스병은  $\beta$ -헥소사미니다제의 A (산성) 이소자임의 결핍으로 인해 특히 CNS 조직에서 특징화된 지질 대사의 치명적인 유전성 장애이다.  $\beta$ -헥소사미니다제의  $\alpha$  서브유닛을 인코딩하는 HEXA 유전자에서의 돌연변이는 A 이소자임 결핍을 야기한다. 테이-삭스는 결함있는 GM2 강글리오시드 분해를 특징으로 하는 장애 군의 원형인 GM2 강글리오시드증이다. GM2 강글리오시드 (모노시알화 강글리오시드 2)는 이미 태아 생활에서 시작된 뉴런에 누적된다. 일 실시형태에서, 테이-삭스병은 테이-삭스 AB 변이체이다.
- [0391] 샌드호프병은  $\beta$ -헥소사미니다제의 A 및 B (염기성) 이소자임 둘 모두의 결핍으로부터 발생한다.  $\beta$ -헥소사미니다제의  $\beta$  서브유닛을 인코딩하는 HEXB 유전자에서의 돌연변이는 B 이소자임 결핍을 유발한다.
- [0392] GM1 강글리오시드증은  $\beta$ -갈락토시다아제의 결핍에 의해 야기되며, 이는 GM1 강글리오시드 (모노시알화 강글리오시드 1)의 리소좀 축적을 초래한다.
- [0393] 파브리병은  $\alpha$ -갈락토시다아제의 결핍에 의해 야기되며, 이는 세라마이드 트리헥소시드의 리소좀 축적을 초래한다.
- [0394] 본 명세서에 사용된 용어 "신경변성 질환"은 뉴런에 영향을 미치고 뉴런 구조의 점진적 손실, 뉴런 기능의 점진적 손실 또는 점진적 뉴런 세포 사멸을 수반하는 임의의 장애를 지칭한다.
- [0395] 신경퇴행성 질환은 알코올 중독, 알렉산더병, 알파스병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 모세혈관 확장증, 신경원성 세로이드 리포푸시노스, 바덴병, 소 해면형 뇌병증 (BSE), 카나반병, 뇌성마비, 코케인 증후군, 피질기저 변성, 크로이츠펠트-야콥병, 전측두엽 변성, 고셔병, 헌팅턴병, HIV-관련 치매, 케네디병, 크라베병, 루이체 치매, 리소좀 축적 장애, 신경보렐리증, 마카도-조셉병, 다계통 위축, 다발성 경화증, 다발성 설과 타제 결핍, 점막지질증, 기면증, 니만-피크 유형 C, 니만 피크병, 파킨슨병, 하체 파킨슨 증후군, 펠리제우스-메르츠바하병, 픽병, 폼페병, 원발성 측삭 경화증, 프리온 질환, 진행성 핵성 마비, 레프섬병, 샌드호프병, 쉘더병, 악성 빈혈에 이차적인 척수의 아급성 복합 변성, 스피르마이어-보그트-쇼그렌-Ba 5 tten 질환, 소뇌 운동실조, 척수소뇌 운동실조, 척추 근육 위축, 스틸-리차드슨-울스제우스키병, 척수로, 테이-삭스병, 치상핵적핵담창구-시상하핵 위축, 일시적인 운동실조 (EA) 1, 일시적인 운동실조 (EA) 2, 일시적인 운동실조 (EA) 3, 일시적인 운동실조 (EA) 4, 일시적인 운동실조 (EA) 5, 일시적인 운동실조 (EA) 6, 일시적인 운동실조 (EA) 7, 샤르레보익스-샤그네의 상염색체 열성 경련성 운동실조 (ARSACS), 상염색체 열성 소뇌 운동실조 유형 1 (Recessive Ataxia of Beauce (RAB)), 상염색체 열성 소뇌 운동실조 유형 2 (척수소뇌 운동실조 상염색체 열성 운동실조 9, SCAR9) 안구 운동성 있는 운동실조 유형 1 (AOA1), 안구 운동성 있는 운동실조 유형 2 (AOA2), 비타민 E 결핍 있는 운동실조 (AVED), 프리드릭의 운동실조 (FRDA), 미토콘드리아 열성 운동실조 증후군 (MIRAS), 근간대성 간질 근질환 감각 운동실조 (MEMSA), 감각 운동실조 신경병증 안구마비 장애 (SANDO), 코엔자임 Q10 결핍 있는 운동실조, 미토콘드리아 근병증, 뇌병증, 젓산증, 뇌졸중 증후군 (MELAS), 조각의 붉은색 섬유 있는 근간대성 간질 (MERRF), 신경성 근육 약화, 운동실조 (NARP), 및 색소성 망막염, 컨스-세이어 (KSS), 취약 X 델립/운동실조 증후군 (FXTAS), 아트 증후군, 크리스천슨 유형 X-관련 증후군 정신 지체, X-관련 철적모구 빈혈, 특발성 후기-발병 소뇌 운동실조, 미지 병인의 산발성 성인-발병 운동실조 (SAOA), 전염성 망크 뇌병증, 만성 소모성 질환, 고양이 해면상 뇌병증, 외래성 유제류 뇌병증, 쿠루, 변종 크로이츠펠트-야콥병, 거스트만-스트로슬러-웨인커 증후군, 치명적 가족성 불면증, 근위 우세가 있는 유전 운동 및 감각 신경병증, 고슴도치 증후군 (WHS), 진행성 근육 위축 (Duchenne-Aran 근육 위축), 진행성 안구 마비, 가성안구 마비, HIV-연관 신경인지 장애 (HAND), 파킨슨증 및 이질을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0396] 일 실시형태에서, 척수소뇌성 운동실조는 영아-발병 척수소뇌성 운동실조, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 1, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 2, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 3 (마차도-요셉 질환), 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 4, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 4, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 5 (링컨 운동실조), 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 6, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 7, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 8, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 10, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 11, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 12, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 13, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 14, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 15/16, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 17, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 18 (운동실조 있는 감각/운동 신경병증), 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 19/22, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 20, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 21, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 23, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 24, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 25, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 26, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 27, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 28 (척수소뇌성 운동실조 상염색체 열성 유형 4 (SCAR4); 천공성 침범 있는 척수소뇌성 운동실조), 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 29, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 30, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 31, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 32, 척수소뇌성

운동실조 (SCA) 35, 척수소뇌성 운동실조 (SCA) 36, X-연관 척수소뇌성 운동실조 1, X-연관 척수소뇌성 운동실조 2, X-연관 척수소뇌성 운동실조 3, X-연관 척수소뇌성 운동실조 4 또는 X-연관 척수소뇌성 운동실조 5이다.

[0397] 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 소뇌성 운동실조이다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 니만 피크병이다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 파킨슨증이다. 한 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 신경병성 고셔병이다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 산호프병이다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 루이스-바 증후군이다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병이다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 파킨슨병이다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 다계통 위축이다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 전두-측두엽 치매이다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 하체 파킨슨 증후군이다.

[0398] 파킨슨병 (PD)의 주요 증상은 경직, 떨림 및 느린 움직임이다. 이들 증상이 만연한 다른 질환이 있다. 이들 질환과 PD 자체는 파킨슨증이라는 포괄적 용어에 속한다. PD는 일차 파킨슨증으로 지칭될 수 있다. 파킨슨증의 다른 예는: 다계통 위축; 진행성 핵상 마비; 정상 압 수도증; 및 혈관 또는 동맥경화성 파킨슨증을 포함한다. 파킨슨증으로 분류될 수 있지만 PD는 아닌 이들 질환은 또한 "파킨슨-플러스 증후군"으로 지칭될 수 있다. PD 환자와 달리, 파킨슨-플러스 증후군이 있는 개체는 LDopa에 반응하지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "파킨슨증"은 주요 증상이 휴식 중 떨림, 뻣뻣함, 느려진 운동성 및 자세 불안정인 운동 증후군을 지칭할 수 있다. 파킨슨 증후군은 그 기원에 따라 4가지 아형으로 나눌 수 있다: 원발성 또는 특발성; 이차 또는 후천성; 유전성 파킨슨증; 및 파킨슨 플러스 증후군 또는 다발성 시스템 퇴행.

[0399] 일 실시형태에서, 파킨슨증은 파킨슨 플러스 증후군 또는 다발성 시스템 퇴행이다. 일 실시형태에서, 파킨슨증은 혈관 파킨슨증 (동맥경화성 파킨슨증; 하체 파킨슨증), 미세한 파킨슨증 있는 다발성 시스템 위축 (MSA-P), 소뇌 특징 있는 다발성 시스템 위축 (MSA-C; 산발성 올리브뇌교소뇌 위축 (OPCA)), 샤이-드래거 증후군, 진행성 핵상 마비 (스틸-리차드슨-울스제우스키 증후군), 루이스체 치매, 피크병 또는 염색체 17과 관련된 전두측두엽 치매 및 파킨슨증이다.

[0400] 본 명세서에서 사용된 "LSD의 진행을 지연시킨다" 등의 어구는 대상체에서 LSD의 증상 또는 LSD와 관련된 마크의 발병을 지연, 즉 출현까지의 시간을 증가시키는 것을 의미한다 (전형적으로 관찰된 것에 비교됨). 그것은 질환 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상 및/또는 합병증의 발병을 실질적으로 늦추거나, 예방하거나, 심지어 완전히 예방하는 것을 포함할 수 있다.

[0401] 어구 "신경퇴행성 질환의 진행 지연" 또는 "리소좀 축적에서 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 진행 지연"은 신경퇴행성 질환 또는 리소좀 축적에서 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 증상, 또는 신경퇴행성 질환 또는 리소좀 축적에서 결함과 관련된 신경퇴행성 질환과 관련된 표지의 발병을 지연시키는 것, 즉 출현 시간을 증가시키는 것을 지칭한다 (전형적으로 관찰된 것에 비교됨). 그것은 질환 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상 및/또는 합병증의 발병을 실질적으로 늦추거나, 예방하거나, 심지어 완전히 예방하는 것을 포함할 수 있다.

[0402] 따라서 진행 지연은, 예를 들어, LSD, 신경퇴행성 질환, 또는 리소좀 축적에서 결함과 관련된 신경퇴행성 질환으로 인해 발생하거나 이와 관련된 증상 및/또는 합병증을 지연 또는 예방하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예방적으로 제공되는 경우, 아세틸-류신은 전형적으로 LSD, 신경퇴행성 질환 또는 리소좀 축적에서 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 증상의 발병 전에 제공된다. 이러한 예방적 투여는 전형적으로 LSD, 신경퇴행성 질환 또는 리소좀 축적에서 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 증상의 발병을 지연 또는 예방하기 위한 것이다.

[0403] LSD의 "증상"은 LSD와 관련된 임상 또는 실험실 징후를 포함하고 대상체가 느끼거나 관찰할 수 있는 것에 제한되지 않는다. 본 명세서에 기술된 증상은 신경학적 증상을 포함한다. 신경학적 증상의 예는 운동실조, 근긴장 이상, 수직 및 수평 핵상 단축/시선 마비 및 치매를 포함한다. 또한 우울증이나 정신병과 같은 정신과적 증상도 포함된다. 대부분의 LSD는 대상체 이력, 임상 결과, 생화학 마커 및 유전자 검사를 기반으로 진단할 수 있다.

[0404] 선택적으로 리소좀 축적에서 결함과 관련된 신경퇴행성 질환의 "증상"은 신경퇴행성 질환과 관련된 임의의 임상 또는 실험실 징후를 포함하고 대상체가 느끼거나 관찰할 수 있는 것에 제한되지 않는다. 본 명세서에 기술된 증상은 신경학적 증상을 포함한다.

[0405] LSD의 증상 또는 LSD와 관련된 표지의 출현 또는 신경퇴행성 질환의 증상의 출현까지의 시간이 전형적으로 관찰되는 것보다 적어도 5% 더 오래 걸리는 경우 LSD 또는 신경퇴행성 질환이 있는 대상체에 대해 진행이 지연된다고 말할 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%의 시간에서의 증가가 관찰된다.

- [0406] 질환 치료 또는 진행은 다음 중 하나 이상을 사용하여 평가될 수 있다: 운동실조의 평가 및 등급에 대한 척도 (SARA), 척주소뇌성 운동실조 기능 지수 (SCAFI), 수정된 장애 등급 척도 (mDRS), EuroQoL 5Q-5D-5L (EQ-5D-5L), 시각 아날로그 척도 (VAS), 웨슬러 성인용 지능검사 척도-개정 (WAIS-R), 웨슬러 아동용 지능검사 척도-IV (WISC-IV) 또는 몬트리올 인지 평가 (MoCA). NPC와 같은 특정 LSD의 경우, 예를 들어 수정된 6-도메인 NP-C 장애 척도 (mDRS 점수) 같은 특정 점수가 지난 수십 년에 걸쳐 개발되고 검증되었다. 이와 관련하여, 이들 테스트의 특정 점수는 증상이 있는 LSD 또는 신경퇴행성 대상체의 특징이다. 따라서, "LSD의 진행 지연" 또는 "신경퇴행성 질환의 진행 지연"은 대상체가 SARA, SCAFI, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV 및/또는 MoCA 점수, 또는 증상이 있는 LSD 대상체 또는 신경퇴행성 대상체의 특징인, 기타 관련 테스트에 도달하는 데 걸리는 시간을 증가시키는 것을 의미할 수 있다 (전형적으로 관찰된 것에 비교됨).
- [0407] "신경퇴행성 질환을 치료하는 것", "리소좀 축적에서 결함과 관련된 신경퇴행성 질환을 치료하는 것" 또는 "LSD를 치료하는 것"은 SARA, SCAFI, mDRS, EQ-5D-5L, VAS, WAIS-R, WISC-IV 및/또는 MoCA 점수, 또는 신경퇴행성 질환 또는 LSD 대상체를 특성화하는 데 적합한 다른 테스트의 결과에서의 개선과 동일시될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 증상적인 대상체의 특징적인 값으로부터 비-증상적인 대상체의 특징적인 값으로의 점수와 같이 개선한다.
- [0408] 예를 들어, 시간에 걸쳐 또는 치료를 통한 LSD 또는 신경퇴행성 질환 진행에서의 임의의 변화는 본 명세서에서 추가로 논의되는 바와 같이 둘 이상의 시점에서 하나 이상의 잘-확립된 테스트를 사용하고 결과를 비교함에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0409] 따라서, 전체적인 신경학적 상태를 평가하기 위해, 4가지 영역 척도 (보행, 조작, 언어 및 삼키기)인 mDRS가 적용될 수 있다. 소뇌 기능은 8개 항목의 임상 등급 척도 (보행, 자세, 앉기, 말하기, 미세 운동 기능 및 택시, 범위 0-40, 여기서 0은 최상의 신경학적 상태이고 40은 가장 나쁨)인 SARA를 사용하고, 8-m-걸기-시간 (8MW, 대상체가 선회를 제외하고 한 줄에서 다른 줄로 가능한 한 빠르게 두 번 걸어감에 의해 수행), 9-Hole-Peg-Test (9HPT) 및 10초에 걸쳐 "PATA" 반복의 횟수를 비교하여 평가될 수 있다. 주관적 장애와 삶의 질은 EQ-5D-5L 설문지와 VAS를 사용하여 평가될 수 있다. 안구 운동 기능을 평가하기 위해 3-차원 영상촬영 (EyeSeeCam)을 사용하여 단속운동의 최고 속도, 부드러운 추적의 이득, 시선-유발 안진의 최고 느린 위상 속도 (시선-유지 기능), 시운동 안구진탕의 최고 느린 위상 속도 및 수평 전정-안구 반사의 증가를 측정할 수 있다. 인지 상태, WAIS-R 또는 WISC-IV 및 MoCA를 평가하기 위해, 주의력과 집중력, 실행 기능, 기억력, 언어, 시각구성 기술, 개념적 사고, 계산 및 방향화를 포함한 다양한 인지 영역을 최대 30 점 및 26점의 컷오프 점수로 평가하는 것이 사용될 수 있다. 숙련된 사람은 이러한 테스트를 수행하는 방법을 알고 있을 것이다.
- [0410] 본 명세서에 사용된 용어 "편두통을 치료하는 것"은 편두통, 또는 이와 관련된 하나 이상의 증상의 빈도 감소, 완화 또는 제거하는 것을 지칭한다.
- [0411] 본 명세서에 사용된 용어 "편두통을 예방하는 것"은 편두통 또는 이와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하는 것을 지칭한다. 개시내용의 화합물은 예방적으로 사용될 수 있다.
- [0412] 본 명세서에 사용된 용어 "완화시키는 것"은 편두통, 또는 이와 관련된 하나 이상의 증상을 치료의 부재시보다 덜 심각하거나 덜 강하게 만드는 것을 의미한다.
- [0413] 본 명세서에 사용된 용어 "편두통의 빈도를 감소시키는 것"은 치료의 부재시 발생에 비해 특정 시간 프레임 내에 편두통 또는 이와 관련된 하나 이상의 증상의 발생을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0414] 일 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 두통, 피로감, 아우라, 메스꺼움, 구토, 빛에 대한 민감성, 소리에 대한 민감성, 후각에 대한 민감성, 발한, 집중력 저하, 덩거나 차가움, 복통 및 설사로부터 선택된 하나 이상의 편두통 증상의 빈도를 감소시키거나, 완화시키거나 제거한다.
- [0415] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 편두통과 관련된 증상은 편두통과 관련된 임의의 임상 또는 실험실 징후를 포함하고 대상체가 느끼거나 관찰할 수 있는 것에 제한되지 않는다.
- [0416] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 아우라, 예를 들어 시각 아우라를 치료하거나 보다 바람직하게는 예방하는데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0417] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 아우라와 관련된 편두통 (예를 들어, "전통적인 편두통")을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0418] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 아우라와 연관되지 않은 편두통 (예를 들어, "일반 편두통")을 치료 또는 예

방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.

- [0419] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 편두통 두통과 관련된 아우라를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0420] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 편두통 두통과 관련되지 않은 아우라를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0421] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 편마비성 편두통을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다. 이 실시형태에 대해, 편두통은 전형적으로 운동 약화를 수반하는 두통 및 아우라를 포함한다.
- [0422] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 산발성 편마비성 편두통을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0423] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 전정 편두통을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다. 전정 편두통은 바라니 소사이어티의 국제 분류위원회에 의해 제시된 진단 기준에 따라 정의될 수 있으며 전형적으로 다음과 같은 특징이 있다:
- [0424] A. 중등도 또는 중증 강도의 전정 증상 (바라니 소사이어티의 전정 증상 분류에 의해 정의됨)이 5분 내지 72시간 지속되는 적어도 5 에피소드;
- [0425] B. 국제 분류 두통 장애 (ICHD)에 따른 아우라가 있거나 없는 편두통의 현재 또는 이전 병력;
- [0426] C. 전정 에피소드의 적어도 50%를 갖는 하나 이상의 편두통 특징:
  - [0427] 1. 다음 특징 중 적어도 2개를 갖는 두통: 일방의 위치, 맥박의 질, 중등도 또는 중증 통증 강도, 일상적인 신체 활동에 의한 악화;
  - [0428] 2. 광공포증 및 음공포증;
  - [0429] 3. 시각적 아우라;
- [0430] D. 다른 전정 또는 ICHD 진단에 의해 더 잘 설명되지 않음.
- [0431] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 기저-유형 편두통을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다. 이 실시형태에 대해, 편두통은 전형적으로 다음 증상 중 하나 이상을 수반하는 두통 및 아우라를 포함한다: 말하기 어려움, 세계 회전, 귀 울림 및 기타 뇌간-관련 증상.
- [0432] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 망막 편두통을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다. 이 실시형태에 대해, 망막 편두통은 전형적으로 시각 장애 또는 일시적 실명을 수반하는 두통을 포함한다.
- [0433] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 만성 편두통을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "만성 편두통"은 8회 초과는 약물이 없는 상태에서 편두통성인 3개월 기간에 걸쳐 월 15일 초과의 두통을 겪는 대상체를 지칭한다 (국제 두통 협회에 의해 정의됨).
- [0434] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 일시적 편두통을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다. 본 명세서에서 사용된 "일시적 편두통"은 약물이 없는 상태에서 3개월 기간에 걸쳐 월 15일 미만의 두통을 겪는 대상체를 지칭한다 (국제 두통 협회에 의해 정의됨).
- [0435] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 급성 편두통을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0436] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 편두통과 관련된 하나 이상의 전구 증상을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다. 바람직하게, 전구 증상은 기분 변화, 과민성, 우울증 또는 행복감, 피로, 특정 음식(들)에 대한 갈망, 뻣뻣한 근육 (특히 목), 변비, 설사 및 냄새와 소음에 대한 민감성 중 하나 이상에서 선택된다.
- [0437] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 편두통과 관련된 통증을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0438] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 편두통과 관련된 하나 이상의 후구 증상을 치료 또는 예방하는 데 사용하기

위한 개시내용의 화합물을 제공한다. 바람직하게는, 후구 증상은 편두통이 있었던 부위의 통증, 사고 장애, 피로, 머리 통증, 인지 장애, 위장 증상, 기분 변화 및 쇠약 중 하나 이상으로부터 선택된다.

- [0439] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 편두통 두통을 감소, 완화 또는 제거하는 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0440] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 아우라를 완화 또는 제거하는 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0441] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 시각 문제 또는 시각 장애, 무감각 또는 저림, 현기증, 균형 문제, 운동 문제, 언어 장애 및 의식의 상실로부터 선택된 하나 이상의 증상의 빈도를 감소시키거나, 완화시키거나 제거하는 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0442] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은, 예를 들어, 상기-언급된 증상 중 하나 이상이 발생하는 것을 방지함에 의해 아우라가 발생하는 것을 방지하는 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0443] 일 실시형태에서, 개시내용은 대상체에서 인지 기능, 이동성 또는 인지 기능 및 이동성을 개선하는 방법에 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0444] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 대상체에서 인지 기능을 개선하는 방법에 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0445] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 대상체에서 이동성을 개선하는 방법에 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0446] 다른 실시형태에서, 대상체는 노인 대상체이다.
- [0447] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 노인 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 방법에 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0448] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 노인 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0449] 또 다른 실시형태에서, 인지 기능은 지각, 기억, 이미지의 생성, 인지, 추론, 사고 및 판단 능력으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상이다.
- [0450] 본 개시내용에 따르면, 개시내용의 화합물은 인지 기능 및/또는 이동성의 연령-관련 감소를 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0451] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 하지 불안 증후군을 치료하는데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0452] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 현기증 치료에 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0453] "이동성"은 대상체가 움직일 수 있는 능력을 나타낸다. 이동성은 노인에서 하나 이상의 간단한 검사를 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, "일어서서 이동" 검사는 이동성을 측정할 수 있는 간단한 검사이다. 이 검사에서 앉아서 서는 속도와 목표 지점까지 걷는 속도가 분석된다.
- [0454] 예를 들어, 검사는 대상체가 의자에 앉아있는 것으로 시작할 수 있다. 정지 시계가 시작될 때, 대상체는 도움 없이 일어나서 목표 지점까지 걸어 가야 한다. 목표 지점은 2-10m, 선택적으로 4-6m 떨어져 있을 수 있다. 대상체가 목표 지점에 도달하면 정지 시계를 멈춰야 한다. 예를 들어, 시간이 지남에 따라 또는 치료를 통해 이동성에서 임의의 변화는 둘 이상의 시점에서 "일어서서 이동" 검사를 사용하고 결과를 비교함에 의해 모니터링될 수 있다. 이동성을 측정하는 데 적합한 다른 검사는 이동, 균형 및 주요 위치 변화를 고려하여 허약한 노인 대상체의 평가를 위한 20-점 검증된 평가 도구인 노인 이동성 척도 (EMS)에서 사용되는 것들을 포함한다.
- [0455] 본 명세서에서 언급되는 어구 "이동성을 향상하는 것"은 대상체의 움직임 능력에서 긍정적인 변화를 의미한다. 긍정적인 변화는 임의의 앞서 언급한 검사를, 예를 들어, 기준 이동성을 측정하는 첫 번째 경우와 (치료가 투여되었을 수 있는) 일정 기간에 이은 이동성을 측정하는 두 번째 경우인, 2회 이상의 경우에 대해 사용하여 측정될 수 있다. 개선된 안정감 (예를 들어, 치료에 의함)으로 인해 대상체가 더 자신감을 가질수록 검사를 더 빨리 완료한다. 두 시점 사이에 관련 검사에서 적어도 약 5%의 성능에서의 증가가 관찰되면 이동성은 향상되었다고 할 수 있다. 예를 들어, 두 시점 사이에 관련 검사에서 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100%의 성능에서 증가가 관찰된다. 추가로 예를 들어, 두 시점 사이에 관련 검사에서

적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%의 성능에서 증가가 관찰된다. 두 시점은 1주 간격, 2주 간격, 3주 간격, 4주 간격, 2개월 간격, 3개월 간격, 4개월 간격, 5개월 간격 또는 6개월 간격일 수 있다. 치료는 중간 기간 동안 투여될 수 있다. 따라서, 예로서, "이동성을 개선하는 것"은 본 명세서에 정의된 "일어서서 이동" 검사를 사용하여 측정된 바와 같이, 대상체가 기준 측정으로부터 적어도 약 5%의 속도에서 증가를 입증할 것을 의미할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 이 검사에서 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100%의 속도에서의 증가를 입증할 수 있다. 더욱이 예를 들어, 대상체는 이 검사에서 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%의 속도에서의 증가를 입증할 수 있다.

- [0456] 일 실시형태에서, 대상체는 노화와 관련된 이동성 장애를 갖는다.
- [0457] 본 명세서에 사용된 용어 "노화와 관련된 이동성 장애"는 노화 과정의 직접적인 결과인 이동성에서의 손상을 지칭하고; 이것은 노화 과정의 직접적인 결과가 아닌 이동성에서의 손상과 대조된다. 임상적 표현은 노화와 관련된 이동성 장애가 있는 대상체와 노화 과정의 직접적인 결과가 아닌 이동성에서의 손상이 있는 대상체, 예를 들어 운동실조가 있는 대상체 간에 다를 수 있다. 운동실조는 걷는 동안 슬라로밍하는 대상체로서 나타날 수 있는 반면, 노화와 관련된 이동성 장애는 낙상 경향이 증가하는 것으로 나타날 수 있다. 따라서, 예를 들어 소뇌 운동실조는 노화와 관련된 이동성 장애가 아니다.
- [0458] 상기 개시된 이동성 평가에 추가하여, 노화와 관련된 이동성 장애를 갖는 대상체의 이동성은, 예를 들어 균형의 평가를 사용하고/하거나 대상체가 경험한 낙상의 횟수를 모니터링함을 통해 및/또는 "일어서서 이동" 검사를 사용하여 검사될 수 있다.
- [0459] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 대상체에서 균형을 개선하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공하며, 여기서 대상체는 노화와 관련된 손상된 균형을 갖는다. 본 개시내용에 따르면, 노화와 관련된 손상된 균형은 현기증이 아니다.
- [0460] 본 개시내용에 따르면, 대상체는 예를 들어 양성 발작성 두위 현기증 (BPPV); 전정 신경염; 메니에르병, 발렌베르크 증후군, 소뇌 허혈, 외림프 누공 또는 청각 신경종과 관련된 현기증; 또는 외상성 또는 독성 기원의 재발성 현기증이 없을 수 있다.
- [0461] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 노화와 관련된 균형 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0462] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 예를 들어 일어 서고/서거나 걸을 때 대상체의 안정성을 증가시키는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공하며, 대상체는 노화와 관련된 감소된 안정성을 갖는다.
- [0463] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 걷는 동안 대상체의 불안정성을 감소시키는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공하며, 대상체는 노화와 관련된 증가된 불안정성을 갖는다.
- [0464] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 손상된 보행이 있는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공하며, 여기서 손상된 보행은 노화와 관련된이다. 대상체는 노인성 보행 장애가 있을 수 있다.
- [0465] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 대상체에서 보행 속도 및 또는 케이던스를 증가시키는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공하며 여기서 대상체는 노화와 관련된 손상된 보행 속도 및 또는 케이던스를 갖는다.
- [0466] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 낙상에 대한 경향이 있는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공하며, 여기서 낙상에 대한 경향은 노화와 관련된이다.
- [0467] "인지 기능"은, 예를 들어 지각, 기억, 이미지의 생성, 인식, 추론, 사고 및 판단 능력 같은 상징적 작동을 포함하는 임의의 정신 과정을 의미할 수 있다. 인지 기능의 측정은, 예를 들어: (a) 일반 지능, (b) 비언어적 지능, (c) 성취도, (d) 주의력/실행 기능, (e) 기억 및 학습, (f) 시각-운동 및 운동 기능 및 (g) 언어를 측정하도록 설계된 평가 도구를 포함한다. 이러한 평가 도구는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 웨슬러 성인 지능 척도 및 인지 능력의 Woodcock-Johnson III 테스트 (둘 모두 일반 지능 평가용), 레이븐 프로그레시브 매트릭스 (비언어적 지능 평가용), 광범위 성취 테스트 및 성취의 Woodcock-Johnson III 테스트 (학업 성취도 평가용), 콘너의 연속 수행성 테스트 II (주의/집행 기능 평가용), 기억 및 학습의 광범위 평가 (기억력 및 학습 평가용), 벤더 시각-운동 형태 테스트, Halstead-Reitan 악력 강도 테스트, Halstead-Reitan 핑거 테이핑 테스트

및 Lafayette Grooved 페그보드 테스트 (모두 시각-운동 및 운동 기능 평가용) 및 Peabody 회화 어휘 테스트 (언어 평가용)을 포함한다.

- [0468] 인지 기능은 또한 반응 속도 및/또는 경보 테스트, 예컨대 정신운동 경계 테스트 (예를 들어 실시예에 개시된 바와 같음)를 사용하여 평가될 수 있다. 이 테스트는 미세 운동 능력; 정신운동 속도; 주의력의 상실; 경보의 불안정성; 및 피로로 인한 충동을 포함한 구성요소를 평가한다.
- [0469] 예를 들어, 정신운동 경계 테스트 (PVT)는 대상체가 시각적 자극에 반응하는 속도를 측정하는 지속된-주의, 반응 시간 작업이다. 대상체는 화면을 모니터링하고 시각적 자극이 나타나면 가능한 한 빨리 화면을 누른다. 시각적 자극은 그 다음 사라졌다가 (불규칙한 시간 간격으로), 예를 들어, 대상체가 각각의 다시 나타날 때마다 가능한 한 빨리 화면을 터치함으로써, 테스트 과정에 걸쳐 10회 다시 나타날 것이다. 테스트 성능은 예를 들어 10회 반응 시간의 평균에서 정량화된다. 예를 들어, 시간이 지남에 따라 또는 치료를 통해 인지 기능에서의 임의의 변화는 2개 이상의 시점에서 이들 잘-확립된 테스트 중 하나 이상을 사용하고 결과를 비교함에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0470] 본 명세서에서 언급된 어구 "인지 기능을 개선하는 것"은, 예를 들어 인식하고, 기억하고, 정신적 이미지를 생성하고, 사고의 명확성을 가지고, 인지하고, 추론하고, 생각하고 또는 판단하는 등의 상징적 작업을 수행하는 대상체의 능력에서 긍정적인 변화를 의미한다. 긍정적인 변화는 임의의 앞서 언급한 검사를, 예를 들어, 기준 인지 기능을 측정하는 첫 번째 경우와 (치료가 투여되었을 수 있는) 일정 기간에 이은 인지 기능을 측정하는 두 번째 경우인, 2회 이상의 경우에 대해 사용하여 측정될 수 있다. 두 시점 사이에 관련 검사에서 적어도 약 5%의 성능에서의 증가가 관찰될 때 인지 기능은 향상되었다고 할 수 있다. 예를 들어, 두 시점 사이에 관련 검사에서 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100%의 성능에서 증가가 관찰된다. 추가로 예를 들어, 두 시점 사이에 관련 검사에서 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%의 성능에서 증가가 관찰된다. 두 시점은 1주 간격, 2주 간격, 3주 간격, 4주 간격, 2개월 간격, 3개월 간격, 4개월 간격, 5개월 간격 또는 6개월 간격일 수 있다. 치료는 중간 기간 동안 투여될 수 있다. 따라서, 예로서, "인지 기능을 개선하는 것"은 잘-확립된 웨슬러 성인 지능 척도를 사용하여 측정된 바와 같이, 대상체가 기준 측정으로부터 적어도 약 5%의 성능에서 증가를 입증할 것을 의미할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 이 검사에서 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 100%의 성능에서의 증가를 입증할 수 있다. 더욱이 예를 들어, 대상체는 이 검사에서 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%의 성능에서의 증가를 입증할 수 있다.
- [0471] 또 다른 실시형태에서, 개시내용은 반응 속도, 예를 들어 대상체가 시각 자극에 반응하는 속도를 증가시키는 데 사용하기 위한 개시내용의 화합물을 제공한다.
- [0472] 일 실시형태에서, 대상체는 노화와 관련된 인지 기능에서 감소를 갖는다.
- [0473] 본 명세서에 사용된 용어 "노화와 관련된 인지 기능에서 감소"는 노화 과정의 직접적인 결과가 아닌 인지 기능에서 감소와는 대조적으로; 노화 과정의 직접적인 결과인 인지 기능에서 감소를 지칭한다. 임상적 양상은 노화와 관련된 인지 기능에서 감소를 갖는 대상체와 노화 과정의 직접적인 결과가 아닌 인지 기능에서 감소를 갖는 대상체 간에 다를 수 있다.
- [0474] 이동성 및/또는 인지 기능과 관련하여 사용될 때 용어 "개선하는"은 대상체에서 임의의 손상된 이동성 및/또는 인지 저하를 치료 및/또는 개선하는 것을 포괄할 수 있다. 따라서 이동성 및/또는 인지 기능에서 연령-관련 감소는 본 명세서에 기재된 바와 같은 개시내용의 화합물을 사용하여 부분적으로 또는 전체적으로 역전될 수 있다.
- [0475] 본 명세서에서 사용된 용어 "하지 불안 증후군" 또는 "RLS"는 1차 RLS 및 2차 RLS를 포함하는 임의의 형태의 RLS를 포함한다. 일 실시형태에서, RLS는 1차 RLS이다. 또 다른 실시형태에서, RLS는 2차 RLS이다. 또 다른 실시형태에서, RLS는 질환 또는 의학적 병태에 2차적이다. 이러한 질환 또는 의학적 병태의 예는 철분 결핍, 신부전, 요혈증, 말초 신경병증, 정맥류, 신경퇴행성 질환, 스트레스, 수면 부족, 섬유근통, 고- 또는 저갑상선기능, 임신, 흡연, 비타민 결핍 (예를 들어, 비타민 B-12 결핍), 무기질 결핍 (예를 들어, 마그네슘 결

핍), 아밀로이드증, 라임병, 척추 신경 손상, 류마티스 관절염 및 쇼그렌 증후군을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, RLS는 약물 또는 물질에 2차적이다. 이러한 약물 또는 물질의 예는 알코올, 카페인, 항경련 약물 (예를 들어, 페니토인), 항우울제 (예를 들어, 아미트립틸린, 파록세틴), 고혈압 약물 (예를 들어, 베타-차단제), 항정신병약 및 약물(들) 금단 (예를 들어, 혈관확장 약물, 진정제, 항우울제)을 포함한다. 신경퇴행성 질환의 예는 파킨슨병, 헌팅턴병, 유전성 경련성 마비, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 알츠하이머병, 전두측두엽성 치매, 루이 소체를 갖는 치매, 다중 시스템 위축, 진행성 핵상 마비 및 피질기저변 변성을 포함한다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 운동 신경 질환 (예를 들어, 진행성 안구 마비 (PBP), 가성안구 마비, 원발성 측삭 경화증 (PLS), 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 진행성 근육 위축 (PMA), 헌팅턴병, 다발성 경화증, 파킨슨병, 카나반병, 전측두엽 변성, 기면증, 펠리자이우스-메르츠바커병 및 척추 근육 위축이다). 일 실시형태에서, 신경퇴행성 질환은 1차성 또는 특발성, 2차성 또는 후천성, 유전성 파킨슨증 및 파킨슨 플러스 증후군 또는 다중 시스템 변성을 포함하는 파킨슨증이다. 또 다른 실시형태에서, 질환 또는 의학적 병태는 도파민성 세포손실과 같은 도파민성 시스템 기능장애와 관련된다.

[0476] RLS와 관련된 증상은 RLS와 관련된 임의의 임상 또는 실험실 징후를 포함한다. RLS의 증상은 종종 대상체가 느끼거나 관찰할 수 있는 질환과 관련된 징후이지만 반드시 그럴 필요는 없다. RLS와 관련된 증상은 하지 감각, 주기적인 수면 사지 움직임 (PLMS), 불쾌한 다리 감각, 움직이고 싶은 충동, 안절부절 못함, 수면 장애, 과도한 주간 졸음 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0477] 또 다른 실시형태에서, 개시내용의 화합물은 이를 필요로하는 대상체에서 RLS와 관련된 하나 이상의 증상을 감소, 억제 또는 제거하기 위한 방법에 사용된다. 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0478] 또 다른 실시형태에서, 하나 이상의 증상은 하지 감각, 주기적인 수면 다리 움직임, 불쾌한 다리 감각, 움직이고 싶은 충동, 안절부절 못함, 과도한 주간 졸음 및 수면 장애 중 어느 하나 또는 조합으로부터 선택된다.

[0479] RLS의 중증도 또는 RLS의 하나 이상의 증상은, 예를 들어 알려진 척도, 지수, 등급 또는 점수를 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 척도, 지수, 등급, 점수 또는 기타 적합한 테스트는 전반적인 RLS의 중증도 또는 RLS와 관련된 하나 이상의 증상의 중증도에 상응할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 치료는 증상의 대상체의 특성 값 또는 정도로부터 비-증상의 대상체의 특성 값 또는 정도로 이러한 평가를 개선한다.

[0480] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 치료는 기준선과 비교하여 이러한 평가를 개선한다. 기준선은 예를 들어, RLS에 대한 임의의 치료를 시작하기 전 또는 개시내용의 화합물로 RLS에 대한 치료를 시작하기 전의 대상체의 상태일 수 있다. 대안적으로, 기준선은 예를 들어 RLS에 대한 치료에 대한 특정 기간 이후의 대상체의 상태일 수 있다.

[0481] 일 실시형태에서, 개시내용의 화합물로 치료는 기준선과 비교하여 대상체의 국제 하지 불안 증후군 연구 그룹 등급 척도 ("IRLS")를 감소시킨다. 일 실시형태에서, IRLS는 기준선과 비교하여 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50%까지 감소된다. 일 실시형태에서, IRLS는 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 100%까지 감소된다.

[0482] 본 명세서에 사용된 용어 "현기증"은, 예를 들어, 양성 발작성 위치 현기증 (BPPV), 전정 신경염; 메니에르병, 발렌베르크 증후군, 소뇌 허혈, 외림프 누공 또는 청각 신경종과 관련된 현기증, 또는 외상성 또는 독성 기원의 재발성 현기증을 포함한 임의의 형태의 현기증을 포함한다.

[0483] 현기증의 증상은 현기증과 관련된 임의의 임상 또는 실험실 징후를 포함한다. 현기증의 증상은 메스꺼움, 구토, 비정상적 또는 경련의 안구 운동 (안진), 두통, 발한, 귀 울림 및/또는 청력 상실을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0484] 본 개시내용의 방법에서, 전형적으로 약학적 관행에 따라 제형화된 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효한 양이 이를 필요로하는 대상체, 예를 들어 인간에게 투여된다. 그러한 치료가 표시되는지 여부는 개별 사례에 따라 다르고 현재 존재하는 징후, 증상 및/또는 기능부전, 특정 징후, 증상 및/또는 기능부전을 전개하는 위험 및 기타 인자를 고려하는 의학적 평가 (진단)의 대상이 된다.

[0485] 개시내용의 화합물은 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 경구, 협측, 흡입, 설하, 직장, 질, 척추 천자를 통한 갑골내 또는 척수내, 경요도, 비강, 경피로, 즉, 경피 또는 비경구 (정맥내, 근육내, 피하, 관상동맥내, 피내, 유방내, 복강내, 관절내, 척수강내, 구후, 폐내 주사 및/또는 특정 부위에서의 외과적 이식 포함) 투여에 의해 투

여될 수 있다. 비경구 투여는 바늘과 주사기를 사용하거나 고압 기술을 사용하여 성취될 수 있다.

- [0486] 약학적 조성물은 개시내용의 화합물이 의도된 목적을 달성하기 위해 유효량으로 투여되는 것들을 포함한다. 정확한 제형, 투여 경로 및 복용량은 진단된 병태 또는 질환을 고려하여 개별 의사에 의해 결정된다. 복용 용량 및 간격은 치료 효과를 유지하기에 충분한 개시내용의 화합물의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다.
- [0487] 개시내용의 화합물의 독성 및 치료 효능은 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약학적 절차에 의해, 예를 들어, 동물에서 독성을 야기하지 않는 최고 용량으로 정의된, 화합물의 최대 허용 용량 (MTD)을 결정하여 결정될 수 있다. 최대 허용 용량과 치료 효과 사이의 용량 비율, 예를 들어 LSD 또는 신경퇴행성 질환의 진행 지연이 치료 지표이다. 복용량은 이용되는 복용량 형태 및 이용되는 투여의 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 치료적으로 유효한 양의 결정은 특히 본 명세서에 제공된 상세한 개시내용을 고려하여 당업자의 능력 내에 있다.
- [0488] 치료에 사용하기 위해 요구된 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효한 양은 치료되는 병태의 특성, 활성이 요구되는 시간의 길이, 대상체의 연령 및 병태에 따라 다르고, 궁극적으로 담당 의사에 의해 결정된다. 복용 용량 및 간격은 원하는 치료 효과를 유지하기에 충분한 혈장 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 원하는 용량은 편리하게 단일 용량으로, 또는 적절한 간격으로 투여되는 다중 용량으로서, 예를 들어 1일당 1, 2, 3, 4 이상의 하위 용량으로 투여될 수 있다. 다중 용량이 종종 바람직하거나 필요하다. 예를 들어, 개시내용의 화합물은 다음의 빈도로 투여될 수 있다: 4-일 간격으로 1일 1회 용량으로 전달되는 4회 용량 (q4d x 4); 3-일 간격으로 1일 1회 용량으로 전달되는 4회 용량 (q3d x 4); 5-일 간격으로 1일당 전달되는 1회 용량 (qd x 5); 3주 동안 주당 1회 용량 (qw3); 1일 5회 용량, 2일 휴식으로 또 다른 1일 5회 용량 (5/2/5); 또는 상황에 적합한 것으로 결정된 임의의 용량 요법. 만성 치료가 필요한 상황에서, 연장된 기간, 예를 들어 약 3개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 3년, 약 5년, 약 10년 이상 동안 환자에게 1일당 다중 용량이 투여될 수 있다.
- [0489] 본 개시내용의 방법에 사용된 개시내용의 화합물은 용량당 약 1 내지 약 2,000 밀리그램 (mg), 용량당 약 100 내지 약 1,000mg, 또는 용량당 약 250 내지 약 750mg의 양으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 개시내용의 화합물은 용량당, 1 내지 1000mg 사이의 모든 용량 포함하여, 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1,000mg의 양으로 투여될 수 있다.
- [0490] 본 개시내용의 방법에 사용된 개시내용의 화합물은 1일당 250 내지 15,000mg, 1일당 500 내지 10,000mg, 1일당 1,000 내지 5,000mg, 또는 1일당 1,500 내지 2,500의 양으로 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 개시내용의 화합물은 1일당 약 250mg, 약 500mg, 약 750mg, 약 1,000mg, 약 1,500mg, 약 2,000mg, 약 2,500mg, 약 3,000mg, 약 3,500mg, 약 4,000mg, 약 4,500mg, 약 5,000mg, 약 6,000mg, 약 7,000mg, 약 8,000mg, 약 9,000mg, 약 10,000mg, 약 11,000mg, 약 12,000mg, 약 13,000mg, 약 14,000mg, 또는 약 15,000mg의 양으로 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0491] 총 일일 용량은 다중 투여에 걸쳐 분산될 수 있으며, 즉, 필요한 용량을 달성하기 위해 하루에 2회 이상 투여가 필요할 수 있다. 예를 들어, 개시내용의 화합물의 총 일일 용량을 제공하기 위해 필요한 정제의 수는 2회 투여 (예를 들어, 아침 및 저녁) 또는 3회 투여 (예를 들어, 아침, 정오 및 저녁)에 걸쳐 분할될 수 있다.
- [0492] 개시내용의 화합물을 함유하는 조성물 또는 이를 함유하는 조성물의 복용량은 약 1ng/kg 내지 약 200mg/kg, 약 1 μg/kg 내지 약 100mg/kg, 또는 약 1mg/kg 내지 약 50mg/kg일 수 있다. 조성물의 복용량은 약 1 μg/kg을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 복용량일 수 있다. 조성물의 복용량은 약 1 μg/kg, 약 10 μg/kg, 약 25 μg/kg, 약 50 μg/kg, 약 75 μg/kg, 약 100 μg/kg, 약 125 μg/kg, 약 150 μg/kg, 약 175 μg/kg, 약 200 μg/kg, 약 225 μg/kg, 약 250 μg/kg, 약 275 μg/kg, 약 300 μg/kg, 약 325 μg/kg, 약 350 μg/kg, 약 375 μg/kg, 약 400 μg/kg, 약 425 μg/kg, 약 450 μg/kg, 약 475 μg/kg, 약 500 μg/kg, 약 525 μg/kg, 약 550 μg/kg, 약 575 μg/kg, 약 600 μg/kg, 약 625 μg/kg, 약 650 μg/kg, 약 675 μg/kg, 약 700 μg/kg, 약 725 μg/kg, 약 750 μg/kg, 약 775 μg/kg, 약 800 μg/kg, 약 825 μg/kg, 약 850 μg/kg, 약 875 μg/kg, 약 900 μg/kg, 약 925 μg/kg, 약 950 μg/kg, 약 975 μg/kg, 약 1mg/kg, 약 5mg/kg, 약 10mg/kg, 약 15mg/kg, 약 20mg/kg, 약 25mg/kg, 약 30mg/kg, 약 35mg/kg, 약 40mg/kg, 약 45mg/kg, 약 50mg/kg, 약 60mg/kg, 약 70mg/kg, 약 80mg/kg, 약 90mg/kg, 약 100mg/kg, 약 125mg/kg, 약 150mg/kg, 약 175mg/kg, 약 200mg/kg 또는 그 이상을 포함하는 임의의 복용량일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 상기 복용량은 평균 사례의 예시이지만, 더 높거나 더 낮은 복용량이 장점이 되는 개별 사례가 있을 수 있고, 이러한 것은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 실제로, 의사는 개별 대상체에 가장 적합한 실제 투여 요법을 결정하며, 이는 특정 대상체의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 수 있다.

- [0493]        키트
- [0494]        또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 방법을 실시하기 위해 이들의 사용을 용이하게 하는 방식으로 포장된 개시내용의 화합물 (또는 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물)을 포함하는 키트를 제공한다. 일 실시형태에서, 키트는 본 개시내용의 방법을 실행하기 위한 화합물 또는 조성물의 사용을 기술하는 용기에 부착되거나 키트에 포함된 라벨 (및/또는 설명서)과 함께 밀봉된 병 또는 그릇과 같은 용기에 포장된 개시내용의 화합물 (또는 개시내용의 화합물을 포함하는 조성물)을 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물 또는 조성물은 단위 복용량 형태로 포장된다. 키트는 의도된 투여 경로에 따라 조성물을 투여하기에 적합한 장치를 추가로 포함할 수 있다.
- [0495]        용어 "용기"는 의약품 보관, 배송, 분배 및/또는 취급에 적합한 임의의 저장소와 따라서 마개를 의미한다.
- [0496]        용어 "삽입물"은 의사, 약사 및 대상체가 제품의 사용에 관하여 정보에 근거한 결정을 내릴 수 있게 하는 데 필요한 안전성 및 효능 데이터와 함께 제품을 투여하는 방법에 대한 설명을 제공하는 의약품에 수반되는 정보를 의미한다. 포장 삽입물은 일반적으로 의약품의 "라벨"로 간주된다.
- [0497]        개인화된 약물
- [0498]        또 다른 실시형태에서, 개시내용은 LSD 또는 신경퇴행성 질환, 편두통, 하지 불안 증후군 또는 현기증, 및 이와 관련된 증상을 갖는 대상체, 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 것을 필요로하는 대상체를 위한 개인화된 약물의 절차를 제공하고, LSD 또는 신경퇴행성 질환, 편두통, 하지 불안 증후군 또는 현기증 및 이와 관련된 증상을 갖는 개별 대상체, 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 것을 필요로하는 대상체에 대해 성공적인 결과의 가능성이 가장 높은 치료 옵션의 선택을 포괄한다. 또 다른 양태에서, 개시내용은 LSD 또는 신경퇴행성 질환, 편두통, 하지 불안 증후군, 또는 현기증, 및 이와 관련된 증상을 갖는 대상체, 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 것을 필요로하는 대상체에서 치료 결과, 예를 들어 유리한 반응 또는 치료 성공 가능성을 예측하기 위한 검정(들)의 용도에 관한 것이다.
- [0499]        또 다른 실시형태에서, 개시내용은 대상체로부터 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈액 세포 또는 뇌척수액을 수득하는 것, LSD-관련 바이오마커 또는 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커의 존재에 대해 대상체로부터의 생물학적 샘플을 테스트하는 것 및 생물학적 샘플이 바이오마커, 예를 들어, 체액 내 바이오마커의 비정상 수준 예컨대 체액 내 바이오마커의 측정 또는 상승된 수준 또는 체액 내 바이오마커의 고갈 또는 감소된 수준을 함유하는 경우 치료할 대상체를 선택하는 것을 포함하는, 개시내용의 화합물로 LSD 또는 신경퇴행성 질환의 치료를 위한 대상체, 예를 들어 인간 대상체를 선택하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 방법은 생물학적 샘플이 바이오마커를 함유하는 경우 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 동일한 방법이 편두통, 하지 불안 증후군 또는 현기증, 및 이와 관련된 증상의 치료를 위해 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하기 위해 대상체에게 적용될 수 있다.
- [0500]        또 다른 실시형태에서, 개시내용은 대상체로부터 생물학적 샘플을 수득하는 것, 대상체로부터 생물학적 샘플을 LSD-관련 바이오마커 또는 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커의 존재에 대해 시험하는 것을 포함하는, LSD 또는 신경퇴행성 질환이 있는 대상체에서 치료 결과를 예측하는 방법을 제공하며, 여기서 바이오마커의 검출은 대상체가 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물의 투여에 유리하게 반응할 것임을 나타낸다. 유리한 반응은 LSD 또는 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상체에서 정상적으로 예상되는 증상의 발병을 지연시키는 것을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 또 다른 실시형태에서, 대상체에서 치료 결과를 예측하기 위한 동일한 방법은 편두통, 하지 불안 증후군 또는 현기증 및 이와 관련된 증상을 갖는 대상체, 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하는 것을 필요로하는 대상체에게 적용될 수 있다.
- [0501]        또 다른 실시형태에서, 개시내용은 대상체의 세포가 LSD-관련 바이오마커 또는 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커를 함유하는, LSD 또는 신경퇴행성 질환이 있는 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에게 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, LSD 또는 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 대상체는 대상체의 세포가 바이오마커, 예를 들어 상승된 수준의 LSD-관련 바이오마커 또는 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커, 또는 감소된 수준의 LSD-관련 바이오마커 또는 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커를 함유하는 것으로 결정된 후 개시내용의 화합물로 치료하기 위해 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 동일한 방법이 편두통, 하지 불안 증후군 또는 현기증, 및 이와 관련된 증상의 치료를 위해 또는 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하기 위해 대상체에게 적용될 수 있다.
- [0502]        또 다른 실시형태에서, LSD 또는 신경퇴행성 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 대상체로부터 생물학적 샘플

플을 수득하는 것, 생물학적 샘플이 상승된 수준의 LSD-관련 바이오마커 또는 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커, 또는 감소된 수준의 LSD-관련 바이오마커 또는 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커를 함유하는지 여부를 결정하는 것, 및 생물학적 샘플이 상승된 수준 또는 감소된 수준의 바이오마커를 함유하는 경우 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 동일한 방법은 편두통, 하지 불안 증후군 또는 현기증 및 이와 관련된 증상을 갖는 대상체의 치료를 위해, 또는 대상체에서 이동성 및/또는 인지 기능을 개선하기 위해 대상체에 적용될 수 있다.

[0503] 본 명세서에 사용된 용어 "바이오마커"는 대상체에서 생체내에서 또는 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플에서 검출 및/또는 정량화될 수 있는 단백질, 단백질 단편, 펩티드, 폴리펩티드, 핵산 등과 같은 임의의 생물학적 화합물을 지칭한다. 더욱이, 바이오마커는 전체 온전한 분자일 수 있거나, 그것의 일부 또는 단편일 수 있다. 일 실시형태에서, 바이오마커의 발현 수준이 측정된다. 바이오마커의 발현 수준은 예를 들어 바이오마커의 단백질 또는 RNA (예를 들어, mRNA) 수준을 검출함에 의해 측정될 수 있다. 바이오마커는 또한 HPLC-MS/MS에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이오마커의 부분 또는 단편은 예를 들어 항체 또는 다른 특이적 결합체에 의해 검출 또는 측정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이오마커의 측정 가능한 양대는 LSD의 특정 단계와 같은 대상체의 주어진 상태와 관련된다. 단백질 또는 RNA 수준에서 검출되는 바이오마커의 경우, 이러한 측정 가능한 양대는 예를 들어, 대상체에서 바이오마커의 존재, 부재 또는 농도 (즉, 발현 수준) 또는 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플을 포함할 수 있다. 핵산 수준에서 검출되는 바이오마커의 경우, 이러한 측정 가능한 양대는 예를 들어, 바이오마커의 대립 유전자 버전 또는 바이오마커의 유형, 비 및/또는 돌연변이 정도를 포함할 수 있으며, 이는 또한 본 명세서에서 돌연변이 상태로 지칭된다.

[0504] 본 명세서에 사용된 용어 "LSD-관련 바이오마커"는 병리학적 효소 결핍의 결과 또는 LSD와 관련된 세포 병리학적 과정의 결과로 대상체에서 축적 또는 감소하는 단백질, 단백질 단편, 펩티드, 폴리펩티드, 핵산 등과 같은 임의의 생물학적 화합물을 지칭한다. LSD-관련 바이오마커의 예는 파브리병과 관련된 글로보트리아오실세라마이드 (Gb3), 글로보트리아오실스핑고신 (LysoGb3), LysoGb3 유사체, 또는 메틸화/비-메틸화 Gb3 동형; 고셔병과 관련된 글루코실세라마이드, 키토트리오시다제 (ChT), 폐 및 활성화-조절 케모카인 (CCL18/PARC), 대식세포 염증 단백질 1-알파 및 1-베타 (MIP-1 $\alpha$  및 MIP-1 $\beta$ ), 카텝신 K, 강글리오시드, GM3/모노시알로디핵소실강글리오시드, 글루코실스핑고신 또는 오스테오폰틴; 크라베병과 관련된 갈락토실세라마이드, 갈락토실스핑고신/사이코신; 점액다당류와 관련된 더마탄 설페이트, 헤파란 설페이트, 케라탄 설페이트, 콘드로이틴-6-설페이트, 콘드로이틴-4,6-설페이트, 히알루론산, 글리코사미노글리칸 단편,  $\beta$ -갈락토시다제, 콜라겐 I  $\alpha$ , 지방-산-결합-단백질 5, 니도젠-1, 연골 올리고머 매트릭스 단백질, 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질 7 또는 단백질 HEG1; 니만-피크병과 관련된 스펅고미엘린, 유리 콜레스테롤 (섬유아세포 내), 리소스핑고미엘린 (Lyso-SPM), 콜레스탄-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  트리올 (C-트리올), 7-케토콜레스테롤 (7-KC), 24(S)-하이드록시콜레스테롤, NPCBA1 (3 $\beta$ -하이드록시, 7 $\beta$ -N-아세틸글루코사미닐-5-콜레노산), NPCBA2 (아마 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -트리하이드록시콜라노일-글리신), 칼빈딘 D, 리소-스핑고미엘린-509; 및/또는 폼페병과 관련된 글리코젠, 사당류 글루코스 (Glc4), 미오스타틴, 또는 인슐린-유사 성장 인자-I (IGF-I)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, LSD-관련 바이오마커에 대해 Labato 등, *Diseases* 4:40 (2016); Aerts 등, *J Inherit Metab Dis* 34:605-619 (2011); 및 Giese 등, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 10:78 (2015)을 참고한다.

[0505] 본 명세서에 사용된 용어 "신경변성 질환-관련 바이오마커"는 신경퇴행성 질환의 결과로서 대상체에 축적되는 단백질, 단백질 단편, 펩티드, 폴리펩티드, 핵산 등과 같은 임의의 생물학적 화합물을 지칭한다.

[0506] 본 명세서에 사용된 용어 "편두통-관련 바이오마커"는 편두통의 결과로서 대상체에서 축적 또는 감소하는 단백질, 단백질 단편, 펩티드, 폴리펩티드, 핵산 등과 같은 임의의 생물학적 화합물을 지칭한다.

[0507] 본 명세서에 사용된 용어 "이동성-관련 바이오마커"는 이동성 감소의 결과로서 대상체에서 축적 또는 감소하는 단백질, 단백질 단편, 펩티드, 폴리펩티드, 핵산 등과 같은 임의의 생물학적 화합물을 지칭한다.

[0508] 본 명세서에 사용된 용어 "인지 기능-관련 바이오마커"는 인지 기능의 감소 또는 변화의 결과로서 대상체에서 축적 또는 감소하는 단백질, 단백질 단편, 펩티드, 폴리펩티드, 핵산 등과 같은 임의의 생물학적 화합물을 지칭한다.

[0509] 본 개시내용의 특정 양태에서, 바이오마커는 다른 표현형 상태 (예를 들어, 정상적인 비질환의 대상체)와 비교하여 하나의 표현형 상태의 대상체 (예를 들어, LSD를 갖는 대상체)에서 차별적으로 존재한다.

[0510] 개별 생물학적 화합물에 부가하여, 본 명세서에 사용된 용어 "바이오마커"는 다수의 생물학적 화합물의 그룹 또

는 세트를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 리소-SM-509, 리소-Gb3의 조합은 바이오마커를 포함할 수 있다. 따라서, "바이오마커"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30 또는 그 이상의 생물학적 화합물을 포함할 수 있다.

- [0511] 대상체에서 바이오마커의 혈장 수준의 결정은, 예를 들어, HPLC-MS/MS 또는 LysoTracker® 기술을 사용하여 당 업계에 공지된 많은 방법 중 임의의 것을 사용하여 수행될 수 있다. 대상체 또는 생물학적 샘플에서 특정 LSD-관련 바이오마커를 정량화하기 위해 당 업계에 공지된 임의의 방법이 개시내용의 방법에 사용될 수 있다.
- [0512] 본 명세서에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 리소-SM-509 혈장 수준과 같은 바이오마커를 검출하는 데 적합한 대상체로부터의 임의의 조직 또는 체액을 지칭한다. 유용한 생물학적 샘플의 예는 생검된 조직 및/또는 세포, 예를 들어 고형 종양, 림프선, 염증이 있는 조직, 병태 또는 질환에 관여하는 조직 및/또는 세포, 혈액, 혈장, 장액, 뇌척수액, 타액, 소변, 림프, 뇌척수액 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 적합한 생물학적 샘플은 관련 기술에서의 통상인에게 친숙할 것이다. 생물학적 샘플은 당 업계에 공지된 임의의 기술을 사용하여 바이오마커 발현 및/또는 돌연변이에 대해 분석될 수 있고 임상 실무자의 일반적인 지식 범위 내에 있는 기술을 사용하여 얻어질 수 있다. 본 개시내용의 일 실시형태에서, 생물학적 샘플은 혈액 세포를 포함한다.
- [0513] 본 개시내용은 LSD를 갖는 대상체를 위한 맞춤 의학과 관련하여 다음의 특정 실시형태를 제공한다:
- [0514] 실시형태 I: LSD를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체의 세포는 상승된 농도 또는 감소된 농도의 LSD-관련 바이오마커를 함유하는, 방법.
- [0515] 실시형태 II: LSD를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0516] (a) 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 LSD-관련 바이오마커의 농도를 결정하는 단계, 및 농도가 대조군 샘플, 예를 들어, 정상적인 비질환의 대상체로부터의 샘플의 것보다 더 높거나, 또는 대조군 샘플의 것보다 더 낮은 것으로 결정된 경우; 및
- [0517] (b) 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0518] 실시형태 III: LSD-관련 바이오마커의 상승된 농도 또는 감소된 농도를 갖는 대상체에서 LSD를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0519] 본 개시내용은 신경퇴행성 질환을 갖는 대상체를 위한 맞춤 의학과 관련하여 다음의 특정 실시형태를 제공한다:
- [0520] 실시형태 I: 신경퇴행성 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체의 세포는 상승된 농도 또는 감소된 농도의 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커를 함유하는, 방법.
- [0521] 실시형태 II: LSD를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0522] (a) 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커의 농도를 결정하는 단계, 및 농도가 대조군 샘플, 예를 들어, 정상적인 비질환의 대상체로부터의 샘플의 것보다 더 높거나, 또는 대조군 샘플의 것보다 더 낮은 것으로 결정된 경우; 및
- [0523] (b) 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0524] 실시형태 III: 신경퇴행성 질환-관련 바이오마커의 상승된 농도 또는 감소된 농도를 갖는 대상체에서 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0525] 본 개시내용은 편두통 및 이와 관련된 증상을 갖는 대상체를 위한 맞춤 의학과 관련하여 다음의 특정 실시형태를 제공한다:
- [0526] 실시형태 I: 편두통 및 이와 관련된 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체의 세포는 상승된 농도 또는 감소된 농도의 편두통-관련 바이오마커를 함유하는, 방법.
- [0527] 실시형태 II: 편두통 및 이와 관련된 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

- [0528] (a) 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 편두통-관련 바이오마커의 농도를 결정하는 단계, 및 농도가 대조군 샘플, 예를 들어, 정상적인 비질환의 대상체로부터의 샘플의 것보다 더 높거나, 또는 대조군 샘플의 것보다 더 낮은 것으로 결정된 경우; 및
- [0529] (b) 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0530] 실시형태 III: 편두통-관련 바이오마커의 상승된 농도 또는 감소된 농도를 갖는 대상체에서 편두통, 및 이와 관련된 증상을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0531] 본 개시내용은 이동성 개선을 필요로하는 대상체를 위한 맞춤 의학과 관련하여 다음의 특정 실시형태를 제공한다:
- [0532] 실시형태 I: 이동성 개선을 필요로하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체의 세포는 상승된 농도 또는 감소된 농도의 이동성-관련 바이오마커를 함유하는, 방법.
- [0533] 실시형태 II: 이동성 개선을 필요로하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0534] (a) 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 이동성-관련 바이오마커의 농도를 결정하는 단계, 및 농도가 대조군 샘플, 예를 들어, 정상적인 비질환의 대상체로부터의 샘플의 것보다 더 높거나, 또는 대조군 샘플의 것보다 더 낮은 것으로 결정된 경우; 및
- [0535] (b) 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0536] 실시형태 III: 이동성-관련 바이오마커의 상승된 농도 또는 감소된 농도를 갖는 대상체에서 이동성을 개선하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0537] 본 개시내용은 인지 기능 개선을 필요로하는 대상체를 위한 맞춤 의학과 관련하여 다음의 특정 실시형태를 제공한다:
- [0538] 실시형태 I: 인지 기능 개선을 필요로하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 개시내용의 화합물의 치료적으로 유효한 양을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체의 세포는 상승된 농도 또는 감소된 농도의 인지 기능-관련 바이오마커를 함유하는, 방법.
- [0539] 실시형태 II: 인지 기능 개선을 필요로하는 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0540] (a) 대상체로부터의 생물학적 샘플에서 인지 기능-관련 바이오마커의 농도를 결정하는 단계, 및 농도가 대조군 샘플, 예를 들어, 정상적인 비질환의 대상체로부터의 샘플의 것보다 더 높거나, 또는 대조군 샘플의 것보다 더 낮은 것으로 결정된 경우; 및
- [0541] (b) 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0542] 실시형태 III: 인지 기능-관련 바이오마커의 상승된 농도 또는 감소된 농도를 갖는 대상체에서 인지 기능을 개선하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적으로 유효한 양의 개시내용의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0543] 실시예
- [0544] 실시예 1
- [0545] 중수소화된 N-아세틸-류신의 일반적인 제조
- [0546] (D-거울상이성질체, L-거울상이성질체 및 D,L-혼합물)
- [0547] 류신에서 하나 이상의 수소 원자를 중수소 ("D" 또는 "2H")로 선택적으로 대체하기 위해 다양한 방법이 사용될 수 있다. 이러한 화합물은 각 위치에서 D가 90% 이상의 동위원소 농후화를 갖는 경우 제조될 수 있다. 하나의 일반적인 방법은 류신을 중수소화하고 그 다음 이를 N-아세틸 형태로 전환하는 것을 포함한다. 일부 예에서, N-아세틸 형태는 직접적으로 중수소화, 예를 들어 "표지"될 수 있다. 방법은 달리 명시되지 않는 한 D-, L- 및 D,L-혼합물에 대해 일반적이다. 예를 들어, Yamauchi 등, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70:276-278 (2006); Kelly 등, *Nat. Prod. Rep.* 14:205-219 (1997); August 등, *Tetrahedron Lett.* 33:4617-4620 (1992); Oba 등,

*Tetrahedron Lett.* 39:1595-1598 (1998); Hill 등, *Can. J. Chem.* 72:110-113 (1994); Kelly 등, *Tetrahedron Lett.* 36:8315-8318 (1995); 및 Fletcher 등, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 43-52 (2000)를 참고한다.

- [0548] 실시예 2
- [0549] D-류신에 기반한 화합물의 제조
- [0550] D-류신 및 그 표지된 유사체의 합성은 D-아미노산 탈수소효소 (DAADH)에 의한 2-옥소-4-메틸발레르산의 환원적 아민화를 통해 달성될 수 있다.
- [0551] 100mM 글리신-KOH (pH 10.5), 5.0mM NADPH, 70mM NH<sub>4</sub>Cl, 5.0mM 2-옥소산 (나트륨 염) 및 2.9mg DAADH를 함유하는 반응 혼합물 (1mL)은 50°C에서 1시간 동안 1.0M KOH 용액을 첨가하여 pH를 10.5로 유지하면서 인큐베이션된다. pH 값은 pH 미터를 사용하여 측정된다. 10%의 최종 농도로 트리클로로아세트산을 첨가함에 의해 반응을 종결시킨다. 원심분리 및 여과에 의해 혼합물을 정화한 후, 생성된 D-류신을 역상 컬럼 상에서 분리 및 정제하고 형광 검출기를 사용하여 검출할 수 있다 (350nm에서 여기 및 450nm에서 검출). 대안적으로, NADPH용 재생 시스템은 100mM 글리신-KOH (pH 10.5), 1.0mM NADPH 또는 NADP<sup>+</sup>, 20mM 글루코스, 70mM NH<sub>4</sub>Cl, 5.0mM 2-옥소산, 2.9mg DAADH 및 0.32mg을 함유하는 반응 혼합물 (1mL)에서 글루코스 탈수소효소 (GDH)와 함께 사용될 수 있다. GDH는 50°C에서 1시간 동안 1.0M KOH 용액을 첨가하여 pH를 10.5로 유지하면서 인큐베이션된다. D-류신은 상술한 바와 같이 분리 및 정제된다. 상기 반응은 D를 알파 탄소에 합체시키기 위해 이산화 중수소에서 수행될 수 있다. DAADH는 암모니아의 존재에서 상응하는 2-옥소산으로부터 D-아미노산의 생산을 촉매하고 탁월한 수율 (>99%)과 높은 거울상선택성 (>99%)을 초래한다. (Akita 등, *Biotechnol Lett* 34:1693 (2012) 및 Akita 등, *Biotechnol Lett* 36: 2245 (2014)).
- [0552] 실시예 3
- [0553] 라세미 류신의 L-거울상이성질체로의 전환 방법
- [0554] 라세미 아미노산은 효소적 또는 화학적 절차에 의해 그의 L- 및 D-거울상이성질체로 분해될 수 있다. 산화효소-아미노기전이효소 결합 시스템을 사용하는, 호모키탈 산물로 라세미 아미노산의 전환을 위한 일반적인 방법이 보고되었다 (Shah 등, *Tetrahedron Lett.* 35:29-32 (1994)). 이 방법은 D-아미노산 산화효소 (EC 1.4.3.3), 카탈라제 (EC 1.11.1.6), 류신 탈수소효소 (EC 1.4.1.9) 및 포름산염 탈수소효소 (EC 1.2.1.2)의 수단에 의해 라세미체로부터 L-류신의 생산에 사용될 수 있고, D-류신은 산소, NAD<sup>+</sup> 및 포름산 암모늄을 함유하는 효소적 시스템에서 비키탈 중간체 α-옥소-γ-메틸티오-부티레이트를 통해 *현장에서* L-거울상이성질체로 완전히 전환된다. 류신 탈수소효소는 NAD<sup>+</sup>의 존재에서 메티오닌을 포함한 다양한 지방족 L-아미노산을 그의 α-옥소 유사체로 가역적 탈아미노화를 촉매한다. 반응은 환원성 아민화에 유리하며, 이는 포르메이트 탈수소효소 반응과 조합하여 가속화된다. 포르메이트 탈수소효소는 NADH로 NAD<sup>+</sup>의 동반 환원으로 포르메이트의 CO<sub>2</sub>로의 비가역적 산화를 촉매한다. α-옥소 산은 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의한 산화에 의해 자발적으로 탈카르복실화된다.
- [0555] 반응 혼합물은 DL-류신 (100 μmol), NADH (1 μmol), 염화암모늄 (25 μmol), 포름산나트륨 (500 μmol), Tris-HCl 완충액 (pH 8.5; 100 μmol), Sigma로부터의 D-아미노산 산화효소 (5 단위), Sigma로부터의 카탈라아제 (2 단위), *클로스트리디움 쉐모아세티쿰* AN 28-4로부터의 류신 탈수소효소 (10 단위), 및 Boehringer로부터의 포르메이트 탈수소효소 (2 단위)를 37°C 및 pH 8.0-8.5에서 1mL의 최종 부피에 함유한다. 10시간 동안 인큐베이션 후, HCl은 최종 농도 1.0M으로 반응 혼합물에 첨가된다. 용액은 Dowex 50(H<sup>+</sup>) 컬럼 (1 x 10cm)에 적용되고, L-류신은 1M NH<sub>4</sub>OH로 용리된다. L-류신을 함유하는 분획이 모아지고 소량으로 농축되고, 이어서 감압하에서 증발 건조된다. 잔사는 소량의 뜨거운 80% 에탄올에 용해되고 L-류신은 4°C에서 결정화된다. 이 방법을 사용하여, DL-류신 (0.1M)은 Daicel Crown 팩 컬럼 (0.4 id x 50cm)을 사용한 거울상선택적 HPLC로 분리를 기반으로 L-거울상이성질체 (95% 수율, 2시간 내에 99% e.e.)로 전환될 수 있다. (Nakajima 등, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 13:947-948 (1990)).
- [0556] 실시예 4
- [0557] 중수소화된 류신 유사체의 N-아세틸화 버전의 제조
- [0558] 류신을 포함한 아민과 알파-아미노산의 N-아세틸화에 대한 방법이 널리 보고되어 있다. 상기 보고된 방법에 의해 합성된 중수소화된 류신 유사체는 기재된 방법으로부터 N-아세틸화되지 않으며, 생성된 중수소화된 류신 유

사체는 하기 기재된 방법 중 하나에 의해 N-아세틸화될 것이다. 기술된 하나의 방법에서, 아세틸화제는 다음과 같이 진행되는 아세트산이다:  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{H}_2\text{N-CH(R)-COOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CONH-CH(R)-COOH} + \text{CH}_3\text{COOH}$ . 이 반응은 아세트산 환경 또는 물과 피리딘의 혼합물에서 수행된다. 아세트산 무수물에 의한 L-류신 및 D-류신의 아세틸화는 반응 혼합물을 50-70°C로 가열할 때 출발 화합물의 수용액에서 효율적으로 진행된다. 아미노산 대 아세트산 무수물의 최적 몰비는 1.25-1.5이다. 아세틸화 생성물은 냉각시 수용액으로부터 결정화되어 75-80%의 수율로 일수화물을 형성한다. 증류수 (760mL)를 교반기와 온도계가 장착된 유리 반응기에 넣고 L-류신 (14.0mol)을 50-55°C로 교반 및 가열하면서 부분적으로 첨가하고 혼합물을 교반하여 완전히 용해시킨다. 아세트산 무수물 (1980mL, 21.0mol)을 2.0-2.5시간에 걸쳐 점적기 깔대기를 통해 첨가한다. 이것은 혼합물의 온도가 70°C를 초과하지 않는 속도로 첨가된다. 그런 다음 반응을 70°C로 0.5시간 동안 가열하고 냉각시 결정화가 발생하도록 방지한다. 반응 혼합물을 40분 동안 혼합한 후 염산 (1060ml, 37%)을 pH 2.0-2.5까지 적가한다. 생성된 침전물은 여과에 의해 수집하고, 얼음물에 이어 알코올로 필터 상에서 세정하고 50-60°C에서 건조한 다음 25-30°C에서 공기 중에서 건조한다. 무수 생성물은 일정한 중량까지 85°C의 진공에서 건조함에 의해 수득된다. 추가 360g의 생성물이 70°C의 수조 온도에서 회전 증발기 내 모액으로부터 수성 아세트산의 증발 후 수득된다.

[0559]

실시예 5

[0560]

알파 탄소 (C-2) 상에 중수소화된 화합물의 제조

[0561]

신속하고 저렴하고 일반적으로 적용 가능하고 류신에 효과적인, 상업적으로 이용 가능한 아미노산으로부터 출발하는 아미노산의 α 위치를 표지하기 위한 제조가 보고되었다 (Upson 및 Hruby, *J. Org. Chem.* 42:2329-2330 (1977)). 이 방법에서, 류신은 아세트산 및 아세트산 무수물에서 환류되어 라세미 N-아세틸 류신을 제공한다. 과잉의 아세트산 무수물과 D<sub>2</sub>O의 혼합물을 사용하여 AcOD 내 Ac<sub>2</sub>O 용액을 제공한다. 수 분 동안 환류 상태에서 이 용액으로 아미노산의 처리는 α 위치에서 아실화, 라세미화 및 교환을 초래한다. N-아세틸-류신은 그 다음 패지 신장 아실라제, 카르복시펩티다제, 또는 거울상이성질체 화합물의 상당한 절단 없이 하나의 입체이성질체로부터 아세틸기의 선택적 절단을 할 수 있는 다른 효소를 사용하는 효소적 분리를 위한 출발 화합물이다. 높은 수준의 교환을 달성하기 위해, 높은 2H/1H 비율이 필요하다. 이 조건은 여러 가지 방법으로 접근할 수 있다: (a) 아미노산에 비해 높은 몰 과잉의 아세트산-d가 사용될 수 있다; (b) 아미노산의 불안정한 수소는 사전 교환될 수 있다; (c) 교환 반응을 반복될 수 있다. 한 번의 처리는 83% 교환을 초래하고, 두 번째 처리는 91%의 교환 수준으로 상승시킨다.

[0562]

모든-프로티오 류신 (0.01mol)을 3.7mL의 D<sub>2</sub>O와 함께 웨이킹하여 불안정한 양성자를 교환한다. 혼합물은 동결되고 건조로 동결건조된다. 즉시, 21.7mL의 Ac<sub>2</sub>O와 2.5mL의 D<sub>2</sub>O를 생성된 분말에 첨가하고 플라스크를 170°C 수조에 넣는다. 용액을 2분 동안 환류시킨 다음 냉각 (건조 튜브)하고 2mL의 D<sub>2</sub>O를 첨가하여 나머지 Ac<sub>2</sub>O를 파괴하고 임의의 아즈락톤을 다시 N-아세틸 류신으로 전환한다. 용매는 회전 증발에 의해 제거된다. α 수소는 양성자 핵자기 공명 분광법에 의해 검출 가능하고, 수율 (80%)이다.

[0563]

또 다른 실시예에서, 류신 탈수소효소를 사용하여 α-양성자의 교환을 촉매할 수 있으므로, <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O에서 반응을 수행하면, L-[2-<sup>2</sup>H] 류신이 제조될 수 있다. 중수소화는 또한 효소적 변환 이전에 <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O-염기에서 α-케토산을 사전-교환함에 의해 β-위치로 확장된다. 이 방법론은 그래프 스케일로 [2,3,3-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]류신을 포함하는, 동위원소로 표지된 다양한 α-아미노산의 합성을 가능하게 한다. 포르메이트 탈수소효소 (FDH) 촉매 시스템을 사용하여 NADH를 재활용하여 그의 α-케토산 및 류신 탈수소효소로부터 류신을 제조할 수 있다. 포르메이트 탈수소효소는 포르메이트 이온의 이산화탄소로의 산화를 촉매하고 NAD<sup>+</sup>와 반응하는 수소화물 이온을 방출하고, 따라서 요구된 방향으로 가역적 환원성 아민화 반응을 유도한다. 부가적으로, 라세미 아미노산을 호모키랄 생성물로의 전환을 위한 일반적인 방법이 산화효소-아미노기전이효소 커플링된 시스템을 사용하여 보고되었다. (Kelly 등, *Tetrahedron Lett.* 37:1517-1520 (1996) 및 Kelly 등, *Nat. Prod. Rep.* 14:205-219 (1997)).

[0564]

다른 방법에서, 효소 촉매작용에 기반한 변형은 류신을 포함한 일련의 α-중수소화된 L-아미노산의 제조에 가치가 있음이 입증되었다 ((Kelly 등, *Tetrahedron Lett.* 37:1517-1520 (1996)). 접근법은 트립토판나제에 풍부한 동결건조된 E. coli B/It7-A 세포와 함께 D<sub>2</sub>O에서 비표지 L-아미노산의 인큐베이션을 포함한다. 상대적으로 넓은 기질 특이성은, 합리적인 수율 (43-95%)로, 류신을 포함한 광범위한 α-중수소화된 L-아미노산의 제조를 가

능하게 한다.

[0565] 다른 방법에서, 라세미 [2-<sup>2</sup>H]아미노산은 중수소화된 아세트산에서 0.05 당량의 벤즈알데히드와 함께 상응하는 아미노산을 가열함에 의해 제조되었다. (Kelly 등, *Tetrahedron Lett.* 37:1517-1520 (1996)). 산을 메틸 에스테르로 전환한 후 알칼라제 촉매 분해를 통해 중수소의 >99% 혼입을 갖는 호모키랄 아미노산을 얻었다.

[0566] 또 다른 방법에서, α-중수소화된 α-아미노산을 합성하기 위해 키랄 보조제 및 주형이 사용된다 (Rose 등, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 157-165 (1995)). 특히, 환류 MeO<sup>2</sup>H-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>O에서 셀코프의 비스-락탐 에테르인, (3R)- 또는 (3S)-3-이소프로필-2,5-디메톡시-3,6-디하이드로-피라진의 염기 촉매 중수소화는 C-3에서 입체생성 중심을 방해함이 없이 [6-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]동위원소 9를 제공한다.

[0567] 아미노산의 루테늄-촉매된 선택적 α-중수소화는 Chatterjee 등, *Org. Lett.* 18:5892-5895 (2016)에 의해 입증되었다. 높은 중수소 혼입, 아민 작용기에 대한 α-CH<sub>2</sub> 양성자에 대한 선택성 및 촉매의 낮은 장입은 이 프로토킵을 실험실 및 대규모 아미노산 제조 둘 모두에 대해 매력적이고 유리하게 만든다. 복합체 1은 류신을 포함한 아미노산을 효율적으로 표지하는 데 사용될 수 있다. 일련의 아미노산은 류신을 포함한 중수소 산화물을 사용함에 의해 촉매작용을 받았다. Chatterjee 등, *Org. Lett.* 18:5892-5895 (2016)의 표 3을 참고한다.

[0568] 실시예 6

[0569] 베타 탄소 (C-3) 상에 중수소화된 화합물의 제조

[0570] 상기 섹션에서 기술된 알파-양성자와 중수소의 아미노기전이효소-촉매된 교환은 또한 Kelly 등, *Tetrahedron Lett.* 37:1517-1520 (1996)에 의해 기술된 바와 같이 효소적 변환 이전에 <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O-염기에서 알파-케토산을 사전-교환함에 의해 베타-위치 안으로 중수소를 도입하는데 사용될 수 있다. 또 다른 방법에서, 특정의 프로키랄 베타-메틸렌 기는 효소 시스타티오닌 감마-신타제를 사용하여 교환될 수 있으며, 이는 다중그램 양의 호모키랄 중수소화된 L-류신을 제조하는데 적합하다 (Homer 등, *Anal Biochem.* 215:211-215 (1993)). 반응은 <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O, pH 7.2에서 33mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 17mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1mM EDTA 및 0.2mM 피리독살 포스페이트의 완충액에서 수행된다. <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O에서 용매-교환 가능한 양성자를 사전-교환한 후, L-류신 (20mg/mL)을 시스타티오닌 감마-신타제와 함께 37°C에서 3일 동안 암실에서 인큐베이션한다. 그 다음 생성물 [2S, 3R-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]류신을 표준 절차에 따라 분리한다. L-류신의 프로키랄 베타-메틸렌 기를 입체선택적으로 표지하기 위해, 류신을 포함한 L-트레오- 및 L-에리트르-[1-<sup>13</sup>C, 2,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]아미노산의 합성에 대해 보고된 것의 변형으로 조합된 화학적-효소적 접근법이 사용될 수 있다 (Oba 등, *Tetrahedron Lett.* 39:1595-1598 (1998); Oba 등, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1603-1609 (1995)). 보호된 아미노산의 α, β-위치 안으로 중수소의 입체선택적 합체는 탈수소아미노산 유도체의 촉매적 중수소화에 의해 달성되고, 아실라아제로 분리가 이어져 L-트레오-[2,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]아미노산의 양호한 수율을 제공한다. L-에리트르 이성질체의 경우 그 다음 (초기 분해능부터) 나머지 D-트레오 이성질체를 라세미화한 다음 추가 분해를 수행해야 할 필요가 있다. 이 접근법은 베타-메틸렌 및 프로-키랄 델타-메틸 기의 중수소 조합으로 입체특이적으로 표지하는 것으로 신장될 수 있다.

[0571] 실시예 7

[0572] 감마 탄소 (C-4) 상에 중수소화된 화합물의 제조

[0573] L-류신의 델타 탄소를 아래에서 자세히 기술된 중수소로 표지하기 위해 기술된 이 화학-효소적 접근법 (Fletcher 등, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 43-51 2000)은 감마 탄소 (C-4)에 중수소를 갖는 류신 유사체의 합성에 사용될 수 있다. 이것은 동위 원소 표지의 소스로 나트륨 [<sup>2</sup>H]아세테이트를 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 피발로일 클로라이드로 나트륨 [2-<sup>2</sup>H]아세테이트의 처리는 1의 리튬 염과의 반응 상에 70% 수율로, [4-<sup>2</sup>H]-L-류신의 전구체인, 아실화된 생성물 12를 제공하는 혼합된 무수물을 제공한다.

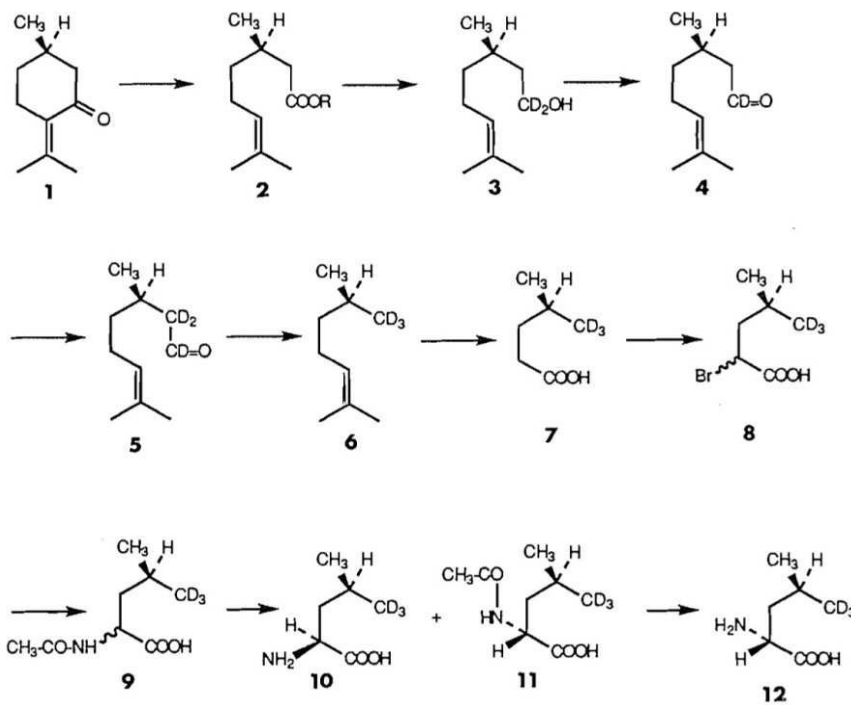
[0574] 실시예 8

[0575] 델타 탄소 (C-5) 상에 중수소화된 화합물의 제조

[0576] 중수소 표지된 메틸 기를 갖는 류신 및 발린의 입체-선택적 합성을 위한 전략이 보고되었다.

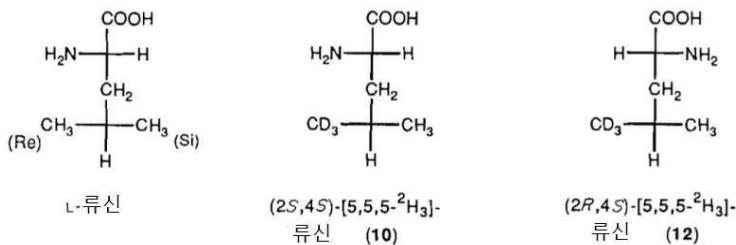
[0577] 하나의 방법에서, (Hill 등, *Canadian Journal of Chemistry* 72:10-113 (1994)) (R)-푸레곤 **1**은 출판물에 의해 (R)-시트로넬산 **2** (R = H)로 전환된다. 반응식 1을 참고한다. 리튬 알루미늄 중수소화물로 메틸 에스테르 **2** (R = CH<sub>3</sub>)의 환원은 피리디늄 클로로크롬산염에 의해 시트로넬랄-1-d **4**로 산화될 수 있는, 시트로넬랄-1,1-d<sub>2</sub> **3**을 제공한다. C-2에서 산성 수소는 D<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>OD에서 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>와 여러 번 교환에 의해 중수소로 교환되어 시트로넬랄-1,2,2-d<sub>3</sub> **5**로 이어진다. 알데히드의 탈카보닐화는 윌킨슨 촉매로 달성되어 (6S)-[7,7,7-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-2,6-디메틸-2-헵텐 **6**을 제공하며, 여기서 메틸과 삼중양성자메틸을 함유하는 중추적 비대칭 중심이 푸레곤의 명확한 배열과 거울상 이성질체 순도의 보존으로 도입되었다. **6**의 이중 결합은 Lemieux-Rudloff 절차 (10)에서 (4S)-[5,5,5-2-<sup>3</sup>]-4-메틸펜타노이카시드 **7**로 산화된다. 아미노기는 α-브롬화에 이어 암모니아 분해에 의해 일반적인 방법으로 도입되고, 아미노산은 N-아세틸 유도체 **9**의 돼지 신장 아실라제-촉매된 가수분해에 의해 분해된다. 이 반응은 류신-5-d<sub>3</sub>의 (2S,4S) 부분입체이성질체 **10**을 산출하고, 회수된 아마이드 **11**의 산 가수분해는 (2R,4S) 부분입체이성질체 **12**를 제공했다.

[0578] 반응식 1



[0579]

[0580] 반응식 2. 류신-d<sub>3</sub>으로 (R)-푸레곤의 전환



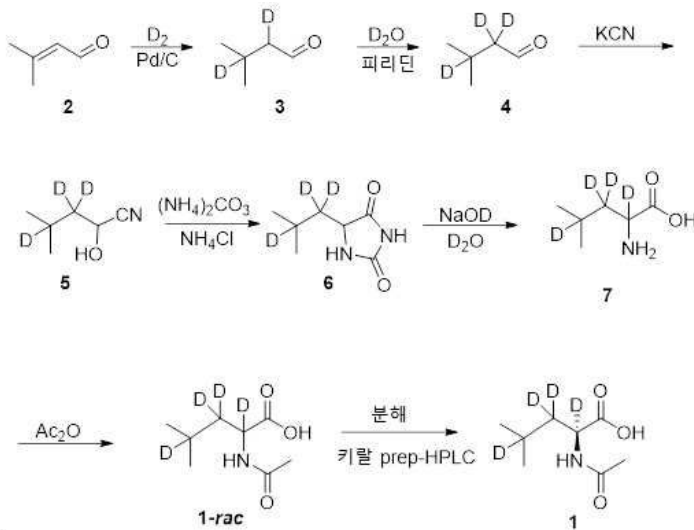
[0581]

[0582] 그림 1. 표지된 류신의 피셔 프로젝션

[0583] 실시예 9

[0584] 아세틸-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub>의 합성 및 아세틸-L-류신-2,3,3,4-d<sub>4</sub>

[0585] 반응식 2



[0586]

[0587] 단계 1: 3-메틸부탄알-2,3- $d_2$  (3).

[0588] 중수소 산화물 (50mL) 내 탄소 상의 팔라듐 (1g, 0.08 Eq, 9mmol)의 혼합물에 3-메틸부트-2-엔알 2 (10.0g, 11.5mL, 1 Eq, 119mmol)가 실온에서 첨가되었다. 장비를 2회 소거하고 중수소 충전된 풍선을 사용하여  $D_2$  가스로 사입했다. GC-MS에 의한 전환을 모니터링하면서 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 7일 후 GC-MS는 출발 물질의 거의 완전한 소비를 나타냈다 (<2% 잔류). Pd/C는 셀라이트를 통해 여과에 의해 제거하였다. 플라스크와 필터를  $D_2O$  (3 x 4mL)로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합치고  $D_2O$  내 3-메틸부탄알-2,3- $d_2$  (3)의 용액을 다음 단계에서 그대로 사용하였다. (3)의 구조는  $^1H$  NMR과 GC-MS에 의해 확인되었다.

[0589] 단계 2: 3-메틸부탄알-2,3,3- $d_3$  (4).

[0590]  $D_2O$  (29861-24) 내 조 3-메틸부탄알-2,3- $d_2$  (3) (119mmol)를 압력 튜브 안으로 부었다. 피리딘 (941mg, 0.96mL, 0.1 Eq, 11.9mmol)을 첨가하고 혼합물을 폐쇄된 압력 튜브에서 130°C에서 밤새 가열하였다.  $^1H$ -NMR 분석은 부분적인 H/D 교환을 나타냈다. 혼합물을 5일 더 가열한 후 완전한 중수소 혼입이 관찰되었다.  $D_2O$ /피리딘 내 3-메틸부탄알-2,3,3- $d_3$  (4)의 생성된 용액을 다음 단계에서 그대로 사용하였다. (4)의 구조는  $^1H$  NMR에 의해 확인되었다.

[0591] 단계 3: 2-하이드록시-4-메틸펜탄니트릴-3,3,4- $d_3$  (5).

[0592] 3-메틸부탄알-2,3,3- $d_3$  (4)의 조 용액 (0.1 당량의 피리딘이 있는  $D_2O$  내)을 10°C로 냉각시키고 나트륨 메타비설파이트 (11.73g, 61.69mmol)를 조금씩 첨가하였다. 거의 모든 고체가 용해된 후, 혼합물을 4-5°C로 냉각시키고 시안화칼륨 (7.305g, 1 Eq, 112.2mmol)을 부분적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 조합된 유기상을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 2-하이드록시-4-메틸펜탄니트릴-3,3,4- $d_3$  (5)을 오렌지색 오일로 수득하였다 (4.8g, 41mmol). 이 물질은 불순물을 함유하지만 다음 단계에서 그대로 사용되었다. (5)의 구조는  $^1H$  NMR에 의해 확인되었다.

[0593] 단계 4: 5-(2-메틸프로필-1,1,2- $d_3$ )이미다졸리딘-2,4-디온 (6).

[0594] 미세하게 분말화된 탄산암모늄 (9.3g, 2.33 Eq, 96mmol)을 중수소 산화물 (15mL)에 첨가하고 거의 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 조 2-하이드록시-4-메틸펜탄니트릴-3,3,4- $d_3$  (5) (4.8g, 1 Eq, 41mmol)을 THF (15mL)의 도움으로 반응 혼합물에 옮겼다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100°C에서 밤새 가열하였다. 휘발성 물질 (THF)을 진공에서 제거하여 중수소 산화물에 현탁액을 남겼다. 주로 원하는 히단토인 6 (2.6g)으로 구성된 고체를 여과에 의해 분리하였다. 고체를 DCM (10mL)에서 분쇄하여 불순물이 있는 황색 고체로서 1.5g의 6을 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼에 기반하여 카보닐로 알파 위치에서 중수소의 혼입은 60%였다.

[0595] 단계 5: 아세틸-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1-rac**)

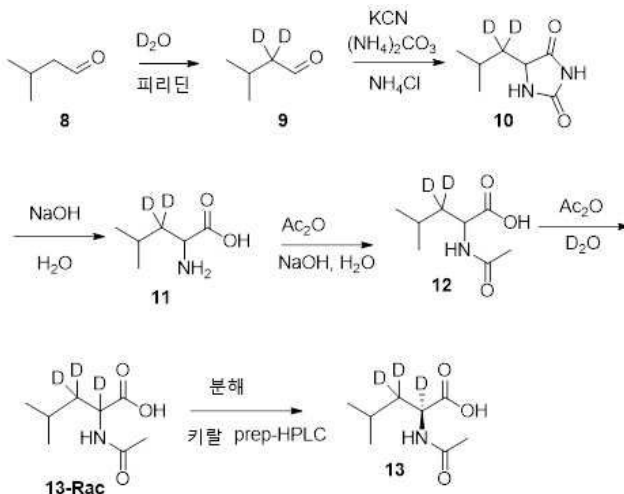
[0596] 5-(2-메틸프로필-1,1,2-*d*<sub>3</sub>)이미다졸리딘-2,4-디온 (**6**) (1.5g, 1 Eq, 9.4mmol)을 D<sub>2</sub>O 내 40% 나트륨 중수소화물의 용액 (21g, 15mL, 1 Eq, 9.4mmol)에 현탁시키고 72시간 동안 환류 가열하였다. 혼합물을 DCI (D<sub>2</sub>O 내 20%)로 중화시켰다. 중화된 혼합물에 아세트산 무수물 (3.8g, 3.6mL, 4 Eq, 38mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고 THF로 추출하여 불순물이 있는 220mg의 생성물을 얻었다. 수성 여액을 THF로 추출하여 900mg의 생성물을 얻었다. 남아있는 수성 상을 농축하여 건조시키고 잔사를 THF로 추출하여 추가 120mg의 생성물을 얻었다. 모든 생성물 배치를 조합하고 EtOAc로부터 침전시켜 일부 무기 불순물이 있는 330mg의 생성물을 수득하였다. 모액을 디클로로메탄으로 처리하여 추가 300mg의 생성물을 얻었다. 양 침전된 생성물 분획을 조합하여 무기 불순물을 제거하기 위해 DCM 내 MeOH를 사용하여 실리카 겔의 작은 플러그 위에 플러시된 630mg의 물질을 얻었다. 이는 430mg (9.4mmol, 29%)의 *rac*-아세틸-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1-rac**)를 >98% 순도 (ELSD)로 제공했다. (**1-rac**)의 구조는 <sup>1</sup>H NMR과 LCMS로 확인되었다.

[0597] 단계 6: 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1**)

[0598] 아세틸-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1-rac**)의 키랄 분해는 키랄 분취용 HPLC를 사용하여 수행되었다. 이 분리로부터 농축된 분획은 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub>의 암모늄염을 함유했다. 이 염은 동결건조에 의해 제거되었다. 1.0g의 **1-rac**으로부터 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (320mg) 및 아세틸-D-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (340mg) 둘 모두를 분리했다. 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1**)는 99.6%의 순도 (ELSD) 및 97% ee의 광학 순도를 가진다.

[0599] 실시예 10

[0600] 아세틸-류신-2,3,3-*d*<sub>3</sub> 및 아세틸-L-류신-2,3,3-*d*<sub>3</sub>의 합성



[0601]

[0602] 아세틸-류신-2,3,3-*d*<sub>3</sub> 및 아세틸-L-류신-2,3,3-*d*<sub>3</sub>은 실시예 9에 기재된 방법론을 사용하여 제조될 수 있다.

[0603] 실시예 11

[0604] 유세포분석에 의한 리소좀 부피 측정

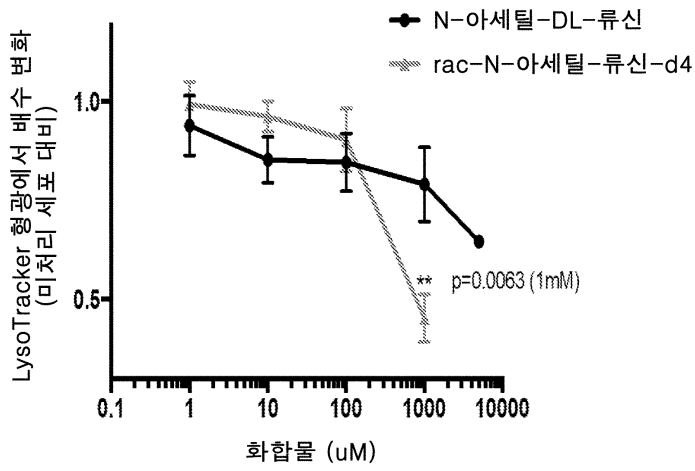
[0605] 본 연구에 적용된 기술은 te Vruchte 등, *J. Clin. Invest.* 3:1320-1328 (2014)에 기술되어 있다. 간단히 말해서, 테이-삭스병이 있는 환자로부터의 인간 섬유아세포, AB 변이체는 미국, 08103, 뉴저지주 캠퍼 403 헤드돈 에비뉴 소재의 Coriell Institute의 NINDS Human Genetic Repository에서 구입했다. 섬유아세포 또는 차이니스 햄스터 난소 세포를 T75 배양 플라스크에서 성장시키고, 화학물로 7일 동안 처리하고, 트립신처리하고, 원심분리 (180g, 5분)하고, 1 x PBS로 2회 세정하고, 다시 원심 분리하고, PBS 내 1ml의 100nM LysoTracker-그린 DND-26 (Invitrogen)으로 염색했다 (어둠에서 10분). 인큐베이션에 이어서, 세포를 원심분리 (800g, 5분)하고, 0.5ml의 FACS 완충액 (0.1% BSA, 1 × PBS 내 0.02M Na<sub>3</sub>)에 재현탁하고 유세포분석적 분석 (BD Biosciences

FACSCanto II 또는 Accuri C6 Plus)에 앞서 최대 1시간 동안 얼음 위에 보관했다. 세포계는 Cytometer Setup 및 Tracking beads (BD)를 사용하여 검정되었고, 보상은 BD FACSDiva 소프트웨어 (BD) 또는 BD Accuri C6 Plus 소프트웨어 (BD)를 사용하여 Lysotracker 또는 요오드화 프로피듐으로 염색된 세포를 사용하여 수행되었다.

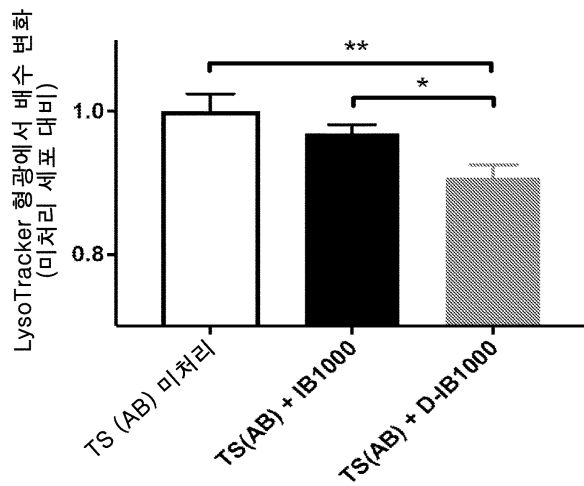
- [0606] 아세틸-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (rac-N-아세틸-류신-d4로 지칭됨)는 아세틸-류신 (N-아세틸-DL-류신으로 지칭됨)의 것보다 현저하게 더 큰 효과를 나타냈다. 예를 들어, 1mM 아세틸-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub>는 1mM 아세틸-류신에 비해 LysoTracker 형광 수준에서 상당한 감소를 나타냈다. 효과는 NPC CHO 세포주 및 테이-삭스, AB 변이체 인간 섬유아세포 세포주 둘 모두에서 관찰되었다. 결과는 도 1 및 도 2에 도시되어 있다.
- [0607] 실시예 12
- [0608] 약동학 연구
- [0609] 아세틸-류신, 아세틸-L-류신, 아세틸-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1-rac**) 및 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1**)를 경구 (p.o) 경로를 통해 수컷 BALB/c 마우스에 투여하였다. 혈장 및 조직 샘플을 미리결정된 시점에서 수집하고 HR/MS를 사용하여 분석했다. 혈장 농도 대 시간 곡선은 도 3-6에 제시되어 있다.
- [0610] 100mg/kg의 공칭 용량으로 아세틸-류신의 경구 투여 후, 아세틸-D-류신의 C<sub>max</sub>, 86,100ng/ml는 57,800 h\*ng/ml의 AUC<sub>last</sub>로 투여-후 0.25시간에서 달성되었다; 아세틸-L-류신의 C<sub>max</sub>, 3,410ng/ml는 2,600 h\*ng/ml의 AUC<sub>last</sub>로 투여-후 0.25시간에 달성되었다. 따라서 L-형/D-형에 대한 비율은 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>last</sub> 둘 모두에 대해 0.04였다. 도 3을 참고한다.
- [0611] 100mg/kg의 공칭 용량으로 아세틸-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1-rac**)의 경구 투여 후, 아세틸-D-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub>의 C<sub>max</sub>, 50,600ng/ml는 99,600 h\*ng/ml의 AUC<sub>last</sub>로 투여-후 0.50시간에서 달성되었다; 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1**)의 C<sub>max</sub>, 3,880ng/ml는 3,430 h\*ng/ml의 AUC<sub>last</sub>로 투여-후 0.25시간에 달성되었다. 따라서 L-형/D-형에 대한 비율은 C<sub>max</sub>에 대해 0.08 및 AUC<sub>last</sub>에 대해 0.03이었다. 도 4를 참고한다.
- [0612] 100mg/kg의 공칭 용량으로 아세틸-L-류신의 경구 투여 후, 아세틸-D-류신의 C<sub>max</sub>, 436ng/ml는 573 h\*ng/ml의 AUC<sub>last</sub>로 투여-후 0.25시간에서 달성되었다; 아세틸-L-류신의 C<sub>max</sub>, 16,800ng/ml는 11,400 h\*ng/ml의 AUC<sub>last</sub>로 투여-후 0.25시간에 달성되었다. 따라서 L-형/D-형에 대한 비율은 C<sub>max</sub>에 대해 38.5 및 AUC<sub>last</sub>에 대해 19.8이었다. 도 5를 참고한다.
- [0613] 100mg/kg의 공칭 용량으로 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1**)의 경구 투여 후, 아세틸-D-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub>의 C<sub>max</sub>, 3,230ng/ml는 3,150 h\*ng/ml의 AUC<sub>last</sub>로 투여-후 0.25시간에서 달성되었다; 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1**)의 C<sub>max</sub>, 29,300ng/ml는 18,200 h\*ng/ml의 AUC<sub>last</sub>로 투여-후 0.25시간에 달성되었다. L-형/D-형에 대한 비율은 C<sub>max</sub>에 대해 9.08 및 AUC<sub>last</sub>에 대해 5.78이었다. 도 6을 참고한다.
- [0614] 이들 데이터는 중수소화된 또는 비-중수소화된 아세틸-류신을 투여했을 때 아세틸-D-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub>/아세틸-D-류신에 대한 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>last</sub>에 대한 비율이 각각 0.59 및 1.72였음을 보여준다. 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1**)/아세틸-L-류신에 대한 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>last</sub>에 대한 비율은 각각 1.14 및 1.32였다.
- [0615] 이들 데이터는 또한 중수소화된 또는 비-중수소화된 아세틸-L-류신을 투여했을 때 아세틸-D-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub>/아세틸-D-류신에 대한 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>last</sub>에 대한 비율이 각각 7.40 및 5.50이었음을 보여준다. 아세틸-L-류신-2,3,3,4-*d*<sub>4</sub> (**1**)/아세틸-L-류신에 대한 C<sub>max</sub> 및 AUC<sub>last</sub>에 대한 비율은 각각 1.75 및 1.61이었다.
- [0616] 이제 본 명세서의 방법, 화합물 및 조성물을 완전히 설명하였으므로, 당업자는 본 명세서에 제공된 방법, 화합물 및 조성물의 범주 또는 그의 임의의 실시형태에 영향을 미치지 않고 넓고 동등한 범위의 조건, 제형 및 기타 매개변수 내에서 동일한 것이 수행될 수 있음을 이해할 것이다. 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물은 그 전체로 본 명세서에 참고로 완전히 포함된다.

도면

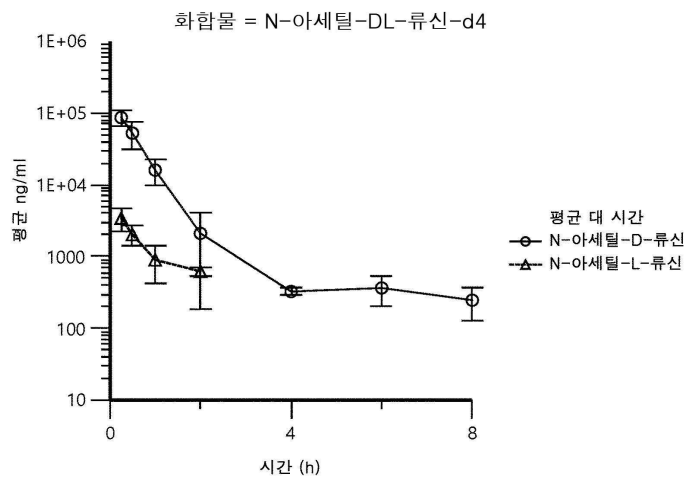
도면1



도면2

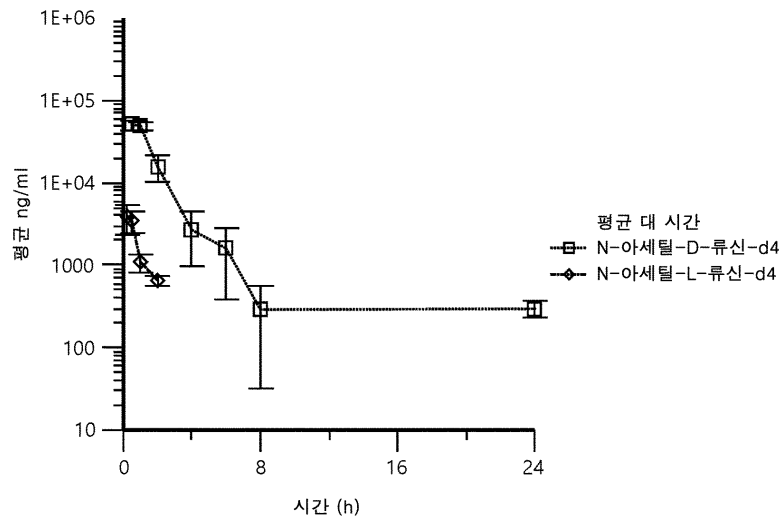


도면3



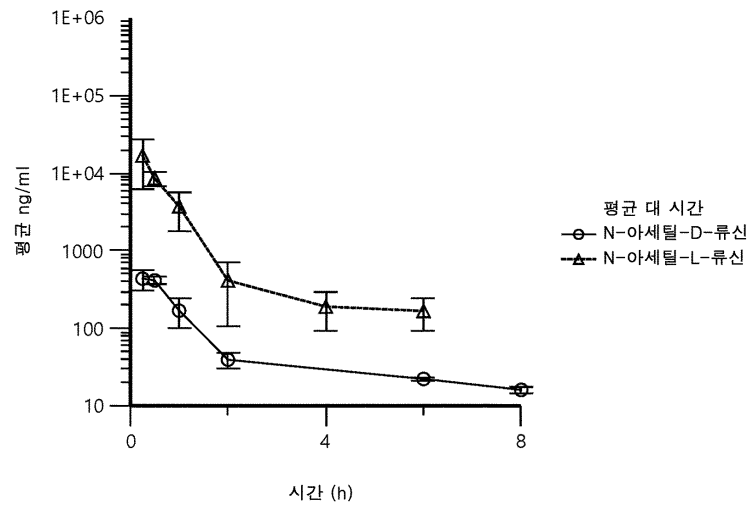
도면4

화합물 = N-아세틸-DL-류신-d4



도면5

화합물 = N-아세틸-L-류신



도면6

화합물 = N-아세틸-L-류신-d4

