



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113348018 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 01

(21) 申请号 201980090399.8
 (22) 申请日 2019.12.06
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 113348018 A
 (43) 申请公布日 2021.09.03
 (30) 优先权数据
 62/776,297 2018.12.06 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2021.07.27
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/IB2019/060525 2019.12.06
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02020/115715 EN 2020.06.11
 (73) 专利权人 内在生物技术有限公司
 地址 英国牛津郡
 (72) 发明人 M·曼恩
 (74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127
 专利代理师 肖轶 庞东成
 (51) Int. Cl.
 C07C 233/47 (2006.01)
 A61P 25/06 (2006.01)
 A61P 25/28 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)
 A61K 31/198 (2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 2018029658 A1, 2018.02.15
 Yohei Miyanoiri等. Differential isotope-labeling for Leu and Val residues in a protein by E. coli cellular expression using stereo-specifically methyl labeled amino acids.《J Biomol NMR》.2013,第57卷(第3期),第240页Scheme1.
 C. Cardellicchio等. synthesis of α -amino acid derivatives by copper(i)-catalyzed conjugate addition of grignard reagents to methyl 2-acetamidoacrylate.《Tetrahedron Letters》.1985,第26卷(第36期),4389.
 RICHARD K. HILL. Synthesis of (2S,4S)- and (2S,4R)-[5,5,5-2H3] leucine from (R) pulegone.《Canadian journal of chemistry》.1994,第72卷(第1期),第111页 Scheme 2. (续)

审查员 杨玥

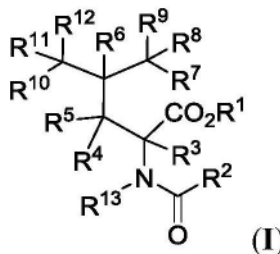
权利要求书1页 说明书62页 附图3页

(54) 发明名称
 乙酰基-亮氨酸的氘代类似物

(57) 摘要

本公开提供了由式I表示的化合物:I,及其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³如本说明书中阐述所定义,并且R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。本公开还提供了具有式I的化合物,所述化合物用于治疗受试者的溶酶体贮积症或神经退行性疾病或延缓所述疾病的进展,在患有溶酶体病症的受试者中提供神经保护,治疗或预防

受试者的偏头痛及与之相关的症状,或者改善受试者的活动能力和/或认知功能。



CN 113348018 B

[接上页]

(56) 对比文件

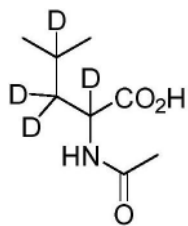
Yohei Miyanoiri等.Differential isotope-labeling for Leu and Val residues in a protein by E. coli cellular expression using stereo-specifically methyl labeled amino acids.《J Biomol NMR》.2013,第57卷(第3期),第240页Scheme1.

RICHARD K. HILL等.Synthesis of (2S, 4S)-and (2S , 4R)-[5,5,5-2H3] leucine

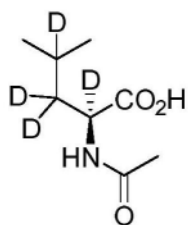
from (R) pulegone.《Canadian journal of chemistry》.1994,第72卷(第1期),第111页 Scheme 2.

C. Cardellicchio等.synthesis of α -amino acid derivatives by copper(i)-catalyzed conjugate addition of grignard reagents to methyl 2-acetamidoacrylate.《Tetrahedron Letters》.1985,第26卷(第36期),4389.

1. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物是:



2. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物是:



3. 一种药物组合物,其包含权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

4. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展、治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展、治疗或预防偏头痛、治疗或预防不宁腿综合征、或者治疗或预防眩晕的药物中的用途。

5. 如权利要求4所述的用途,所述药物用于治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展。

6. 如权利要求4所述的用途,所述药物用于治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展。

7. 如权利要求4所述的用途,所述药物用于治疗或预防偏头痛。

8. 如权利要求4所述的用途,所述药物用于治疗或预防不宁腿综合征。

9. 如权利要求4所述的用途,所述药物用于治疗或预防眩晕。

10. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于在患有溶酶体病症的受试者中提供神经保护的药物中的用途。

11. 一种药盒,其包含权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及用于向受试者施用所述化合物以治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展、治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展、治疗或预防偏头痛、治疗或预防不宁腿综合征、或者治疗或预防眩晕的说明书。

乙酰基-亮氨酸的氘代类似物

发明背景

[0001] 技术领域

[0002] 本公开提供了氘代DL-、D-和L-N-乙酰基亮氨酸类似物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,以及氘代DL-、D-和L-N-乙酰基亮氨酸烷基酯类似物及其药学上可接受的盐和溶剂化物。本公开还提供了治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展的方法;在患有溶酶体病症的受试者中提供神经保护的方法;治疗受试者的神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展的方法、治疗或延缓与受试者的溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展、治疗或预防受试者的偏头痛及与之相关的症状、治疗或预防不宁腿综合征及与之相关的症状、治疗或预防眩晕及与之相关的症状或者改善受试者的活动能力和/或认知功能的方法,包括向受试者施用氘代N-乙酰基亮氨酸类似物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,或者氘代N-乙酰基亮氨酸烷基酯类似物及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0003] 背景技术

[0004] 神经退行性疾病会影响神经元,并且退行性过程可能涉及神经元结构的进行性丧失、神经元功能的进行性丧失或神经元细胞的进行性死亡。神经退行性疾病通常与溶酶体贮积缺陷相关。这包括神经退行性溶酶体贮积症和许多常见的神经退行性疾病,诸如已被认为与溶酶体缺陷有关的阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease) 和帕金森病 (Parkinson's disease)。具有广泛神经保护作用的治疗剂通常适用于神经退行性疾病,包括由潜在溶酶体贮积症引起的疾病和由其他过程引起的疾病。

[0005] 溶酶体贮积症 (LSD) 是一组由溶酶体稳态缺陷引起的遗传性代谢疾病。LSD涵盖70多种疾病,活产总临床频率为1:5000。可以将这些疾病分为两大类:由降解途径的直接缺陷引起的原发性贮积病 (通常是溶酶体酶缺乏症) 和由下游溶酶体蛋白功能障碍引起的继发性贮积病。由不同溶酶体蛋白失活引起的不同LSD通常具有相似的病理。在大多数情况下,涉及多个器官和组织。大多数这些疾病的特征都是区域特异性神经退行性变。

[0006] 偏头痛的特征是反复出现中度至重度头痛。通常,头痛会影响半个头部,本质上是搏动性的,持续2至72小时。偏头痛的症状包括恶心、呕吐以及对光、声音或气味敏感。身体活动通常会加剧疼痛。世界上约有15%的人口受到偏头痛的影响。

[0007] 随着衰老而发生的变化会导致人们四处走动的能力都会出现问题。活动能力问题可包括走路时不稳、起坐椅子困难或跌倒。肌肉无力、关节问题、疼痛、疾病和神经 (脑和神经系统) 困难 (老年人常见病) 都会导致活动能力问题。有时,几个轻微问题同时发生,组合起来严重影响活动能力。

[0008] 除了潜在的活动能力问题之外,所有老年人的认知能力将会出现一定程度的下降,症状通常包括健忘、保持注意力的能力下降、解决问题的能力下降和/或空间意识下降。症状可能发展为更严重的疾患,诸如痴呆症和抑郁症或甚至阿尔茨海默病。

[0009] 人们认为许多因素会导致与年龄相关的认知能力下降,包括氧化应激和自由基损伤、激素水平下降 (如雌激素、睾酮、DHEA和孕烯醇酮)、动脉内膜 (内皮) 功能障碍、胰岛素耐受性、体重过重、营养不足、孤独、缺乏社交网络和压力大等。

[0010] 目前治疗神经退行性疾病、LSD和偏头痛以及改善活动能力和/或认知功能的治疗方法是有限的。例如,一些LSD对骨髓移植或酶替代疗法有响应。在使用鞘糖脂(GSL)生物合成的抑制剂即亚氨基糖类药物米格鲁司他(miglustat)的底物减少疗法(SRT)的临床试验中也报道了一些益处。Patterson等人,Rev Neurol (separata) 43:8(2006)。在患有小脑共济失调(显示步态变异性改善)和C型尼曼匹克病(Niemann-Pick)(NPC)(显示共济失调改善)的患者的案例研究中使用乙酰基-DL-亮氨酸也报道了益处。参见Schniepp,R.等人,Cerebellum&Ataxias 3:8(2016);Bremova,T.等人,Neurology 85:1368(2015)。

[0011] 尽管N-乙酰基亮氨酸具有有益作用,但仍需要改进LSD的治疗。还需要开发神经退行性疾病、与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病、偏头痛、不宁腿综合征和眩晕的改进治疗。还需要开发用于改善活动能力和/或认知功能的改进治疗。

发明内容

[0012] 一方面,本公开提供了由下式I-V中的任一者表示的氘代N-乙酰基亮氨酸类似物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,以及氘代N-乙酰基亮氨酸烷基酯类似物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,在本文中统称为“本公开的化合物”。本公开的化合物富含至少一个氘原子,其丰度比氘的天然丰度大至少1000倍。

[0013] 在另一方面,本公开提供了一种治疗LSD或延缓LSD的进展的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0014] 在另一方面,本公开提供了一种在患有LSD的受试者中提供神经保护的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0015] 在另一方面,本公开提供了一种治疗神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0016] 在另一方面,本公开提供了一种治疗或预防偏头痛及与之相关的症状的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0017] 在另一方面,本公开提供了一种改善活动能力和/或认知功能的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0018] 在另一方面,本公开提供了一种治疗或预防不宁腿综合征及与之相关的症状的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0019] 在另一方面,本公开提供了一种治疗或预防眩晕及与之相关的症状的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0020] 在另一方面,本公开提供了一种包含本公开的化合物以及赋形剂和/或药学上可接受的载体的药物组合物。

[0021] 在另一方面,本公开提供了一种包含本公开的化合物以及赋形剂和/或药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗受试者的LSD或延缓LSD的进展。

[0022] 在另一方面,本公开提供了一种包含本公开的化合物以及赋形剂和/或药学上可接受的载体的药物组合物,用于在患有LSD的受试者中提供神经保护。

[0023] 在另一方面,本公开提供了一种包含本公开的化合物以及赋形剂和/或药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗受试者的神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的

神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展。

[0024] 在另一方面,本公开提供了一种包含本公开的化合物以及赋形剂和/或药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗或预防受试者的偏头痛和与之相关的症状。

[0025] 在另一方面,本公开提供了一种包含本公开的化合物以及赋形剂和/或药学上可接受的载体的药物组合物,用于改善受试者的活动能力和/或认知功能。

[0026] 在另一方面,本公开提供了一种包含本公开的化合物以及赋形剂和/或药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗或预防受试者的不宁腿综合征及与之相关的症状。

[0027] 在另一方面,本公开提供了一种包含本公开的化合物以及赋形剂和/或药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗或预防受试者的眩晕和与之相关的症状。

[0028] 在另一方面,本公开提供了一种用于治疗受试者的LSD或延缓LSD的进展的本公开的化合物。

[0029] 在另一方面,本公开提供了一种用于在患有LSD的受试者中提供神经保护的本公开的化合物。

[0030] 在另一方面,本公开提供了一种用于治疗受试者的神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展的本公开的化合物。

[0031] 在另一方面,本公开提供了一种用于治疗或预防受试者的偏头痛及与之相关的症状的本公开的化合物。

[0032] 在另一方面,本公开提供了一种用于改善受试者的活动能力和/或认知功能的本公开的化合物。

[0033] 在另一方面,本公开提供了一种用于治疗或预防受试者的不宁腿综合征及与之相关的症状的本公开的化合物。

[0034] 在另一方面,本公开提供了一种用于治疗或预防受试者的眩晕及与之相关的症状的本公开的化合物。

[0035] 在另一方面,本公开提供了本公开的化合物在制造用于治疗受试者的LSD或延缓LSD的进展的药物中的用途。

[0036] 在另一方面,本公开提供了本公开的化合物在制造用于在患有LSD的受试者中提供神经保护的药物中的用途。

[0037] 在另一方面,本公开提供了本公开的化合物在制造用于治疗受试者的神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展的药物中的用途。

[0038] 在另一方面,本公开提供了本公开的化合物在制造用于治疗或预防受试者的偏头痛及与之相关的症状的药物中的用途。

[0039] 在另一方面,本公开提供了本公开的化合物在制造用于改善受试者的活动能力和/或认知功能的药物中的用途。

[0040] 在另一方面,本公开提供了本公开的化合物在制造用于治疗或预防受试者的不宁腿综合征及与之相关的症状的药物中的用途。

[0041] 在另一方面,本公开提供了本公开的化合物在制造用于治疗或预防受试者的眩晕

及与之相关的症状的药物中的用途。

[0042] 在另一方面,本公开提供包含本公开的化合物以及任选的包含用法说明的包装插页的药盒,用于治疗患者的LSD、神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病。

[0043] 在另一方面,本公开提供包含本公开的化合物以及任选的包含用法说明的包装插页的药盒,用于治疗或预防受试者的偏头痛及与之相关的症状。

[0044] 在另一方面,本公开提供包含本公开的化合物以及任选的包含用法说明的包装插页的药盒,用于改善受试者的活动能力和/或认知功能。

[0045] 在另一方面,本公开提供包含本公开的化合物以及任选的包含用法说明的包装插页的药盒,用于治疗或预防受试者的不宁腿综合征及与之相关的症状。

[0046] 在另一方面,本公开提供包含本公开的化合物以及任选的包含用法说明的包装插页的药盒,用于治疗或预防受试者的眩晕及与之相关的症状。

[0047] 在另一个实施方案中,本公开为患有LSD或神经退行性疾病的受试者提供了个性化医疗程序,并且包括选择对个体LSD或神经退行性受试者具有最高成功结果可能性的治疗选项。

[0048] 在另一个实施方案中,本公开为患有偏头痛及与之相关的症状的受试者提供了个性化医疗程序,并且包括选择对治疗或预防受试者的偏头痛及与之相关的症状具有最高成功结果可能性的治疗选项。

[0049] 在另一个实施方案中,本公开为需要改善活动能力和/或认知功能的受试者提供了个性化医疗程序,并且包括选择对改善受试者的活动能力和/或认知功能具有最高成功结果可能性的治疗选项。

[0050] 在另一方面,本公开提供了制备本公开的化合物的方法。

[0051] 本公开的另外的实施方案和优点将部分地在随后的描述中阐述,并且将从描述中流露,或者可以通过本公开的实践而获悉。本公开的实施方案和优点将借助在所附权利要求书中特别指出的要素和组合而实现和达到。

[0052] 应当理解,以上概述和以下详述都仅是示例性和解释性的,并且不限制要求保护的本发明。

附图说明

[0053] 图1是示出在NPC细胞表型测定中乙酰基-亮氨酸(称为IB1000)和乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(称为DIB1000)的作用的线状图。将NPC CHO细胞用1、10、100、1000和5000μM的乙酰基-亮氨酸或乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄处理7天。所示的数据是1-3个生物重复的平均值±SD。将LysoTracker荧光表示为相对于从未处理的样品获得的响应(标准化为1.0)的倍数变化。乙酰基-亮氨酸;0.79±0.05,乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄;0.45±0.03,未配对t检验,双尾检验,**p<0.01,n=3。

[0054] 图2是示出乙酰基-亮氨酸(称为IB1000)和乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(称为DIB1000)在家族黑蒙性白痴(Tay-Sachs)AB人成纤维细胞测定中的作用的柱状图。将家族黑蒙性白痴AB变体患者来源的成纤维细胞用1mM乙酰基-亮氨酸或乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄处理,以比较LysoTracker信号。未处理;1.00±0.02,n=3,乙酰基-亮氨酸;0.97±

0.01, n=3, 乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄; 0.91 ± 0.02, n=3。进行单向方差分析以进行统计分析。*/**p<0.003/0.02。

[0055] 图3是示出在向雄性BALB/c小鼠口服施用剂量为100mg/kg的盐水溶液中的乙酰基-亮氨酸(称为N-乙酰基-DL-亮氨酸)后乙酰基-D-亮氨酸(称为N-乙酰基-D-亮氨酸)和乙酰基-L-亮氨酸(称为N-乙酰基-L-亮氨酸)的血浆浓度与时间曲线的线状图。

[0056] 图4是示出在向雄性BALB/c小鼠口服施用剂量为100mg/kg的盐水溶液中的乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1-rac)(称为N-乙酰基-DL-亮氨酸-d4)后乙酰基-D-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(称为N-乙酰基-D-亮氨酸-d4)和乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1)(称为N-乙酰基-L-亮氨酸-d4)的血浆浓度与时间曲线的线状图。

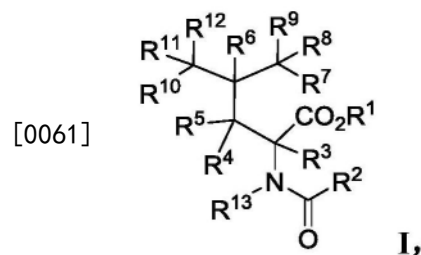
[0057] 图5是示出在向雄性BALB/c小鼠口服施用剂量为100mg/kg的盐水溶液中的乙酰基-L-亮氨酸(称为N-乙酰基-L-亮氨酸)后乙酰基-D-亮氨酸(称为N-乙酰基-D-亮氨酸)和乙酰基-L-亮氨酸的血浆浓度与时间曲线的线状图。

[0058] 图6是示出在向雄性BALB/c小鼠口服施用剂量为100mg/kg的盐水溶液中的乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1)后乙酰基-D-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(称为N-乙酰基-D-亮氨酸-d4)和乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1)(称为N-乙酰基-L-亮氨酸-d4)的血浆浓度与时间曲线的线状图。

具体实施方式

[0059] 本公开的化合物可以用于治疗受试者的LSD或延缓LSD的进展,为患有LSD的受试者提供神经保护,治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展,治疗受试者的与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展,治疗或预防受试者的偏头痛及与之相关的症状,治疗或预防受试者的不宁腿综合征及与之相关的症状,治疗或预防受试者的眩晕及与之相关的症状,或者用于改善受试者的活动能力和/或认知功能。

[0060] 在一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I的化合物:



[0062] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0063] R¹选自自由氢和C₁₋₆烷基组成的组;

[0064] R²为C₁₋₆烷基;并且

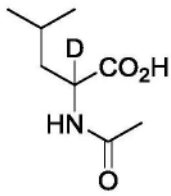
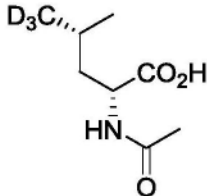
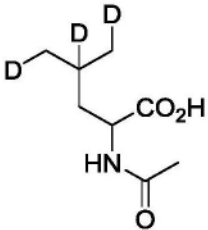
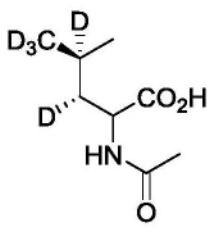
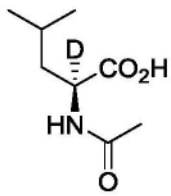
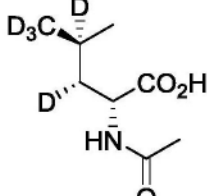
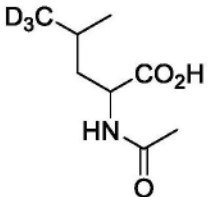
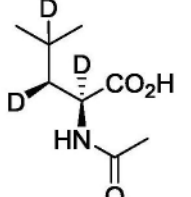
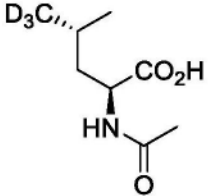
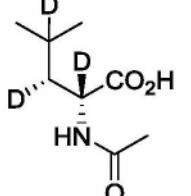
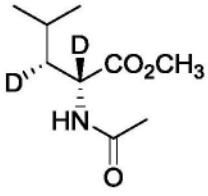
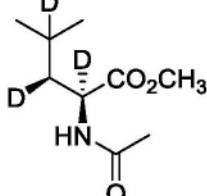
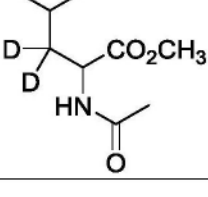
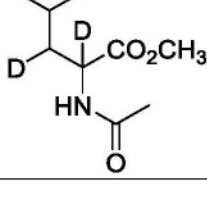
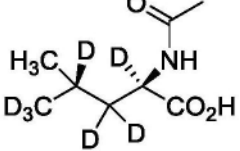
[0065] R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³各自独立地选自自由氢和氘组成的组,

[0066] 其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。

[0067] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0068] (a) 当 R^{13} 为氢时, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的至少一者为氢;并且

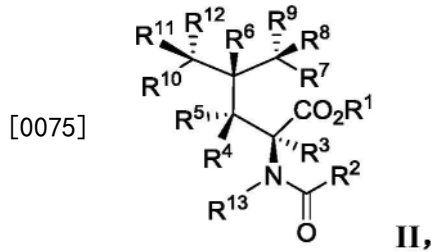
[0069] (b) 并且所述化合物不为:

		:		:
		:		:
		:		:
[0070]		:		:
		:		:
		:		:
		:		或
[0071]		.		

[0072] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I的无光学活性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,即该化合物是外消旋的。

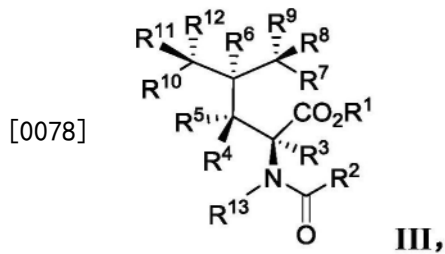
[0073] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I的光学活性化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0074] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式II的化合物:



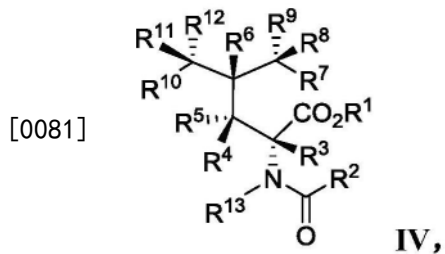
[0076] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³如结合式I所定义。

[0077] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式III的化合物:



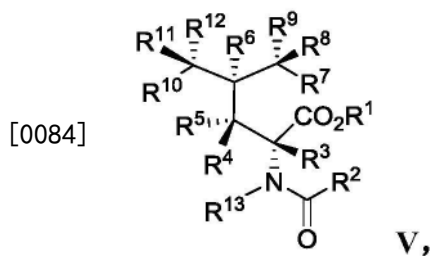
[0079] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³如结合式I所定义。

[0080] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式IV的化合物:



[0082] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³如结合式I所定义。

[0083] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式V的化合物:



[0085] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²和R¹³如结合式I所定义。

[0086] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有约50%或更多的对映体过剩率(ee)。在另一个实施方案中,ee为约55%或更多、约60%或更多、约65%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多、约98%或更多或者约99%或更多。在另一个实施方案中,ee为约100%。

[0087] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹为氢。

[0088] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R²为甲基。

[0089] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R¹³为氢。

[0090] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任两者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0091] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任三者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0092] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任四者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0093] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任五者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0094] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任六者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0095] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任七者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0096] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任八者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0097] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0098] R⁷的氘富集为约15%或更多;

[0099] R¹⁰的氘富集为约15%或更多;并且

[0100] R⁶、R⁸、R⁹、R¹¹和R¹²为氢。

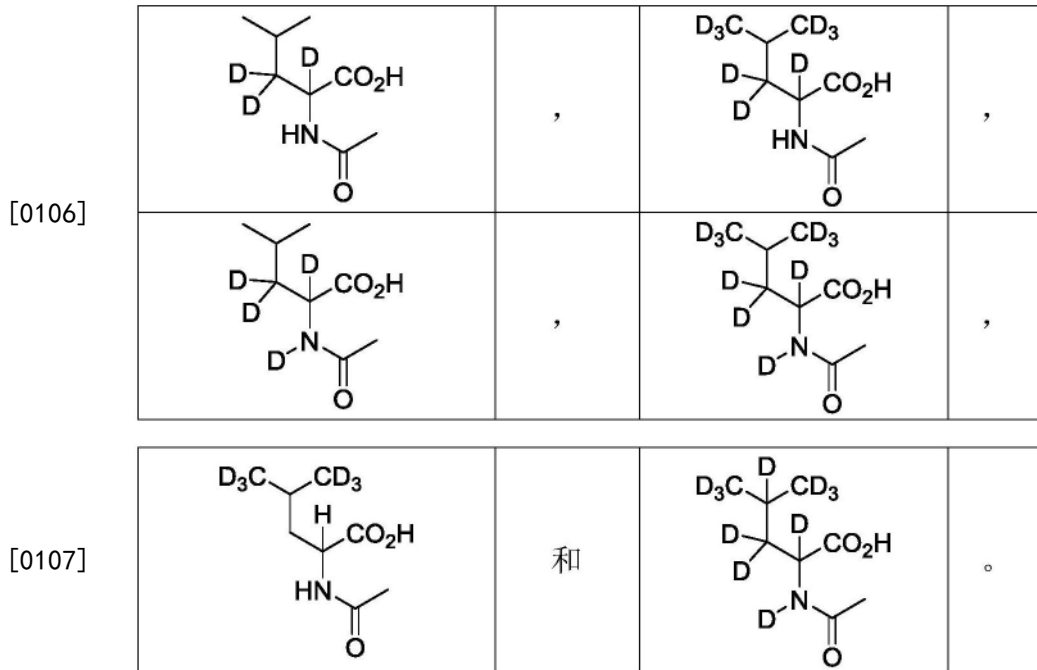
[0101] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是具有式I-V中的任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0102] R^7 和 R^8 的氘富集为约15%或更多;

[0103] R^{10} 和 R^{11} 的氘富集为约15%或更多;并且

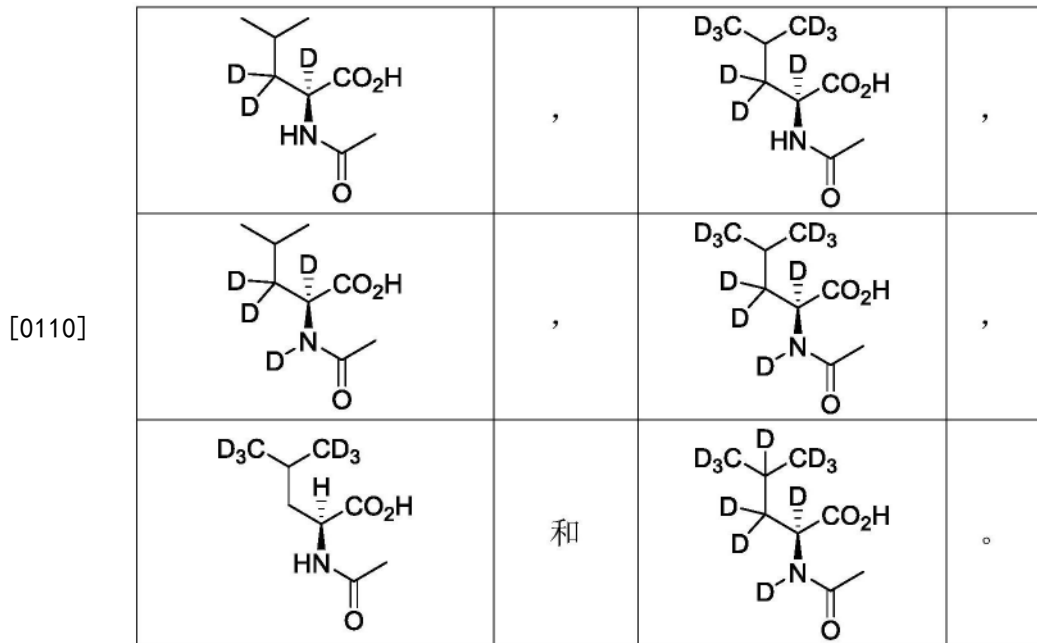
[0104] R^9 和 R^{12} 为氢。

[0105] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是选自由以下组成的组的化合物:



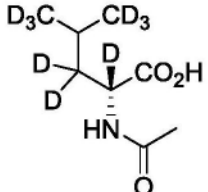
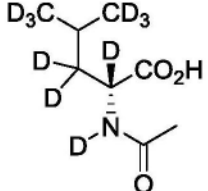
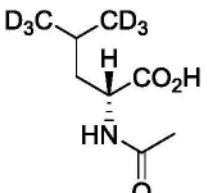
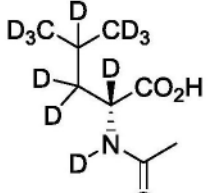
[0108] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0109] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是选自由以下组成的组的化合物:



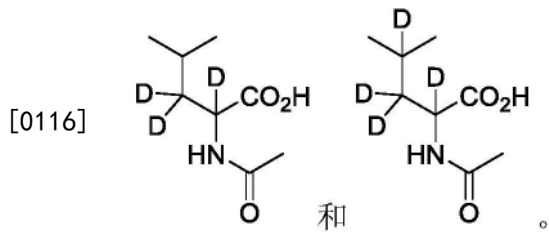
[0111] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0112] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是选自由以下组成的组的化合物:

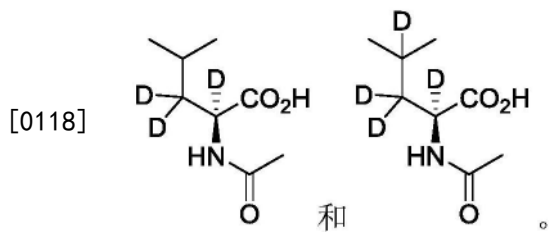
			
<p>[0113]</p>	<p>,</p>		<p>,</p>
	<p>和</p>		<p>。</p>

[0114] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

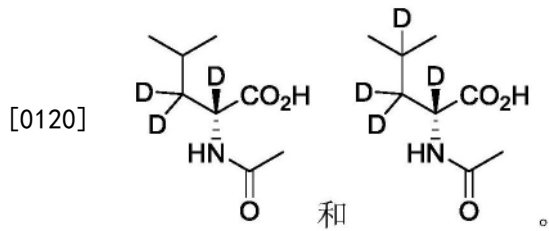
[0115] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是选自由以下组成的组的化合物:



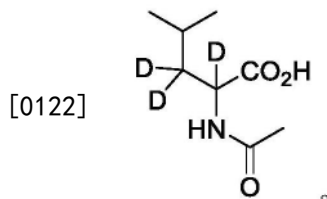
[0117] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是选自由以下组成的组的化合物:



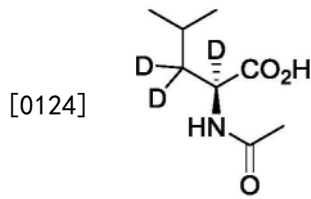
[0119] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是选自由以下组成的组的化合物:



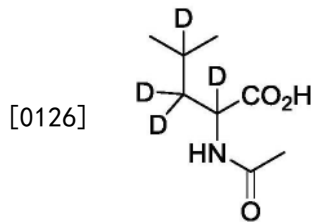
[0121] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是:



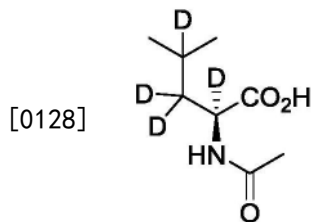
[0123] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是:



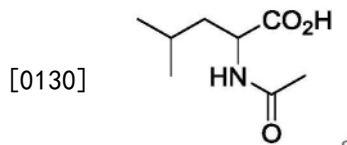
[0125] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是:



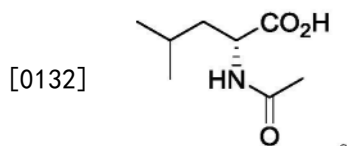
[0127] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是:



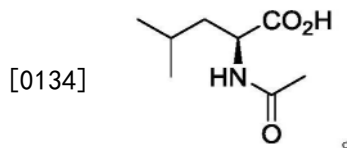
[0129] 术语“N-乙酰基-DL-亮氨酸”或“乙酰基-亮氨酸”是指具有以下结构的化合物:



[0131] 术语“N-乙酰基-D-亮氨酸”或“乙酰基-D-亮氨酸”是指具有以下结构的化合物:



[0133] 术语“N-乙酰基-L-亮氨酸”或“乙酰基-L-亮氨酸”是指具有以下结构的化合物:



[0135] 如本文所用,术语“C₁₋₆烷基”是指含有一至六个碳原子的直链或支链脂族烃。在另一个实施方案中,烷基基团选自直链C₁₋₆烷基基团。在另一个实施方案中,烷基基团选自支链C₃₋₆烷基基团。在另一个实施方案中,烷基基团选自直链C₁₋₄烷基基团。在另一个实施方案中,烷基基团选自支链C₃₋₄烷基基团。术语C₁₋₆烷基包括至少一个氘代替氢的类似物,其丰度比氘的天然丰度大至少约1000倍。非限制性示例性C₁₋₆烷基基团包括甲基、-CH₂D、-CHD₂、-CD₃、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、3-戊基和己基。

[0136] 当式I-V中的任一者的位置被具体指定为“H”或“氢”时,该位置被理解为具有处于其天然丰度同位素组成的氢。

[0137] 当式I-V中的任一者的位置被具体指定为“D”或“”氘时,该位置被理解为具有丰度比氘的天然丰度(为约0.015%)大至少约1000倍的氘。

[0138] 如本文所用,术语“氘富集”是指在式I-V中的任一者的给定位置处掺入氘代替该位置处的氢的百分比。在一个实施方案中,氘富集为约15%或更多,即比氘的天然丰度大至少约1000倍。在另一个实施方案中,氘富集为约20%或更多、约25%或更多、约30%或更多、约35%或更多、约40%或更多、约45%或更多、约50%或更多、约55%或更多、约60%或更多、约65%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多、约98%或更多或者约99%或更多。在另一个实施方案中,氘富集为约100%。可以使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法确定氘富集,包括质谱法和核磁共振光谱法。

[0139] 如本文所用,术语“立体异构体”是仅在其原子的空间取向上有所区别的单个分子的所有异构体的通用术语。其包括具有不止一个手性中心且相互不为镜像(非对映体)的化合物的对映体和异构体。

[0140] 术语“手性中心”或“不对称碳原子”是指连接有四个不同基团的碳原子。

[0141] 术语“对映体”和“对映体的”是指不能叠加在其镜像上因此具有光学活性的分子,其中对映体使偏振光平面沿一个方向旋转,而其镜像化合物使偏振光平面沿相反方向旋转。

[0142] 术语“外消旋的”是指等份对映体的混合物并且该混合物是无光学活性的。

[0143] 术语“绝对构型”是指手性分子实体(或基团)的原子的空间排列及其立体化学描述,例如R或S。

[0144] 除非另有说明,否则在说明书中使用的立体化学术语和惯例意在与Pure & Appl. Chem 68:2193(1996)中描述的那些一致。

[0145] 术语“对映体过剩率”或“ee”是指一种对映体与另一种对映体相比存在多少的量度。对于R和S对映体的混合物,将对映体过剩率百分比定义为 $|R-S|*100$,其中R和S是混合物中对映体的相应摩尔或重量分数,使得 $R+S=1$ 。根据手性物质旋光度的知识,将对映体过剩率百分比定义为 $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$,其中 $[\alpha]_{\text{obs}}$ 是对映体混合物的旋光度, $[\alpha]_{\text{max}}$ 是纯对映体的旋光度。可以使用多种分析技术(包括NMR光谱、手性柱色谱或光学旋光法)来确定对映体过剩率。

[0146] 本公开的化合物的盐和溶剂化物(例如水合物)也可以用于本文公开的方法中。

[0147] 本公开涵盖本公开的化合物的盐的制备和用途。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐或两性离子形式。本公开的化合物的盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中制备,或者单独通过使化合物与具有合适阳离子的酸反应来制备。本公开的化合物的药学上可接受的盐可以是与药学上可接受的酸形成的酸加成盐。可以用于形成药学上可接受的盐的酸的实例包括无机酸(诸如硝酸、硼酸、盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸)和有机酸(诸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸)。本公开的化合物的盐的非限制性实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、2-羟基乙磺酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、羟乙基磺酸盐、水杨酸盐、甲磺酸盐、均三甲苯磺酸盐、亚萘基磺酸

盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐、乙二磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。另外,本公开的化合物中存在的可用氨基团可以用以下物质季铵化:甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐;癸基、月桂基、肉豆蔻基和甾基氯化物、溴化物和碘化物;以及苄基和苯乙基溴化物。鉴于上述内容,本文中出现的对本公开的化合物的任何提及旨在包括本公开的化合物及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0148] 本公开涵盖本公开的化合物的溶剂化物的制备和使用。溶剂化物通常不会显著改变化合物的生理活性或毒性,因此可起到药理学等价物的作用。如本文所用,术语“溶剂化物”是本公开的化合物与溶剂分子的组合、物理缔合和/或溶剂化,诸如二溶剂化物、单溶剂化物或半溶剂化物,其中溶剂分子与本公开的化合物的比率分别为约2:1、约1:1或约1:2。这种物理缔合涉及不同程度的离子键合和共价键合,包括氢键合。在某些情况下,可以分离溶剂化物,诸如当一种或多种溶剂分子掺入到结晶固体的晶格中时。因此,“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。本公开的化合物可以以与药学上可接受的溶剂(诸如水、甲醇和乙醇)的溶剂化形式存在,并且本公开旨在包括本公开的化合物的溶剂化和非溶剂化形式。

[0149] 一种溶剂化物是水合物。“水合物”涉及其中溶剂分子为水的特定溶剂化物亚组。溶剂化物通常可以起到药理学等价物的作用。溶剂化物的制备是本领域已知的。参见例如M.Caira等人,J.Pharmaceut.Sci.,93(3):601-611(2004),该文献描述了氟康唑与乙酸乙酯和水的溶剂化物的制备。溶剂化物、半溶剂化物、水合物等的类似制备由van Tonder等人,AAPS Pharm.Sci.Tech.,5(1):Article 12(2004)和A.L.Bingham等人,Chem.Commun.603-604(2001)描述。制备溶剂化物的典型的非限制性过程将涉及将本公开的化合物溶解在温度高于20°C至约25°C的所需溶剂(有机溶剂、水或它们的混合物)中,然后以足以形成晶体的速率冷却溶液,并通过已知方法(例如过滤)分离晶体。可以使用分析技术(诸如红外光谱)来确认溶剂化物晶体中溶剂的存在。

[0150] 除非另有说明,否则在描述本公开的上下文中(尤其是在权利要求的上下文中),术语“一个”、“一种”、“该”和类似指代的使用应被解释为涵盖单数和复数两者。除非本文中另有说明,否则本文中对值范围的引用仅旨在充当单独地提及处于该范围内的每个单独值的速记方法,并且每个单独值并入说明书中,就好像其在本文中单独地引用一样。除非另有声明,否则本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如“诸如”)的使用旨在更好地说明本公开而不是对本公开范围的限制。说明书中的任何语言都不应被解释为将任何未要求保护的要素指示为是实践本公开所必需的。

[0151] 药物组合物

[0152] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含本公开的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

[0153] 本公开的化合物通常与根据预期施用途径和标准药物实践选择的药物赋形剂混合施用。根据本公开使用的药物组合物使用一种或多种生理上可接受的载体以常规方式配制,所述载体包含促进本公开的化合物的加工的赋形剂和/或助剂。

[0154] 这些药物组合物可以例如通过常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制造、乳化、包封、包埋或冻干过程制造。适当的制剂取决于所选择的施用途径。当口服施用治疗有效量的本公开的化合物时,组合物通常是片剂、胶囊、粉末、溶液或酞剂的形式。当以片剂形式施用时,组合物可以另外地含有固体载体,诸如明胶或佐剂。片剂、胶囊剂和粉末含有约0.01%至约95%(例如约1%至约50%)的本公开的化合物。当以液体形式施用时,可以添加液体载体,诸如水、石油或者动物或植物来源的油。组合物的液体形式可以进一步含有生理盐水溶液、右旋糖或其他糖溶液或者二醇。当以液体形式施用时,组合物含有按重量计约0.1%至约90%(例如约1%至约50%)的本公开的化合物。

[0155] 当通过静脉内、皮肤或皮下注射施用治疗有效量的本公开的化合物时,组合物是无热原的肠胃外可接受的水溶液的形式。适当考虑pH、等渗性、稳定性等的此类肠胃外可接受的溶液的制备在本领域技术范围内。用于静脉内、皮肤或皮下注射的组合物通常含有等渗媒介物。

[0156] 本公开的化合物可以容易地与本领域熟知的药学上可接受的载体和赋形剂组合。标准药物载体和赋形剂在Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第19版, 1995中描述。此类载体能够将活性剂配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、混悬液等,供待治疗的受试者口服摄取。口服使用的药物制剂可以通过以下过程获得:将本公开的化合物添加到固体赋形剂中,任选地研磨所得混合物,并在添加合适的助剂(如果需要)后加工颗粒混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂包括例如填充剂和纤维素制剂。如果需要,可以添加崩解剂。

[0157] 本公开的化合物可以被配制用于通过注射(例如通过弹丸注射或连续输注)进行肠胃外施用。用于注射的制剂可以与所添加的防腐剂一起存在于单位剂型中,例如安瓿中或多剂量容器中。组合物可以采用诸如在油性或水性媒介物中的混悬液、溶液或乳液等形式,并且可以含有配制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0158] 用于肠胃外施用的药物组合物包括水溶性形式的活性剂的水溶液。另外,本公开的化合物的混悬液可以被制备为合适的油性注射混悬液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射混悬液可以含有增加混悬液粘度的物质。任选地,混悬液还可以含有合适的稳定剂,或增加化合物溶解度并允许制备高度浓缩溶液的药剂。可选地,本发明的组合物可以是粉末形式,以在使用前用合适的媒介物(例如无菌无热原水)复原。

[0159] 本公开的化合物还可以被配制成直肠组合物,诸如例如含有常规栓剂基质的栓剂或保留灌肠剂。除了先前描述的制剂之外,本公开的化合物还可以被配制成长效制剂。此类长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌肉内注射来施用。因此,例如,本公开的化合物可以与合适的聚合物或疏水材料(例如,作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制。

[0160] 特别地,本公开的化合物可以以含有赋形剂(诸如淀粉或乳糖)的片剂形式或者以胶囊或小珠的形式单独或与赋形剂混合或者以含有调味剂或着色剂的酞剂或混悬液口服、含服或舌下施用。此类液体制剂可以用药学上可接受的添加剂(诸如悬浮剂)来制备。本公开的化合物还可以肠胃外注射,例如静脉内、肌肉内、皮下或冠状动脉内注射。对于肠胃外施用,本公开的化合物通常以无菌水溶液的形式使用,该无菌水溶液可以含有其他物质,例如盐或单糖,诸如甘露醇或葡萄糖,以使溶液与血液等渗。

[0161] 在一个实施方案中,药学上可接受的载体是固体,并且组合物是粉末或片剂的形式。固体药学上可接受的载体可包括一种或多种物质,这些物质也可作为调味剂、缓冲剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、悬浮剂、润湿剂、乳化剂、染料、填充剂、助流剂、压缩助剂、惰性粘结剂、甜味剂、防腐剂、染料、包衣或片剂崩解剂。载体也可以是封装材料。在粉末中,载体是与根据本发明的细碎活性剂混合的细碎固体。在片剂中,活性剂可与具有必要压缩特性的载体以合适的比例混合,并被压制成所需的形状和尺寸。粉剂和片剂可含有高达99%的活性剂。合适的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、聚乙烯吡咯烷、低熔点蜡和离子交换树脂。在另一个实施方案中,药学上可接受的载体可以是凝胶,并且组合物可以是乳膏等形式。

[0162] 载体可包括一种或多种赋形剂或稀释剂。此类赋形剂的实例是明胶、阿拉伯树胶、乳糖、微晶纤维素、淀粉、羧基乙酸淀粉钠、磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石、胶体二氧化硅等。

[0163] 在另一个实施方案中,药学上可接受的载体是液体,并且药物组合物是溶液的形式。液体载体用于制备溶液、混悬液、乳液、糖浆、酞剂和加压组合物。本公开的化合物可溶解或悬浮在药学上可接受的液体载体(诸如水、有机溶剂、这两者的混合物)中或者药学上可接受的油或脂肪中。液体载体可含有其他适合的药物添加剂,诸如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。用于口服和肠胃外施用的液体载体的合适实例包括水(部分含有上述添加剂,例如纤维素衍生物,优选羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括一元醇和多元醇,例如二醇)及其衍生物以及油(例如分馏的椰子油和花生油)。对于肠胃外施用,载体也可以是油脂,诸如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体可用于肠胃外施用的无菌液体形式组合物。加压组合物的液体载体可以是卤代烃或其他药学上可接受的推进剂。

[0164] 液体药物组合物(其为无菌溶液或混悬液)可以通过例如肌肉内、鞘内、硬膜外、腹膜内、静脉内、特别是皮下注射来利用。活性剂可被制备为无菌固体组合物,该无菌固体组合物可在施用时使用无菌水、盐水或其他合适的无菌可注射介质溶解或悬浮。

[0165] 本公开的化合物及其组合物可以无菌溶液或混悬液的形式口服施用,该无菌溶液或混悬液含有其他溶质或悬浮剂(例如,足以使溶液等渗的盐水或葡萄糖)、胆汁盐、阿拉伯胶、明胶、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨酸酯80(山梨糖醇及其酸酐与环氧乙烷共聚的油酸酯)等。

[0166] 本公开的化合物及其组合物还可以以液体或固体组合物形式口服施用。适用于口服施用的组合物包括固体形式(诸如丸剂、胶囊、颗粒、片剂和粉末)和液体形式(诸如溶液、糖浆、酞剂和混悬液)。可用于肠胃外施用的形式包括无菌溶液、乳液和混悬液。

[0167] 本公开的化合物及其组合物可另选地通过吸入(例如鼻内)施用。组合物也可被配制用于局部使用。例如,乳膏或软膏可施加到皮肤上。

[0168] 本公开的化合物及其组合物可掺入到缓慢或延缓释放装置中。此类装置可例如插在皮肤上或皮肤下,并且药物可在数周甚至数月内释放。此类装置在需要用本公开的化合物进行长期治疗并且通常需要频繁施用(例如至少每天施用)时可能特别有利。

[0169] 在另一个实施方案中,药物组合物是适用于口服施用的片剂形式。在片剂中,本公开的化合物可与具有必要压缩特性的媒介物以合适的比例混合,并被压制成所需的形状和尺寸。片剂可含有高达99重量%的本公开的化合物。

[0170] 固体口服剂型(诸如片剂)的药物制剂可通过药学领域已知的任何方法制备。药物制剂通常通过将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与常规药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合来制备。

[0171] 使用方法

[0172] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0173] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种在患有溶酶体贮积症的受试者中提供神经保护的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0174] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0175] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0176] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗或预防偏头痛及与之相关的症状的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0177] 在另一方面,本公开提供了一种改善活动能力和/或认知功能的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0178] 在另一方面,本公开提供了一种治疗或预防不宁腿综合征的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0179] 在另一方面,本公开提供了一种治疗或预防眩晕的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0180] 本发明还提供以下具体实施方案。

[0181] 实施方案I.一种治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的具有式I(参见上文)的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0182] R^1 选自自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;

[0183] R^2 为 C_{1-6} 烷基;并且

[0184] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自自由氢和氘组成的组,

[0185] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。

[0186] 实施方案II.一种在患有溶酶体贮积症的受试者中提供神经保护、治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展或者治疗与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展、治疗或预防偏头痛及与之相关的症状、治疗或预防不宁腿综合征及与之相关的症状、治疗或预防眩晕及与之相关的症状或者改善活动能力和/或认知功能的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有式I(参见上文)的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0187] R^1 选自自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;

[0188] R^2 为 C_{1-6} 烷基;并且

[0189] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自自由氢和氘组成的组,

[0190] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。

[0191] 实施方案III.如实施方案I或II所述的方法,其中所述具有式I的化合物是光学活性的。

[0192] 实施方案IV.如实施方案III所述的方法,其中所述具有式I的光学活性化合物是具有式II(参见上文)的化合物。

[0193] 实施方案V.如实施方案III所述的方法,其中所述具有式I的化合物是具有式III(参见上文)的化合物。

[0194] 实施方案VI.如实施方案III所述的方法,其中所述具有式I的化合物是具有式IV(参见上文)的化合物。

[0195] 实施方案VII.如实施方案III所述的方法,其中所述具有式I的化合物是具有式V(参见上文)的化合物。

[0196] 实施方案VIII.如实施方案I-VII中任一项所述的方法,其中 R^1 为氢。

[0197] 实施方案IX.如实施方案I-VIII中任一项所述的方法,其中:

[0198] R^2 为 $-CR^{2a}R^{2b}R^{2c}$;并且

[0199] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自由氢和氘组成的组,

[0200] 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。在另一个实施方案中, R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自为氢,即 R^2 为甲基。

[0201] 实施方案X.如实施方案I-IX中任一项所述的方法,其中 R^{13} 为氢。

[0202] 实施方案XI.如实施方案I-X中任一项所述的方法,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任两者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0203] 实施方案XII.如实施方案XI所述的方法,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任三者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0204] 实施方案XIII.如实施方案XII所述的方法,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任四者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0205] 实施方案XIV.如实施方案XIII所述的方法,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任五者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0206] 实施方案XV.如实施方案XIV所述的方法,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任六者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0207] 实施方案XVI.如实施方案XV所述的方法,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任七者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0208] 实施方案XVII.如实施方案XVI所述的方法,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任八者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0209] 实施方案XVIII.如实施方案XVI所述的方法,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0210] R^7 的氘富集为约15%或更多;

[0211] R^{10} 的氘富集为约15%或更多;并且

[0212] R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 为氢。

[0213] 实施方案XIX.如实施方案XVIII所述的方法,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

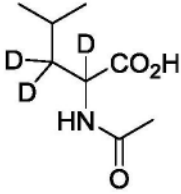
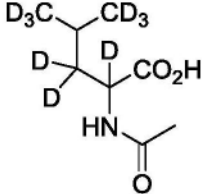
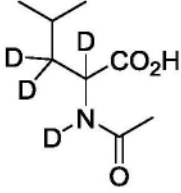
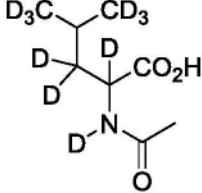
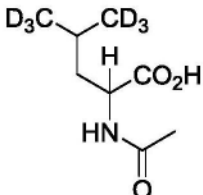
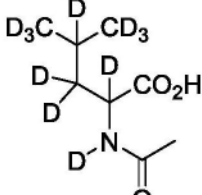
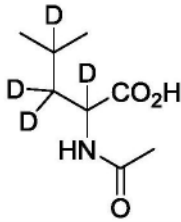
其中：

[0214] R⁷和R⁸的氘富集为约15%或更多；

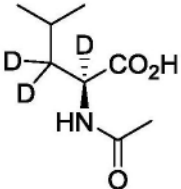
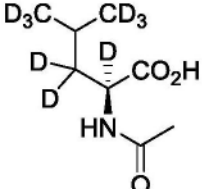
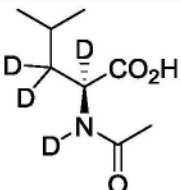
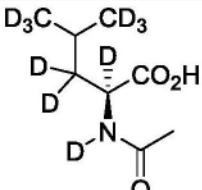
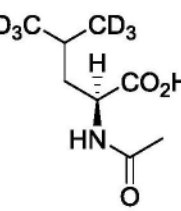
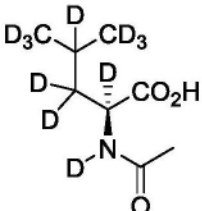
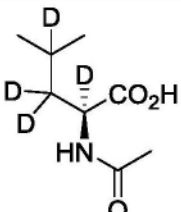
[0215] R¹⁰和R¹¹的氘富集为约15%或更多；并且

[0216] R⁹和R¹²为氢。

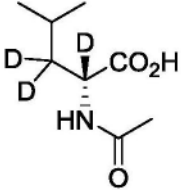
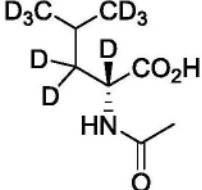
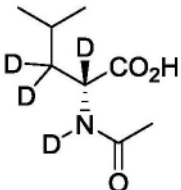
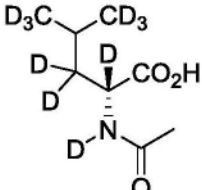
[0217] 实施方案XX. 如实施方案I或II所述的方法, 其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组：

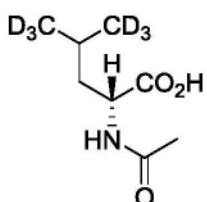
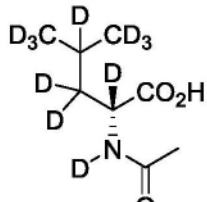
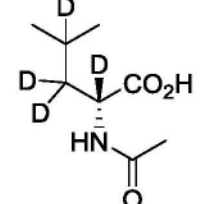
		,		,
[0218]		,		,
		,		和
[0219]		。		

[0220] 实施方案XXI. 如实施方案III所述的方法, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组：

	,		,
	,		,
	,		和
	。		

[0221] 实施方案XXII. 如实施方案III所述的方法, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

	,		,
	,		,

	,		和
	。		

[0225] 实施方案XXIII.一种具有式I(参见上文)的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0226] R^1 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;

[0227] R^2 为 C_{1-6} 烷基;并且

[0228] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自由氢和氘组成的组,

[0229] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多,

[0230] 所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展的方法中。

[0231] 实施方案XXIV.一种具有式I(参见上文)的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0232] R^1 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;

[0233] R^2 为 C_{1-6} 烷基;并且

[0234] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自由氢和氘组成的组,

[0235] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多,

[0236] 所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物用于在患有溶酶体病症的受试者中提供神经保护,治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展,治疗与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展,治疗或预防偏头痛及与之相关的症状,治疗或预防不宁腿综合征及与之相关的症状,治疗或预防眩晕及与之相关的症状,或者改善活动能力和/或认知功能。

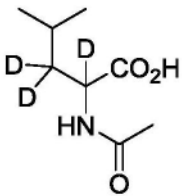
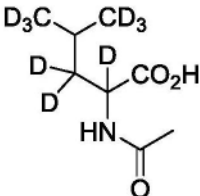
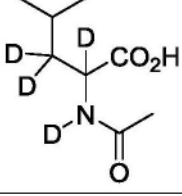
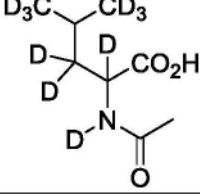
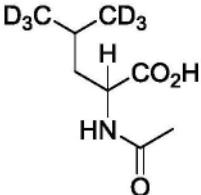
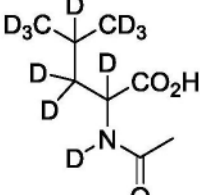
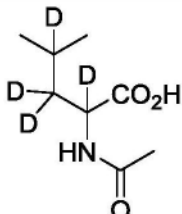
[0237] 实施方案XXV.如用于实施方案XXIII或XXIV的化合物,其中所述具有式I的化合物是光学活性的。

[0238] 实施方案XXVI.如用于实施方案XXV的化合物,其中所述具有式I的光学活性化合物是具有式II(参见上文)的化合物。

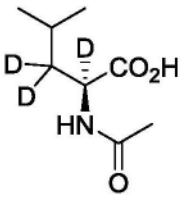
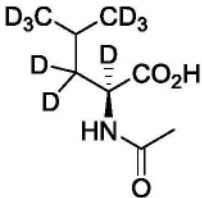
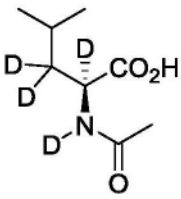
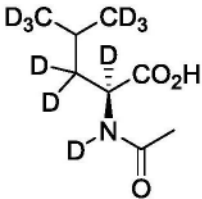
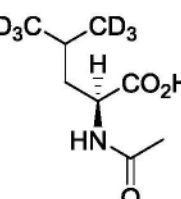
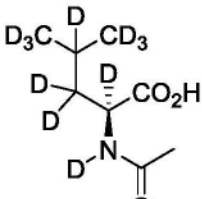
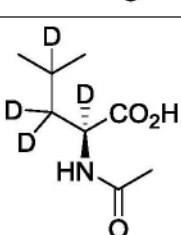
[0239] 实施方案XXVII.如用于实施方案XXV的化合物,其中所述具有式I的化合物是具有式III(参见上文)的化合物。

[0240] 实施方案XXVIII.如用于实施方案XXV的化合物,其中所述具有式I的化合物是具有式IV(参见上文)的化合物。

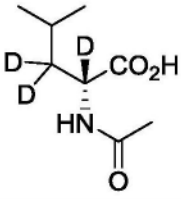
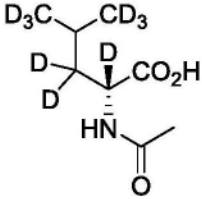
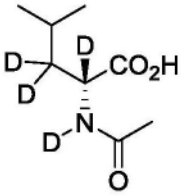
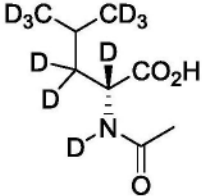
- [0241] 实施方案XXIX.如用于实施方案XXV的化合物,其中所述具有式I的化合物是具有式V(参见上文)的化合物。
- [0242] 实施方案XXX.如用于实施方案XXIII-XXIX中任一项的化合物,其中R¹为氢。
- [0243] 实施方案XXXI.如用于实施方案XXIII-XXX中任一项的化合物,其中:
- [0244] R²为-CR^{2a}R^{2b}R^{2c};并且
- [0245] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地选自自由氢和氘组成的组,
- [0246] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。在另一个实施方案中,R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自为氢,即R²为甲基。
- [0247] 实施方案XXXII.如用于实施方案XXIII-XXXI中任一项的化合物,其中R¹³为氢。
- [0248] 实施方案XXXIII.如用于实施方案XXIII-XXXII中任一项的化合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任两者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0249] 实施方案XXXIV.如用于实施方案XXXIII的化合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任三者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0250] 实施方案XXXV.如用于实施方案XXXIV的化合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任四者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0251] 实施方案XXXVI.如用于实施方案XXXV的化合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任五者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0252] 实施方案XXXVII.如用于实施方案XXXVI的化合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任六者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0253] 实施方案XXXVIII.如用于实施方案XXXVII的化合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任七者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0254] 实施方案XXXIX.如用于实施方案XXXVIII的化合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任八者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0255] 实施方案XL.如用于实施方案XXXIII的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:
- [0256] R⁷的氘富集为约15%或更多;
- [0257] R¹⁰的氘富集为约15%或更多;并且
- [0258] R⁶、R⁸、R⁹、R¹¹和R¹²为氢。
- [0259] 实施方案XLI.如用于实施方案XXXV的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:
- [0260] R⁷和R⁸的氘富集为约15%或更多;
- [0261] R¹⁰和R¹¹的氘富集为约15%或更多;并且
- [0262] R⁹和R¹²为氢。
- [0263] 实施方案XLII.如用于实施方案XXIII或XXIV的化合物,其中所述具有式I的化合物选自自由以下组成的组:

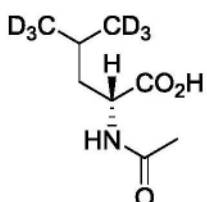
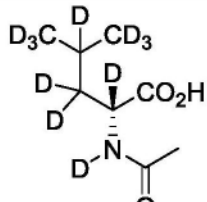
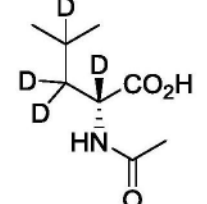
		,		,
[0264]		,		,
		,		和
[0265]		。		

[0266] 实施方案XLIII. 如用于实施方案XXV的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

	,		,
	,		,
	,		和
	。		

[0267] 实施方案XLIV. 如用于实施方案XXV的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

	,		,
	,		,

[0270]		,		和
		。		

[0271] 实施方案XLV.具有式I(参见上文)的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展的药物中的用途,其中:

[0272] R^1 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;

[0273] R^2 为 C_{1-6} 烷基;并且

[0274] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自由氢和氘组成的组,

[0275] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。

[0276] 实施方案XLVI.一种具有式I(参见上文)的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于在患有溶酶体病症的受试者中提供神经保护、治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展、治疗与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展、治疗或预防偏头痛及与之相关的症状、治疗或预防不宁腿综合征及与之相关的症状、治疗或预防眩晕及与之相关的症状或者改善活动能力和认知功能的药物中的用途,其中:

[0277] R^1 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;

[0278] R^2 为 C_{1-6} 烷基;并且

[0279] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自由氢和氘组成的组,

[0280] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。

[0281] 实施方案XLVII.如实施方案XLV或XLVI所述的用途,其中所述具有式I的化合物是光学活性的。

[0282] 实施方案XLVIII.如实施方案XLVII所述的用途,其中所述具有式I的光学活性化合物是具有式II(参见上文)的化合物。

[0283] 实施方案XLIX.如实施方案XLVII所述的用途,其中所述具有式I的化合物是具有式III(参见上文)的化合物。

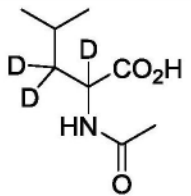
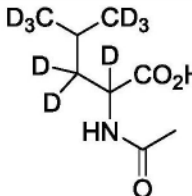
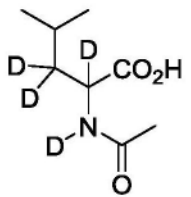
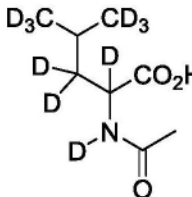
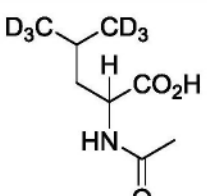
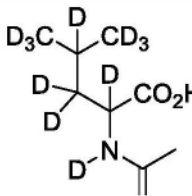
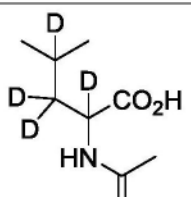
[0284] 实施方案L.如实施方案XLVII所述的用途,其中所述具有式I的化合物是具有式IV(参见上文)的化合物。

[0285] 实施方案LI.如实施方案XLVII所述的用途,其中所述具有式I的化合物是具有式V(参见上文)的化合物。

[0286] 实施方案LII.如实施方案XLV-LI中任一项所述的用途,其中 R^1 为氢。

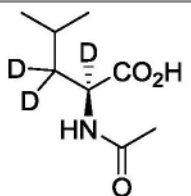
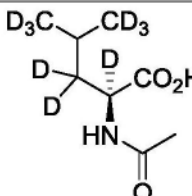
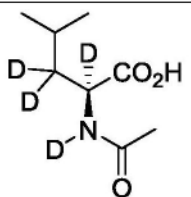
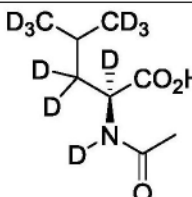
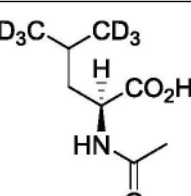
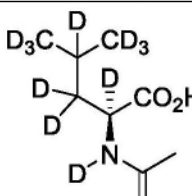
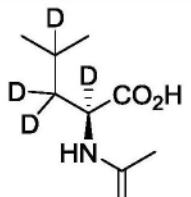
- [0287] 实施方案LIII.如实施方案XLV-LII中任一项所述的用途,其中:
- [0288] R^2 为 $-CR^{2a}R^{2b}R^{2c}$;并且
- [0289] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自由氢和氘组成的组,
- [0290] 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。在另一个实施方案中, R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自为氢,即 R^2 为甲基。
- [0291] 实施方案LIV.如实施方案XLV-LIII中任一项所述的用途,其中 R^{13} 为氢。
- [0292] 实施方案LV.如实施方案XLV-LIV中任一项所述的用途,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任两者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0293] 实施方案LVI.如实施方案LV所述的用途,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任三者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0294] 实施方案LVII.如实施方案LVI所述的用途,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任四者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0295] 实施方案LVIII.如实施方案LVII所述的用途,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任五者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0296] 实施方案LIX.如实施方案LVIII所述的用途,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任六者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0297] 实施方案LX.如实施方案LIX所述的用途,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任七者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0298] 实施方案LXI.如实施方案LX所述的用途,其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中的任八者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0299] 实施方案LXII.如实施方案LV所述的用途,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:
- [0300] R^7 的氘富集为约15%或更多;
- [0301] R^{10} 的氘富集为约15%或更多;并且
- [0302] R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 为氢。
- [0303] 实施方案LXIII.如实施方案LVII所述的用途,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:
- [0304] R^7 和 R^8 的氘富集为约15%或更多;
- [0305] R^{10} 和 R^{11} 的氘富集为约15%或更多;并且
- [0306] R^9 和 R^{12} 为氢。
- [0307] 实施方案LXIV.如实施方案XLV或XLVI所述的用途,其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

[0308]

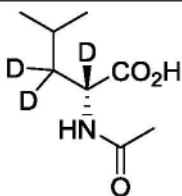
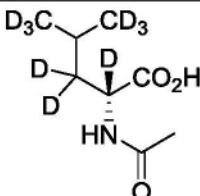
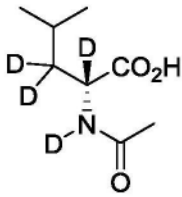
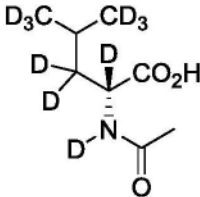
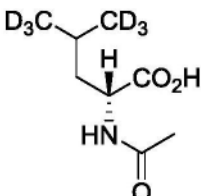
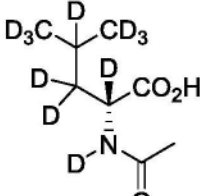
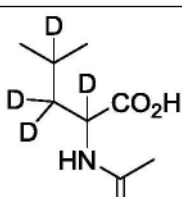
	,		,
	,		,
	,		和
	。		

[0309] 实施方案LXV. 如实施方案XLVII所述的用途, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

[0310]

	,		,
	,		,
	,		和
	。		

[0311] 实施方案LXVI. 如实施方案XLVII所述的用途, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

		,		,
		,		,
[0312]		,		和
		。		

[0313] 实施方案LXVII.一种药物组合物,其包含具有式I(参见上文)的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0314] R^1 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;

[0315] R^2 为 C_{1-6} 烷基;并且

[0316] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自由氢和氘组成的组,

[0317] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多,

[0318] 所述药物组合物用于治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展的方法中。

[0319] 实施方案LXVIII.一种药物组合物,其包含具有式I(参见上文)的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0320] R^1 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;

[0321] R^2 为 C_{1-6} 烷基;并且

[0322] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自由氢和氘组成的组,

[0323] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多,

[0324] 所述药物组合物用于在患有溶酶体病症的受试者中提供神经保护,治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展,治疗与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展,治疗或预防偏头痛及与之相关的症状,治疗或预防不宁腿综合征及与之相关的症状,治疗或预防眩晕及与之相关的症状,或者改善活动能力和/或认知功能。

[0325] 实施方案LXIX.如实施方案LXVII或LXVIII所述的药物组合物,其中所述具有式I的化合物是光学活性的。

[0326] 实施方案LXX.如实施方案LXIX所述的药物组合物,其中所述具有式I的光学活性化合物是具有式II(参见上文)的化合物。

[0327] 实施方案LXXI.如实施方案LXIX所述的药物组合物,其中所述具有式I的化合物是具有式III(参见上文)的化合物。

[0328] 实施方案LXXII.如实施方案LXIX所述的药物组合物,其中所述具有式I的化合物是具有式IV(参见上文)的化合物。

[0329] 实施方案LXXIII.如实施方案LXIX所述的药物组合物,其中所述具有式I的化合物是具有式V(参见上文)的化合物。

[0330] 实施方案LXXIV.如实施方案LXVII-LXXIII中任一项所述的药物组合物,其中R¹为氢。

[0331] 实施方案LXXV.如实施方案LXVII-LXXIV中任一项所述的药物组合物,其中:

[0332] R²为-CR^{2a}R^{2b}R^{2c};并且

[0333] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地选自自由氢和氘组成的组,

[0334] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。在另一个实施方案中,R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自为氢,即R²为甲基。

[0335] 实施方案LXXVI.如实施方案LXVII-LXXV中任一项所述的药物组合物,其中R¹³为氢。

[0336] 实施方案LXXVII.如实施方案LXVII-LXXVI中任一项所述的药物组合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任两者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0337] 实施方案LXXVIII.如实施方案LXXVII所述的药物组合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任三者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0338] 实施方案LXXIX.如实施方案LXXVIII所述的药物组合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任四者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0339] 实施方案LXXX.如实施方案LXXIX所述的药物组合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任五者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0340] 实施方案LXXXI.如实施方案LXXX所述的药物组合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任六者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0341] 实施方案LXXXII.如实施方案LXXXI所述的药物组合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任七者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0342] 实施方案LXXXIII.如实施方案LXXXII所述的药物组合物,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任八者或更多者的氘富集为约15%或更多。

[0343] 实施方案LXXXIV.如实施方案LXXVII所述的药物组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0344] R⁷的氘富集为约15%或更多;

[0345] R¹⁰的氘富集为约15%或更多;并且

[0346] R⁶、R⁸、R⁹、R¹¹和R¹²为氢。

[0347] 实施方案LXXXV.如实施方案LXXIX所述的药物组合物或其药学上可接受的盐或溶

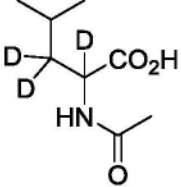
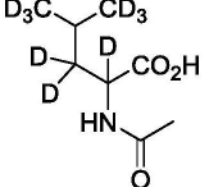
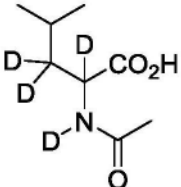
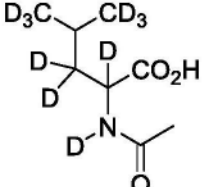
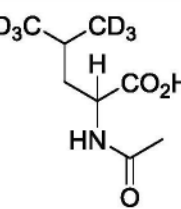
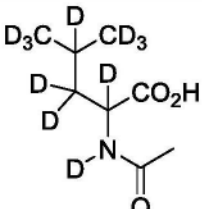
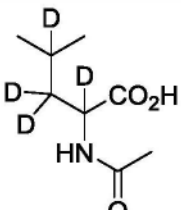
剂化物,其中:

[0348] R^7 和 R^8 的氘富集为约15%或更多;

[0349] R^{10} 和 R^{11} 的氘富集为约15%或更多;并且

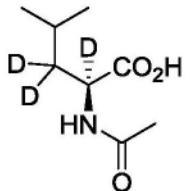
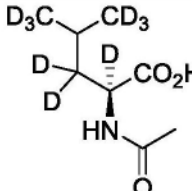
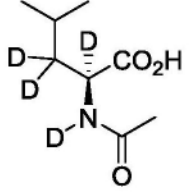
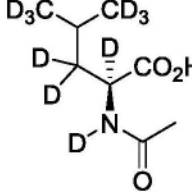
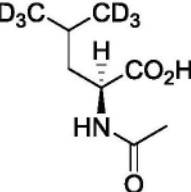
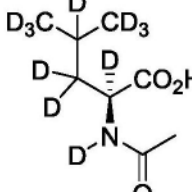
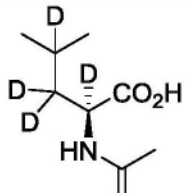
[0350] R^9 和 R^{12} 为氢。

[0351] 实施方案LXXXVI.如实施方案LXVII或LXVIII的药物组合物,其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

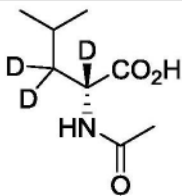
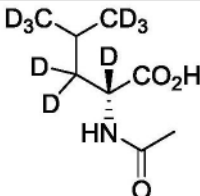
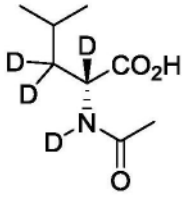
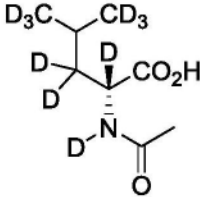
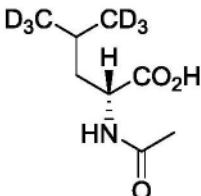
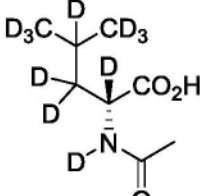
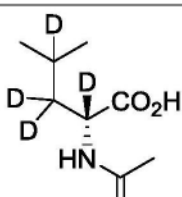
	,		,
	,		,
	,		和
	。		

[0353] 实施方案LXXXVII.如实施方案LXIX所述的药物组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

[0354]

	,		,
	,		,
	,		和
	。		

[0355] 实施方案LXXXVIII. 如实施方案LXIX所述的药物组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

		,		,
		,		,
[0356]		,		和
		。		

[0357] 实施方案LXXXIX. 一种药盒,其包含具有式I(参见上文)的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0358] R^1 选自由氢和 C_{1-6} 烷基组成的组;

[0359] R^2 为 C_{1-6} 烷基;并且

[0360] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自由氢和氘组成的组,

[0361] 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多,以及用于向受试者施用所述化合物以治疗溶酶体贮积症或延缓溶酶体贮积症的进展、或者用于在患有溶酶体病症的受试者中提供神经保护、或者治疗神经退行性疾病或延缓神经退行性疾病的进展、治疗与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病或延缓与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展、治疗或预防偏头痛及与之相关的症状、治疗或预防不宁腿综合征及与之相关的症状、治疗或预防眩晕及与之相关的症状或者改善活动能力和/或认知功能的说明书。

[0362] 实施方案XC. 如实施方案LXXXIX所述的药盒,其中所述具有式I的化合物是光学活性的。

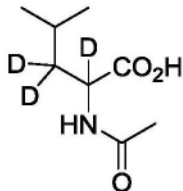
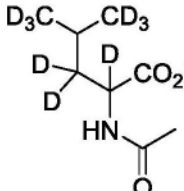
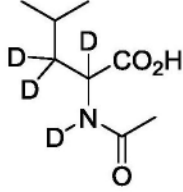
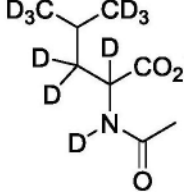
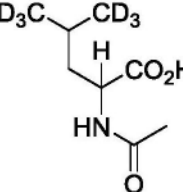
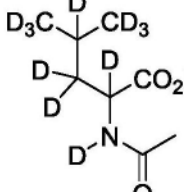
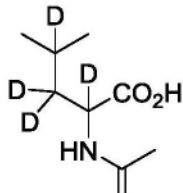
[0363] 实施方案XCI. 如实施方案XC所述的药盒,其中所述具有式I的光学活性化合物是具有式II(参见上文)的化合物。

[0364] 实施方案XCII. 如实施方案XC所述的药盒,其中所述具有式I的化合物是具有式III(参见上文)的化合物。

[0365] 实施方案XCIII. 如实施方案XC所述的药盒,其中所述具有式I的化合物是具有式IV(参见上文)的化合物。

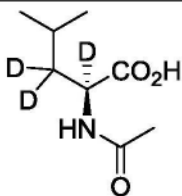
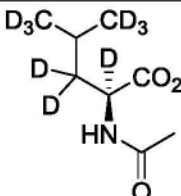
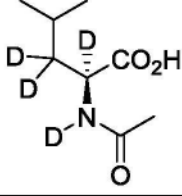
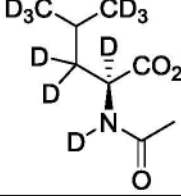
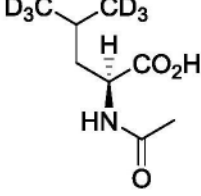
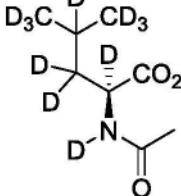
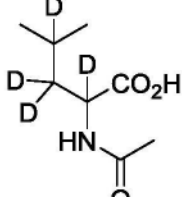
- [0366] 实施方案XCIV.如实施方案XC所述的药盒,其中所述具有式I的化合物是具有式V(参见上文)的化合物。
- [0367] 实施方案XCV.如实施方案LXXXIX-XCIV中任一项所述的药盒,其中R¹为氢。
- [0368] 实施方案XCVI.如实施方案LXXXIX-XCV中任一项所述的药盒,其中:
- [0369] R²为-CR^{2a}R^{2b}R^{2c};并且
- [0370] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}独立地选自由氢和氘组成的组,
- [0371] 其中R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}中的任一者或多者的氘富集为约15%或更多。在另一个实施方案中,R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自为氢,即R²为甲基。
- [0372] 实施方案XCVII.如实施方案LXXXIX-XCVI中任一项所述的药盒,其中R¹³为氢。
- [0373] 实施方案XCVIII如实施方案LXXXIX-XCVII中任一项所述的药盒,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任两者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0374] 实施方案XCIX.如实施方案XCVIII所述的药盒,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任三者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0375] 实施方案C.如实施方案XCIX所述的药盒,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任四者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0376] 实施方案CI.如实施方案C所述的药盒,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任五者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0377] 实施方案CII.如实施方案CI所述的药盒,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任六者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0378] 实施方案CIII.如实施方案CII所述的药盒,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任七者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0379] 实施方案CIV.如实施方案CIII所述的药盒,其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²中的任八者或更多者的氘富集为约15%或更多。
- [0380] 实施方案CV.如实施方案XCVIII所述的药盒,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:
- [0381] R⁷的氘富集为约15%或更多;
- [0382] R¹⁰的氘富集为约15%或更多;并且
- [0383] R⁶、R⁸、R⁹、R¹¹和R¹²为氢。
- [0384] 实施方案CVI.如实施方案C所述的药盒,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:
- [0385] R⁷和R⁸的氘富集为约15%或更多;
- [0386] R¹⁰和R¹¹的氘富集为约15%或更多;并且
- [0387] R⁹和R¹²为氢。
- [0388] 实施方案CVII.如实施方案LXXXIX所述的药盒,其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

[0389]

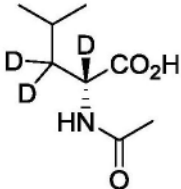
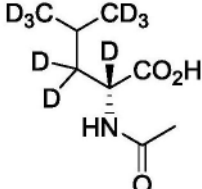
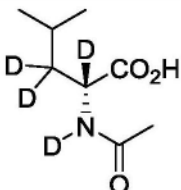
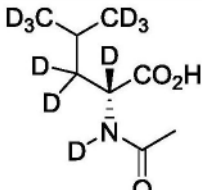
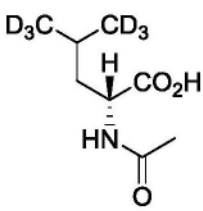
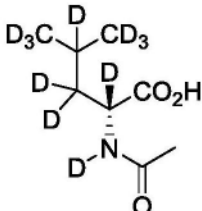
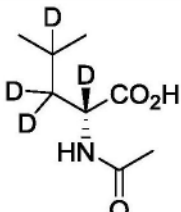
	,		,
	,		,
	,		和
	。		

[0390] 实施方案CVIII. 如实施方案XC所述的药盒, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

[0391]

	,		,
	,		,
	,		和
	。		

[0392] 实施方案CIX. 如实施方案XC所述的药盒, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中所述具有式I的化合物选自由以下组成的组:

	,		,
	,		,
	,		和
	。		

[0393] 在另一个实施方案中,本公开的化合物与可用于治疗LSD、神经退行性疾病或偏头痛、不宁腿综合征或眩晕或者可用于改善活动能力和/或认知功能的第二治疗剂组合施用。第二治疗剂不同于本公开的化合物。本公开的化合物和第二治疗剂可以同时或依次施用,以达到所需效果。另外,本公开的化合物和第二治疗剂可以由单一组合物或两种分开的组合物施用。

[0394] 第二治疗剂以提供其所需治疗效果量施用。每种第二治疗剂的有效剂量范围通常是本领域已知的,并且第二治疗剂在这种确定的范围内施用给有需要的受试者。

[0395] 本公开的化合物和第二治疗剂可以作为单种单位剂量一起施用或作为多种单位剂量分开施用,其中本公开的化合物在第二治疗剂之前施用,反之亦然。可以施用一个或多个剂量的本公开的化合物和/或一个或多个剂量的第二治疗剂。

[0396] 如本文所用,术语“受试者”可以是脊椎动物、哺乳动物或家养动物。因此,根据本公开的组合物可用于治疗任何哺乳动物,例如家畜(例如马、牛、羊或猪)、宠物(例如猫、狗、兔或豚鼠)、实验动物(例如小鼠或大鼠),或者可用于其他兽医应用。在一个实施方案中,受试者是人类。

[0397] 除非另有说明,否则本文所用的术语“治疗”是指消除、减轻或改善疾病或疾患和/或与之相关的症状。尽管不排除,但治疗疾病或疾患并不需要完全消除疾病、疾患或与之相关的症状。术语“治疗”和同义词设想了向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。治疗可以针对症状,例如,抑制症状。其可以在短期内起作用,针对中期,或者可以是长期治疗,例如在维持治疗的背景下。

[0398] 如本文所用,术语“预防”是指预防疾病或疾患和/或其伴随症状的发作或阻止受

试者患上疾病的方法。如本文所用,“预防”还包括延缓疾病和/或其伴随症状的发作并降低受试者患上疾病的风险。术语“预防”可包括“预防性治疗”,其是指在未患疾病或疾患或疾病或疾患复发、但有再患疾病或疾患或疾病或疾患复发风险或者容易再患疾病或疾患或疾病或疾患复发的受试者中降低再患疾病或疾患或之前控制的疾病或疾患复发的可能性。

[0400] 如本文所用,术语“治疗有效量”或“有效剂量”是指本公开的化合物在通过本公开的方法施用时足以向有需要的受试者递送用于治疗感兴趣的疾患或疾病的化合物并在受试者中产生所需效果的量。在LSD或神经退行性疾病的情况下,治疗有效量的本公开的化合物可例如延缓LSD的症状或与LSD相关的标志出现的时间或者延缓神经退行性疾病的症状出现的时间。

[0401] 如本文所用,术语“溶酶体贮积症”或“LSD”是指涉及次级内体/溶酶体系统的功能障碍或破坏的任何病症。LSD可涉及内体/溶酶体系统的体积和/或pH值增加。LSD还可涉及脂质或非脂质的储存增加。

[0402] LSD可能是原发性溶酶体水解酶缺陷、溶酶体酶的翻译后加工缺陷、溶酶体酶的转运缺陷、溶酶体酶保护缺陷、可溶性非酶溶酶体蛋白缺陷、跨膜(非酶)蛋白质缺陷或未分类的缺陷。

[0403] 原发性溶酶体水解酶缺陷包括但不限于戈谢病(葡萄糖神经酰胺酶缺陷)、GM1神经节苷脂沉积症(GM1- β -半乳糖苷酶缺陷)、家族黑蒙性白痴病(β -氨基己糖苷酶A缺陷)、山德霍夫病(β -氨基己糖苷酶A+B缺陷)、法布里病(α -半乳糖苷酶A缺陷)、克拉伯病(β -半乳糖基神经酰胺酶缺陷)、A型和B型尼曼匹克病(鞘磷脂酶缺陷)、异染性脑白质营养不良(芳基硫酸酯酶A缺陷)、MPS IH(贺勒(Hurler)综合征; α -艾杜糖醛酸酶缺陷)、MPS IS(施艾(Scheie)综合征; α -艾杜糖醛酸酶缺陷)、MPS IH-S(贺勒-施艾综合征; α -艾杜糖醛酸酶缺陷)、MPS II(亨特(Hunter)综合征;艾杜糖醛酸硫酸酯酶缺陷)、MPS IIIA(圣菲利波(Sanfilippo)A综合征;乙酰肝素磺酰胺酶缺陷)、MPS IIIB(圣菲利波B综合征;乙酰 α -氨基葡萄糖苷酶缺陷)、MPS IIIC(圣菲利波C综合征;乙酰CoA: α -氨基葡萄糖苷N-乙酰转移酶缺陷)、MPS IIID(圣菲利波D综合征;N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸酯酶缺陷)、MPS IV A(莫奎欧(Morquio)A病;乙酰半乳糖胺-6-硫酸酯酶缺陷)、MPS IVB(莫奎欧B病; β -半乳糖苷酶缺陷)、MPS V(重新命名为MPS IS)、MPS VI(马洛特拉米(Maroteaux Lamy)综合征;乙酰半乳糖胺-4-硫酸酯酶(芳基硫酸酯酶B)缺陷)、MPS VII(斯莱(Sly)综合征; β -葡萄糖醛酸酶缺陷)、MPS IX(透明质酸酶缺陷)、沃尔曼病(WD;酸性脂肪酶缺陷)、法伯病(酸性神经酰胺酶缺陷)、胆固醇酯沉积病(酸性脂肪酶缺陷)、庞贝病(II型; α 1,4-葡萄糖苷酶缺陷)、天冬酰胺葡萄糖胺尿症(糖基天冬酰胺酶缺陷)、岩藻糖苷贮积症(α -岩藻糖苷酶缺陷)、 α -甘露糖苷贮积症(α -甘露糖苷酶缺陷)、 β -甘露糖苷贮积症(β -甘露糖苷酶缺陷)、辛德勒病(N-乙酰半乳糖胺酶缺陷)、唾液酸沉积症(α -神经氨酸酶缺陷)、婴儿神经元蜡样脂褐质沉积症(CLN1;棕榈酰蛋白硫酯酶缺陷)、晚期婴儿神经元蜡样脂褐质沉积症(CLN2;羧肽酶缺陷)、早期婴儿GM1神经节苷脂沉积症、晚期婴儿GM1神经节苷脂沉积症、成人婴儿GM1神经节苷脂沉积症、1型戈谢病(非神经元病变)、2/3型戈谢病(神经元病变)、ML1(MLI;唾液酸沉积症、 α -N-乙酰神经氨酸酶(唾液酸酶)缺乏症)、ML2(MLII、I细胞病;N-乙酰氨基葡萄糖磷酰基转移酶缺陷)、ML3(MLIII、假性贺勒多营养障碍;N-乙酰氨基葡萄糖磷酰基转移酶缺陷)、ML4(MLIV,粘脂蛋白1缺乏症)、4型神经元蜡样脂褐质沉积症(CLN4;库夫斯病;成人NCL;棕榈酰

蛋白硫酸酯酶-1缺乏症(A型);组织蛋白酶F缺乏症(B型)、8型神经元蜡样脂褐质沉积症-北方癫痫型(CLN8)、8型神经元蜡样脂褐质沉积症-土耳其晚期婴儿型(CLN8)、9型神经元蜡样脂褐质沉积症-德国/塞尔维亚晚期婴儿型(CLN9)、10型神经元蜡样脂褐质沉积症(CLN10;先天性组织蛋白酶D缺乏症)、致密成骨不全症(组织蛋白酶K缺陷)、婴儿型庞贝病、晚发型庞贝病和胆固醇酯沉积病。

[0404] 溶酶体酶的翻译后加工缺陷包括但不限于粘硫酸盐沉积症(MSD;多发性硫脂酶缺陷)。

[0405] 溶酶体酶的转运缺陷包括但不限于II型粘脂贮积症(I-细胞病;N-乙酰氨基葡萄糖磷酰基转移酶缺陷)、IDA型粘脂贮积症(假性贺勒多营养障碍;N-乙酰氨基葡萄糖磷酰基转移酶缺陷)和IIIC型粘脂贮积症。

[0406] 溶酶体酶保护缺陷包括但不限于半乳糖唾液酸贮积症(保护蛋白组织蛋白酶A(PPCA)缺陷)、 β -半乳糖苷酶缺陷和神经氨酸酶缺陷。可溶性非酶溶酶体蛋白缺陷包括但不限于GM2激活蛋白缺乏症(变体AB)、鞘脂激活蛋白(SAP)缺乏症和神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)(CLN5)。

[0407] 跨膜(非酶)蛋白质缺陷包括但不限于达农病(Danon disease)(溶酶体相关的膜蛋白2(LAMP2)缺陷)、NPC(NPC1和/或NPC2缺陷)、胱氨酸病(胱氨酸转运蛋白缺陷)、婴儿游离唾液酸贮积病(ISSD;唾液酸转运蛋白缺陷)、唾液酸贮积病(游离唾液酸贮积;唾液酸转运蛋白缺陷)、幼年神经元蜡样脂褐质沉积症(CLN3、贝敦病(Batten))、神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)(CLN6和CLN8)和IV型粘脂贮积症(粘脂蛋白缺陷)。

[0408] 未分类的缺陷包括但不限于神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)(CLN4和CLN7)。

[0409] 待通过本公开的化合物、组合物和方法治疗、延缓或改善的LSD是以下各项中的任一种:NPC(NPC1和/或NPC2缺陷,原发性或继发性)、史密斯-莱姆利-奥皮茨(Smith-Lemli-Opitz)综合征(SLOS)、先天性胆固醇合成错误、丹吉尔病(Tangier disease)、佩梅病(Pelizaeus-Merzbacher disease)、神经元蜡样脂褐质沉积症、原发性糖鞘脂沉积症(即戈谢病、法布里病、GM1、GM2神经节苷脂沉积症、克拉伯病和异染性脑白质营养不良(MLD))、法伯病和多发性硫脂酶缺乏症。

[0410] 在一些实施方案中,显著牵连中枢神经系统(CNS)的LSD(诸如如NPC、家族黑蒙性白痴病、山德霍夫病、GM1神经节苷脂沉积症或法布里病)通过本公开的化合物以及本文所述的组合物和方法治疗或延缓。

[0411] 尼曼匹克病是一组异质的常染色体隐性LSD。常见的细胞特征包括单核吞噬细胞和薄壁组织中鞘磷脂(SM)贮积异常,以及(肝)脾肿大。在三个主要亚组(A-C)中,NPC(以前被归类为NPC和NPD,现在被认为是一种单一疾病)被归类为一种致命的神经内脏LSD,其由未酯化的胆固醇在次级内体/溶酶体区室中发生异常细胞内胆固醇转运诱导的积累所引起。

[0412] 在CNS外,NPC的细胞特征包括未酯化的胆固醇和其他脂质(例如GSL)在次级内体/溶酶体区室中发生异常积累。相反,CNS中的胆固醇没有净升高(尽管其分布确实发生了变化),但GSL的水平却很高。进行性神经退行性变的特征尤其在于小脑中GABA能浦肯野神经元的连续退行性变,这与小脑共济失调的发作和进展以及在NPC过程中所见的神经功能病症的其他方面同时发生。遗传研究表明,NPC疾病是由Npc1或Npc2基因突变引起的。这两个

基因之间的精确机制联系仍然未知,这些蛋白质的功能作用仍然是个谜。NPC1编码次级内体/溶酶体的限制膜的多膜跨越蛋白,而NPC2是溶酶体的可溶性胆固醇结合蛋白。当NPC1失活时,鞘氨醇是第一个被储存的脂质,这表明NPC1在鞘氨醇从溶酶体转运中发挥作用,在溶酶体中鞘氨醇通常作为鞘脂分解代谢的一部分产生。升高的鞘氨醇继而引起钙进入酸性储存的缺陷,从而导致从该区室释放的钙大大减少。这会阻止次级内体-溶酶体融合(这是一个钙依赖性过程),并导致脂质(胆固醇、鞘磷脂和鞘糖脂)(它们是通过次级内吞途径运输的货物)发生继发积累。

[0413] 抑制NPC1功能的其他继发后果包括产生内吞作用缺陷和无法清除自噬泡。已经表明,NPC1/NPC2细胞途径是致病性分枝杆菌的目标,以有利于它们在次级内体中的存活。在一个实施方案中,尼曼匹克病是A、B、C1或C2型尼曼匹克病。

[0414] 家族黑蒙性白痴病是一种致命的脂类代谢遗传病症,由于缺乏 β -氨基己糖苷酶的A(酸性)同工酶,其特征尤其出现在CNS组织中。编码 β -氨基己糖苷酶的 α 亚基的HEXA基因发生突变会导致A同工酶缺乏。家族黑蒙性白痴病是一组病症(即GM2神经节苷脂沉积症,以GM2神经节苷脂降解缺陷为特征)的原型。GM2神经节苷脂(单唾液酸化神经节苷脂2)在胎儿时期就开始在神经元中积累。在一个实施方案中,家族黑蒙性白痴病是家族黑蒙性白痴AB变体。

[0415] 山德霍夫病是由 β -氨基己糖苷酶的A和B(碱性)同工酶缺乏引起的。HEXB基因(编码 β -氨基己糖苷酶的 β 亚基)的突变会导致B同工酶缺乏。

[0416] GM1神经节苷脂沉积症是由 β -半乳糖苷酶缺乏(这导致GM1神经节苷脂(单唾液酸化神经节苷脂1)在溶酶体中贮积)引起的。

[0417] 法布里病是由 α -半乳糖苷酶缺乏(这导致神经酰胺三己糖苷在溶酶体中贮积)引起的。

[0418] 如本文所用,术语“神经退行性疾病”是指影响神经元并涉及神经元结构的进行性丧失、神经元功能的进行性丧失或神经元细胞的进行性死亡的任何病症。

[0419] 神经退行性疾病包括但不限于酒精中毒、亚历山大病(Alexander's disease)、阿尔珀病(Alper's disease)、阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、共济失调性毛细血管扩张症、神经元蜡样脂褐质沉积症、贝敦病、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病(Canavan disease)、大脑性麻痹、科克因(Cockayne)综合征、皮质基底节变性、克罗伊茨费尔特-雅各布病(Creutzfeldt-Jakob disease)、额颞叶变性、戈谢病、亨廷顿病、HIV相关的痴呆、肯尼迪病(Kennedy's disease)、克拉伯病、路易体痴呆、溶酶体贮积症、神经疏螺旋体病、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)、多系统萎缩症、多发性硬化症、多发性硫酸酯酶缺乏症、粘脂贮积症、发作性嗜睡病、C型尼曼匹克病、尼曼匹克病、帕金森病、下肢帕金森综合征、佩梅病、匹克病、庞贝病、原发性侧索硬化症、朊病毒病、进行性核上性麻痹、雷弗素姆病(Refsum's disease)、山德霍夫病、谢耳德病(Schilder's disease)、恶性贫血继发性脊髓亚急性联合变性、施-福-舍-巴藤病(Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Bastten)、小脑共济失调、脊髓小脑共济失调、脊髓性肌萎缩症、斯-里-奥病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、脊髓痨、家族黑蒙性白痴病、齿状核红核苍白球路易体萎缩症、发作性共济失调(EA)1、发作性共济失调(EA)2、发作性共济失调(EA)3、发作性共济失调(EA)4、发作性共济失调(EA)5、发作性共济失调(EA)6、发作性共济失调(EA)7、沙勒沃伊-萨格奈(Charlevoix-

Saguenay) 常染色体隐性遗传痉挛性共济失调 (ARSACS)、1型常染色体隐性小脑共济失调 (博斯 (Beauce) 隐性共济失调 (RAB))、2型常染色体隐性小脑共济失调 (脊髓小脑共济失调常染色体隐性9, SCAR9)、1型伴眼球运动不能共济失调 (AOA1)、2型伴眼球运动不能共济失调 (AOA2)、伴维生素E缺乏共济失调 (AVED)、弗里德里希 (Freidreich) 共济失调 (FRDA)、线粒体隐性共济失调综合征 (MIRAS)、肌阵挛性癫痫肌病感觉性共济失调 (MEMSA)、感觉性共济失调神经病构音障碍眼肌麻痹 (SANDO)、伴辅酶Q10缺乏共济失调、线粒体肌病、脑病、乳酸中毒、中风综合征 (MELAS)、伴破碎样红纤维肌阵挛性癫痫 (MERRF)、神经源性肌无力、共济失调和色素性视网膜炎 (NARP)、卡恩斯-赛尔病 (Kearns-Sayre) (KSS)、脆性X震颤/共济失调综合征 (FXTAS)、艺术 (Arts) 综合征、Christianson型X连锁综合征智力低下、X连锁铁粒幼细胞性贫血、特发性迟发性小脑共济失调、不明原因的偶发性成人期发病共济失调 (SAOA)、传染性貂脑病、慢性消耗性疾病、猫海绵状脑病、外来偶蹄类脑病、库鲁病 (Kuru)、变异型克罗伊茨费尔特-雅各布病、格-斯-施 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker) 综合征、致命性家族性失眠症、具有近端优势的遗传性运动和感觉神经病、摆动刺猬综合征 (WHS)、进行性肌肉萎缩 (杜-阿 (Duchenne-Aran) 肌肉萎缩)、进行性延髓麻痹、假性延髓麻痹、HIV相关的神经认知障碍 (HAND)、帕金森症和痒病。

[0420] 在一个实施方案中, 脊髓小脑共济失调是婴儿型脊髓小脑共济失调、脊髓小脑共济失调 (SCA) 1、脊髓小脑共济失调 (SCA) 2、脊髓小脑共济失调 (SCA) 3 (马查多-约瑟夫病)、脊髓小脑共济失调 (SCA) 4、脊髓小脑共济失调 (SCA) 5 (林肯 (Lincoln) 共济失调)、脊髓小脑共济失调 (SCA) 6、脊髓小脑共济失调 (SCA) 7、脊髓小脑共济失调 (SCA) 8、脊髓小脑共济失调 (SCA) 10、脊髓小脑共济失调 (SCA) 11、脊髓小脑共济失调 (SCA) 12、脊髓小脑共济失调 (SCA) 13、脊髓小脑共济失调 (SCA) 14、脊髓小脑共济失调 (SCA) 15/16、脊髓小脑共济失调 (SCA) 17、脊髓小脑共济失调 (SCA) 18 (伴共济失调感觉/运动神经病)、脊髓性共济失调 (SCA) 19/22、脊髓小脑共济失调 (SCA) 20、脊髓小脑共济失调 (SCA) 21、脊髓小脑共济失调 (SCA) 23、脊髓小脑5共济失调 (SCA) 24、脊髓小脑共济失调 (SCA) 25、脊髓小脑共济失调 (SCA) 26、脊髓小脑共济失调 (SCA) 27、脊髓小脑共济失调 (SCA) 28 (4型脊髓小脑共济失调常染色体隐性 (SCAR4); 伴囊状侵犯脊髓小脑共济失调)、脊髓小脑共济失调 (SCA) 29、脊髓小脑共济失调 (SCA) 30、脊髓小脑共济失调 (SCA) 31、脊髓小脑共济失调 (SCA) 32、脊髓小脑共济失调 (SCA) 35、脊髓小脑共济失调 (SCA) 36、X连锁脊髓小脑共济失调1、X连锁脊髓小脑共济失调2、X连锁脊髓小脑共济失调3、X连锁脊髓小脑共济失调4或X连锁脊髓小脑共济失调5。

[0421] 在一个实施方案中, 神经退行性疾病是小脑共济失调。在一个实施方案中, 神经退行性疾病是尼曼匹克病。在一个实施方案中, 神经退行性疾病是帕金森症。在一种实施方案中, 神经退行性疾病是神经元病变戈谢病。在一个实施方案中, 神经退行性疾病是山德霍夫病。在一个实施方案中, 神经退行性疾病是路易斯-巴尔 (Louis-Barr) 综合征。在一个实施方案中, 神经退行性疾病是阿尔茨海默病。在一个实施方案中, 神经退行性疾病是帕金森病。在一个实施方案中, 神经退行性疾病是多系统萎缩。在一个实施方案中, 神经退行性疾病是额颞叶痴呆。在一个实施方案中, 神经退行性疾病是下肢帕金森综合征。

[0422] 帕金森病 (PD) 的主要症状是僵硬、震颤和动作缓慢。这些症状在其他疾病中也很普遍。这些疾病以及PD本身都在涵盖性术语帕金森症的范围之内。PD可以被称为原发性帕金森症。帕金森症的其他实例包括: 多系统萎缩症、进行性核上性麻痹、正常压力性脑积水和

血管性或动脉硬化性帕金森症。那些可以被归类为帕金森症但不是PD的疾病也可以被称为“帕金森叠加综合征 (Parkinson-Plus Syndrome)”。与PD患者不同,患有帕金森叠加综合征的个体对LDopa没有反应。如本文所用,术语“帕金森症”可指运动综合征,其主要症状是静止时震颤、僵硬、动作缓慢和姿势不稳定。帕金森综合征根据其起源可以被分为四种亚型:原发性或特发性、继发性或获得性、遗传性帕金森症和帕金森叠加综合征或多系统退行性变。

[0423] 在一个实施方案中,帕金森症是帕金森叠加综合征或多系统退行性变。在一个实施方案中,帕金森症是血管性帕金森症(动脉硬化性帕金森症;下肢帕金森症)、伴比较帕金森症多系统萎缩症(MSA-P)、伴小脑特征多系统萎缩症(MSA-C;偶发性橄榄体脑桥小脑萎缩症(OPCA))、夏伊-德尔格(Shy-Drager)综合征、进行性核上性麻痹(斯-里-奥病综合征)、路易体痴呆、匹克病或额颞叶痴呆以及与17号染色体相关的帕金森症。

[0424] 如本文所用,短语“延缓LSD的进展”等意指延缓LSD的症状或与LSD相关的标志在受试者中的发作,即增加它们出现的时间(与通常观察到的相比)。其可包括显著减缓、预防或甚至完全预防疾病或与疾病相关的一种或多种症状和/或并发症的发作。

[0425] 短语“延缓神经退行性疾病的进展”或“延缓与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的进展”是指延缓神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的症状或者与神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病相关的标志的发作,即增加它们出现的时间(与通常观察到的相比)。其可包括显著减缓、预防或甚至完全预防疾病或与疾病相关的一种或多种症状和/或并发症的发作。

[0426] 因此,延缓进展包括但不限于延缓或预防由例如LSD、神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病引起或与之相关的症状和/或并发症。当预防性提供时,通常在LSD、神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的症状发作之前提供乙酰基-亮氨酸。这种预防性施用通常是为了延缓或预防LSD、神经退行性疾病或与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的症状的发作。

[0427] LSD的“症状”包括与LSD相关的任何临床或实验室表现,并且不限于受试者可以感觉到或观察到的。本文所述的症状包括神经症状。神经症状的实例包括共济失调、肌张力病症、垂直和水平核上扫视/凝视麻痹和痴呆。还包括精神病症状,诸如抑郁症或精神病。大多数LSD可以基于受试者病史、临床发现、生化标志物和基因检测进行诊断。

[0428] 任选地与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病的“症状”包括与神经退行性疾病相关的任何临床或实验室表现,并且不限于受试者可以感觉到或观察到的。本文所述的症状包括神经症状。

[0429] 当出现LSD症状或与LSD相关的标志或者出现神经退行性疾病症状的时间比通常观察到患有LSD或神经退行性疾病的受试者的时间长至少5%时,可以说进展被延缓。在一些实施方案中,观察到时间增加至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少观察到至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。

[0430] 可以使用以下一项或多种来评估疾病治疗或进展:共济失调评估和评定量表(SARA)、脊髓小脑共济失调功能指数(SCAFI)、改良残疾评定量表(mDRS)、EuroQol 5Q-5D-5L(EQ-5D-5L)、视觉模拟量表(VAS)、魏氏成人智力量表修订版(WAIS-R)、魏氏儿童智力量表第IV版(WISC-IV)或蒙特利尔认知评估(MoCA)。对于某些LSD,诸如NPC,在过去的几十年

中已经开发并验证了特定的评分,例如修改后的6域NP-C残疾量表(mDRS评分)。就这一点而言,这些测试中的某些评分是有症状的LSD或神经退行性受试者的特征。因此,“延缓LSD的进展”或“延缓神经退行性疾病的进展”可以意指增加受试者达到SARA、SCAFI、mDRS、EQ-5D-5L、VAS、WAIS-R、WISC-IV和/或MoCA评分或其他相关测试(其为有症状的LSD受试者或神经退行性受试者的特征)所需的时间(与通常观察到的相比)。

[0431] “治疗神经退行性疾病”、“治疗与溶酶体贮积缺陷相关的神经退行性疾病”或“治疗LSD”可等同于改善SARA、SCAFI、mDRS、EQ-5D-5L、VAS、WAIS-R、WISC-IV和/或MoCA评分,或适合表征神经退行性疾病或LSD受试者的另一种测试的结果。在一些实施方案中,治疗将诸如评分从有症状受试者的值特征改善为无症状受试者的值特征。

[0432] LSD或神经退行性疾病进展的任何变化(例如,随时间推移或通过治疗)可以通过在两个或多个时间点使用一种或多种如本文进一步讨论的完善测试并比较结果来监测。

[0433] 因此,为了评估整体神经状态,可以应用mDRS(一种四域量表(行走、操作、语言和吞咽))。小脑功能可以使用以下来评估:SARA(一种八项临床评定量表(步态、站姿、坐姿、言语、精细运动功能和反射运动;范围0-40,其中0是最好的神经状态,40是最差的))和SCAFI(包括8分钟行走时间(8MW;通过让受试者不转弯尽可能快地从一条线走到另一条线两次来执行))、9-孔-钉-测试(9HPT)和10秒内的“PATA”重复次数。主观损伤和生活质量可以使用EQ-5D-5L问卷和VAS进行评估。为了评估眼部运动功能,可以使用3维视频眼图(EyeSeeCam)来测量扫视的峰值速度、平滑追踪的增益、凝视诱发性眼球震颤的峰值慢相速度(凝视保持功能)、视动性眼球震颤的峰值慢相速度和水平前庭眼反射的增益。为了评估认知状态,可以使用WAIS-R或WISC-IV和MoCA,它们评估不同认知领域,包括注意力和集中力、执行功能、记忆、语言、视觉构建技能、概念思维、计算和定向,最高30分,截止评分为26。技术人员将知道如何进行此类测试。

[0434] 如本文所用,术语“治疗偏头痛”是指降低偏头痛或一种或多种与之相关的症状的频率、减轻或消除偏头痛或一种或多种与之相关的症状。

[0435] 如本文所用,术语“预防偏头痛”是指预防偏头痛或一种或多种与之相关的症状。可预防性地使用本公开的化合物。

[0436] 如本文所用,术语“减轻”意指使偏头痛或一种或多种与之相关的症状没有不进行治疗时那么严重或那么强烈。

[0437] 如本文所用,术语“降低偏头痛的频率”意指在特定时间范围内相对于不进行治疗时偏头痛或一种或多种与之相关的症状的发生减少它们的发生。

[0438] 在一个实施方案中,本公开的化合物可降低选自以下的一种或多种偏头痛症状的频率、减轻或消除这些症状:头痛、疲倦、先兆、恶心、呕吐、对光敏感、对声音敏感、对气味敏感、出汗、集中力差、感觉热或冷、腹痛和腹泻。

[0439] 如本文所用,与偏头痛相关的症状包括与偏头痛相关的任何临床或实验室表现,并且不限于受试者可以感觉到或观察到的。

[0440] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或更优选地预防先兆(例如视觉先兆)的本公开的化合物。

[0441] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防与先兆相关的偏头痛(例如,“典型偏头痛”)的本公开的化合物。

[0442] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防与先兆无关的偏头痛(例如,“普通偏头痛”)的本公开的化合物。

[0443] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防与偏头痛相关的先兆的本公开的化合物。

[0444] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防与偏头痛无关的先兆的本公开的化合物。

[0445] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防偏瘫偏头痛的本公开的化合物。对于该实施方案,偏头痛通常包括伴有运动无力的头痛和先兆。

[0446] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防偶发性偏瘫偏头痛的本公开的化合物。

[0447] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防前庭偏头痛的本公开的化合物。前庭偏头痛可以根据Barany协会国际分类委员会制定的诊断标准进行定义,其通常具有以下特征:

[0448] A. 中度或重度前庭症状(由Barany协会前庭症状分类定义)至少发作5次,每次持续5分钟至72小时;

[0449] B. 根据国际头痛病症分类(ICHD),当前或既往有先兆或无先兆偏头痛病史;

[0450] C. 至少50%的前庭发作具有以下一种或多种偏头痛特征:

[0451] 1. 头痛具有以下至少两种特征:一侧位置、搏动性、中度或重度疼痛强度、日常身体活动使其加重;

[0452] 2. 畏光、畏声;

[0453] 3. 视觉先兆;

[0454] D. 不能通过另一前庭或ICHD诊断更好地解释。

[0455] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防基底动脉型偏头痛的本公开的化合物。对于该实施方案,偏头痛通常包括伴有一种或多种以下症状的头痛和先兆:说话困难、天旋地转、耳鸣和其他脑干相关症状。

[0456] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防视网膜偏头痛的本公开的化合物。对于该实施方案,视网膜偏头痛通常包括伴有视觉障碍或短暂失明的头痛。

[0457] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防慢性偏头痛的本公开的化合物。如本文所用,术语“慢性偏头痛”是指在不进行药物治疗(如国际头痛协会定义)的情况下受试者在三个月时间内每个月超过十五天患有头痛,其中超过八天是偏头痛。

[0458] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防发作性偏头痛的本公开的化合物。如本文所用,“发作性偏头痛”是指在不进行药物治疗(如国际头痛协会定义)的情况下受试者在三个月时间内每个月少于十五天患有头痛。

[0459] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防急性偏头痛的本公开的化合物。

[0460] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防一种或多种与偏头痛相关的前驱症状的本公开的化合物。优选地,前驱症状选自以下中的一种或多种:情绪改变、易怒、抑郁或欣快、疲劳、对某些食物的渴望、肌肉僵硬(尤其是颈部)、便秘、腹泻以及对气味和噪音敏感。

[0461] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防与偏头痛相关的疼痛的本公开的化合物。

[0462] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗或预防一种或多种与偏头痛相关的后驱症状的本公开的化合物。优选地,后驱症状选自以下中的一种或多种:偏头痛所处区域疼痛、思维受损、疲倦、头痛、认知困难、胃肠道症状、情绪变化和虚弱。

[0463] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种减少、减轻或消除偏头痛的本公开的化合物。

[0464] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种减轻或消除先兆的本公开的化合物。

[0465] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种降低选自以下的一种或多种症状的频率、减轻或消除这些症状的本公开的化合物:视觉问题或视觉障碍、麻木或刺痛、头晕、平衡问题、运动问题、言语困难和意识丧失。

[0466] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种预防先兆发生的本公开的化合物,例如通过预防一种或多种上述症状发生。

[0467] 在一个实施方案中,本公开提供了一种用于改善受试者的认知功能、活动能力或认知功能和活动能力的方法中的本公开的化合物。

[0468] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于改善受试者的认知功能的方法中的本公开的化合物。

[0469] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于改善受试者的活动能力的方法中的本公开的化合物。

[0470] 在另一个实施方案中,受试者是老年受试者。

[0471] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于改善老年受试者的活动能力和/或认知功能的方法中的本公开的化合物。

[0472] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种改善老年受试者的活动能力和/或认知功能的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0473] 在另一个实施方案中,认知功能是选自由以下组成的组的一种或多种:感知、记忆、意象创造、意识、推理、思维和判断能力。

[0474] 根据本公开,本公开的化合物可用于治疗与年龄相关的认知功能和/或活动能力降低。

[0475] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗不宁腿综合征的本公开的化合物。

[0476] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗眩晕的本公开的化合物。

[0477] “活动能力”是指受试者移动的能力。可使用一项或多项简单测试来评估老年人的活动能力。例如,“起身行走”测试是一种能够测量活动能力的简单测试。在该测试中,分析了从坐到站并步行到目标点的速度。

[0478] 例如,测试可从受试者坐在椅子上开始。在秒钟开始时,受试者应在未受帮助的情况下起身并步行到目标点。目标点可距离2-10m远,任选地距离4-6m远。秒钟应在受试者到达目标点时停止。活动能力的任何变化(例如,随时间推移或通过治疗)可以通过在两个或更多个时间点使用“起身行走”测试并比较结果来监测。其他适用于测量活动能力的测试包括用于老年人活动能力量表(EMS)(一种20分经过验证的评估工具,用于评估体弱的老年受

试者,考虑了运动、平衡和关键位置变化)中的那些测试。

[0479] 如本文所指,短语“改善活动能力”意指受试者移动能力发生积极变化。可以在两个或更多个时机使用任何上述测试来测量积极变化,例如,第一时机测量基线活动能力,第二时机测量一段时间后(其中可能已经施用治疗)的活动能力。受试者由于稳定性改善(例如通过治疗)越有信心,他或她完成测试的速度就越快。当在相关测试中在两个时间点之间观察到表现提高至少约5%时,可以说活动能力得到改善。例如,在相关测试中在两个时间点之间观察到表现提高至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%。此外,例如,在相关测试中在两个时间点之间观察到表现提高至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。两个时间点可相隔一周、相隔两周、相隔三周、相隔四周、相隔两个月、相隔三个月、相隔四个月、相隔五个月或甚至相隔六个月。治疗可在干预期间施用。因此,例如,“改善活动能力”可以意味着受试者将表现出相对于基线测量至少约5%的速度增加,如使用如本文定义的“起身行走”测试所测量的。例如,受试者可在该测试中表现出至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%的速度增加。此外,例如,受试者可在该测试中表现出至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%的速度增加。

[0480] 在一个实施方案中,受试者患有与衰老相关的运动障碍。

[0481] 如本文所用,术语“与衰老相关的运动障碍”是指作为衰老过程的直接后果的运动损伤;这与不是衰老过程的直接后果的运动损伤形成对比。患有与衰老相关的运动障碍的受试者和患有不是衰老过程的直接后果的运动损伤的受试者(例如患有共济失调的受试者)之间的临床表现可能不同。共济失调可表现为受试者在行走时颠簸,而与衰老相关的运动障碍可表现为跌倒倾向增加。因此,例如,小脑共济失调不是与衰老相关的运动障碍。

[0482] 除了上面公开的移动性评估之外,还可例如使用平衡评估和/或通过监测受试者经历的跌倒次数和/或使用“起身行走”测试来测试患有与衰老相关的运动障碍的受试者的运动能力。

[0483] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于改善受试者平衡的本公开的化合物,其中受试者具有与衰老相关的平衡受损。根据本公开,与衰老相关的平衡受损不是眩晕。

[0484] 根据本公开,受试者可例如没有良性阵发性位置性眩晕(BPPV);前庭神经炎;与美尼尔氏病、瓦伦伯格氏综合征、小脑缺血、外淋巴瘘或听神经瘤有关的眩晕;或外伤性或毒性来源的复发性眩晕。

[0485] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗与衰老相关的平衡障碍的本公开的化合物。

[0486] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于增加受试者例如在站立和/或行走时的稳定性的本公开的化合物,其中受试者具有与衰老相关的降低的稳定性。

[0487] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于减少受试者在行走时的不稳定性的本公开的化合物,其中受试者具有与衰老相关的增加的不稳定性。

[0488] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗步态受损的受试者的本公开的化合物,其中步态受损与衰老相关。受试者可患有老年步态障碍。

[0489] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于增加受试者的步态速度和/或节奏的本公开的化合物,其中受试者具有与衰老相关的步态速度和/或节奏受损。

[0490] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于治疗具有跌倒倾向的受试者的本公开内容的化合物,其中跌倒倾向与衰老相关。

[0491] “认知功能”可以意指任何涉及符号运算的心理过程,例如感知、记忆、意象创造、意识、推理、思维和判断能力。认知功能的测量包括被设计为测量以下的评估工具,例如:(a) 一般智力,(b) 非言语智力,(c) 成绩,(d) 注意力/执行功能,(e) 记忆和学习,(f) 视觉-运动和运动功能以及(g) 语言。此类评估工具在本领域中是众所周知的,并且包括例如魏氏成人智力量表和伍德科克-约翰逊III认知能力测试(均用于评估一般智力)、瑞文渐进式矩阵(用于评估非言语智力)、广泛成就测试和伍德科克-约翰逊III成绩测试(用于评估学业成绩)、康纳斯连续表现测试II(用于评估注意力/执行功能)、广泛记忆和学习评估(用于评估记忆和学习)、本德尔视觉动作完形测试、霍尔斯泰德-瑞坦握力测试、霍尔斯泰德-瑞坦手指轻敲测试和Lafayette凹槽钉板任务(均用于评估视觉运动和运动功能)和皮博迪图片词汇测试(用于评估语言)。

[0492] 也可使用反应速度和/或警觉性测试(诸如精神运动警戒任务(例如,如实施例中所公开的))来评估认知功能。该测试评估包括精细运动技能在内的组成部分;精神运动速度;注意力分散;警觉性不稳定;以及疲劳引起的冲动。

[0493] 例如,心理运动警戒任务(PVT)是一项持续注意的反应计时任务,用于测量受试者对视觉刺激的反应速度。受试者监视屏幕并在出现视觉刺激时尽可能快地按压屏幕。然后视觉刺激将消失并重新出现(以不规则的时间间隔),例如在测试过程中重新出现10次,每次重新出现时受试者都尽可能快地触摸屏幕。测试表现是根据例如10次反应时间的平均值量化的。认知功能的任何变化(例如,随时间推移或通过治疗)可以通过在两个或更多时间点使用这些完善测试中的一种或多种并比较结果来监测。

[0494] 如本文所指,短语“改善认知功能”意指受试者执行符号运算(例如感知、记忆、创造心理意象、思路清晰、有意识、推理、思考或判断)的能力发生积极变化。可以在两个或更多时机使用任何上述测试来测量积极变化,例如,第一时机测量基线认知功能,第二时机测量一段时间后(其中可能已经施用治疗)的认知功能。当在相关测试中在两个时间点之间观察到表现提高至少约5%时,可以说认知功能得到改善。例如,在相关测试中在两个时间点之间观察到表现提高至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%。此外,例如,在相关测试中在两个时间点之间观察到表现提高至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。两个时间点可相隔一周、相隔两周、相隔三周、相隔四周、相隔两个月、相隔三个月、相隔四个月、相隔五个月或甚至相隔六个月。治疗可在干预期间施用。因此,作为一个实例,“改善认知功能”可以意味着受试者将表现出相对于基线测量至少约5%的表现提高,如使用完善的魏氏成人智力量表所测量的。例如,受试者可在该测试中表现出至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、

至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%的表现提高。此外,例如,受试者可在该测试中表现出至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%的表现提高。

[0495] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种用于增加反应速度(例如受试者对视觉刺激的反应速度)的本公开的化合物。

[0496] 在一个实施方案中,受试者具有与衰老相关的认知功能下降。

[0497] 如本文所用,术语“与衰老相关的认知功能下降”是指作为衰老过程的直接后果的认知功能下降;与不是衰老过程的直接后果的认知功能下降形成对比。患有与衰老相关的认知功能下降的受试者和患有不是衰老过程的直接后果的认知功能下降的受试者之间的临床表现可能不同。

[0498] 术语“改善”在用于指代活动能力和/或认知功能时可包括治疗和/或减轻受试者的任何活动能力受损和/或认知减退。因此,使用如本文所述的本公开的化合物可部分或完全逆转与年龄相关的活动能力和/或认知功能下降。

[0499] 如本文所用,术语“不宁腿综合征”或“RLS”包括任何形式的RLS,包括原发性RLS和继发性RLS。在一个实施方案中,RLS是原发性RLS。在另一个实施方案中,RLS是继发性RLS。在另一个实施方案中,RLS继发于疾病或医学疾患。此类疾病或医学疾患的实例包括缺铁、肾衰竭、尿毒症、周围神经病变、静脉曲张、神经退行性疾病、压力、睡眠剥夺、纤维肌痛、甲状腺功能亢进或减退、怀孕、吸烟、维生素缺乏(例如维生素B-12缺乏)、矿物质缺乏(例如镁缺乏)、淀粉样变性、莱姆病、脊神经损伤、类风湿性关节炎和干燥综合征。在另一个实施方案中,RLS继发于药物或物质。此类药物或物质的实例包括酒精、咖啡因、抗惊厥药(例如苯妥英)、抗抑郁药(例如阿米替林、帕罗西汀)、高血压药物(例如 β -受体阻滞剂)、抗精神病药和戒断药物(例如,血管扩张药、镇静剂、抗抑郁药)。神经退行性疾病的实例包括帕金森病、亨廷顿病、遗传性痉挛性下肢轻瘫、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、多系统萎缩症、进行性核上性麻痹和皮质基底节变性。在一个实施方案中,神经退行性疾病是运动神经元病(例如,进行性延髓麻痹(PBP)、假性延髓麻痹、原发性侧索硬化症(PLS)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、进行性肌萎缩症(PMA)、亨廷顿病、多发性硬化症、帕金森病、卡纳万病、额颞叶变性、发作性嗜睡病、佩梅病和脊髓性肌萎缩症)。在一个实施方案中,神经退行性疾病是帕金森症,包括原发性或特发性、继发性或获得性、遗传性帕金森症和帕金森叠加综合征或多系统退行性变。在另一个实施方案中,疾病或医学疾患与多巴胺能系统功能障碍(诸如多巴胺能细胞损失)相关。

[0500] 与RLS相关的症状包括与RLS相关的任何临床或实验室表现。RLS的症状通常但不一定是与受试者可以感觉到或观察到的疾病相关的表现。与RLS相关的症状包括但不限于小腿感觉、睡眠期周期性肢动(PLMS)、腿部感觉不适、运动冲动、焦躁不安、睡眠障碍、白天过度嗜睡等。

[0501] 在另一个实施方案中,本公开的化合物用于减少、抑制或消除有需要的受试者中与RLS相关的一种或多种症状的方法中。该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0502] 在另一个实施方案中,一种或多种症状选自以下中的任何一种或任何组合:小腿感觉、睡眠期周期性腿动、腿部感觉不适、运动冲动、焦躁不安、白天过度嗜睡和睡眠障碍。

[0503] RLS的严重程度或RLS的一种或多种症状可例如使用已知的量表、指数、评定或评分来评估。例如,量表、指数、评定、评分或其他合适的测试可对应于RLS总体的严重程度或对应于与RLS相关的一种或多种症状的严重程度。在一个实施方案中,本文所述的治疗将这种评估从有症状受试者的值或程度特征改善为无症状受试者的值或程度特征。

[0504] 在一个实施方案中,与基线相比,本文所述的治疗改善了这种评估。基线可以是例如在开始任何RLS治疗之前或开始用本公开的化合物治疗RLS之前的受试者状况。可选地,基线可以是例如在治疗RLS一段时间后的受试者状况。

[0505] 在一个实施方案中,与基线相比,用本公开的化合物治疗降低了受试者的国际不宁腿综合征研究组评定量表(“IRLS”)。在一个实施方案中,与基线相比,IRLS降低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在一个实施方案中,IRLS降低至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。

[0506] 如本文所用,术语“眩晕”包括任何形式的眩晕,包括例如良性阵发性位置性眩晕(BPPV)、前庭神经炎;与美尼尔病、瓦伦伯格综合征、小脑缺血、外淋巴瘘或听神经瘤有关的眩晕;或外伤性或毒性来源的复发性眩晕。

[0507] 眩晕的症状包括与眩晕相关的任何临床或实验室表现。眩晕的症状包括但不限于感觉恶心、呕吐、眼球运动异常或抽搐(眼球震颤)、头痛、出汗、耳鸣和/或听觉损失。

[0508] 在本公开的方法中,向有需要的受试者(例如人类)施用通常根据药学实践配制的治疗有效量的本公开的化合物。是否需要这种治疗取决于个体情况,并需要进行医学评估(诊断),其中要考虑存在的体征、症状和/或功能障碍,出现特定体征、症状和/或功能障碍的风险,以及其他因素。

[0509] 本公开的化合物可以通过任何合适的途径施用,例如通过口服、含服、吸入、舌下、直肠、阴道、脑池内或鞘内通过腰椎穿刺、经尿道、经鼻、经皮穿刺(即经皮)或肠胃外(包括静脉内、肌肉内、皮下、冠状动脉内、皮肤内、乳房内、腹膜内、关节内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或特定部位的手术植入)施用。肠胃外施用可以使用针头和注射器或者使用高压技术来完成。

[0510] 药物组合物包括其中以有效量施用本公开的化合物以实现其预期目的的那些。确切的制剂、施用途径和剂量由个体医师根据诊断的疾患或疾病确定。可以单独调整剂量和间隔,以提供足以维持治疗效果的本公开的化合物的水平。

[0511] 本公开的化合物的毒性和治疗功效可以通过在细胞培养物或实验动物中例如用于确定化合物的最大耐受剂量(MTD)(其定义在动物中不引起毒性的最高剂量)的标准制药程序来确定。最大耐受剂量与治疗效果(例如延缓LSD或神经退行性疾病的进展)之间的剂量比是治疗指数。剂量可以取决于所采用的剂型和所使用的施用途径在该范围内变化。确定治疗有效量完全在本领域技术人员的能力范围内,尤其是根据本文提供的详细公开内容。

[0512] 用于治疗的本公开的化合物的治疗有效量随所治疗疾患的性质、所需活性的时长以及受试者的年龄和疾患而变化,并最终由主治医师确定。可以单独调整剂量和间隔,以提供足以维持所需治疗效果的血浆水平。所需剂量可以方便地以单个剂量施用,或以适当的间隔以多个剂量施用,例如每天一、二、三、四个或更多个亚剂量。经常期望或需要多个剂量。例如,本公开的化合物可以按如下频率施用:四个剂量,每天递送一个剂量,间隔四天

(q4d x 4);四个剂量,每天递送一个剂量,间隔三天(q3d x 4);每天递送一个剂量,间隔五天(qd x 5);每周递送一个剂量,持续三周(qwk3);每天五个剂量,休息两天,再每天五个剂量(5/2/5);或者,确定适合该情况的任何剂量方案。在需要长期治疗的情况下,可在长时间(例如约3个月、约6个月、约1年、约2年、约3年、约5年、大约10年或更长时间)内每天向患者施用多个剂量。

[0513] 在本公开的方法中使用的本公开的化合物可以按每个剂量约1至约2,000毫克(mg)、每个剂量约100至约1,000mg或每个剂量约250至约750mg的量施用。例如,本公开的化合物可以按每个剂量约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1,000mg(包括1至1000mg之间的所有剂量)的量施用。

[0514] 在本公开的方法中使用的本公开的化合物可以按每天250至15,000mg、每天500至10,000mg、每天1,000至5,000mg或每天1,500至2,500mg的量施用给受试者。例如,本公开的化合物可以按每天约250mg、约500mg、约750mg、约1,000mg、约1,500mg、约2,000mg、约2,500mg、约3,000mg、约3,500mg、约4,000mg、约4,500mg、约5,000mg、约6,000mg、约7,000mg、约8,000mg、约9,000mg、约10,000mg、约11,000mg、约12,000mg、约13,000mg、约14,000mg或约15,000mg的量施用给受试者。

[0515] 总日剂量可分布在多次施用中,即可能需要一天施用两次或更多次以达到所需剂量。例如,提供本公开的化合物的总日剂量所需的片剂数量可分为两次施用(例如,早上和晚上)或三次施用(例如,早上、中午和晚上)。

[0516] 含有本公开的化合物的组合物或含有其的组合物的剂量可以为约1ng/kg至约200mg/kg、约1 μ g/kg至约100mg/kg或约1mg/kg至约50mg/kg。组合物的剂量可以是任何剂量,包括但不限于约1 μ g/kg。组合物的剂量可以是任何剂量,包括但不限于约1 μ g/kg、约10 μ g/kg、约25 μ g/kg、约50 μ g/kg、约75 μ g/kg、约100 μ g/kg、约125 μ g/kg、约150 μ g/kg、约175 μ g/kg、约200 μ g/kg、约225 μ g/kg、约250 μ g/kg、约275 μ g/kg、约300 μ g/kg、约325 μ g/kg、约350 μ g/kg、约375 μ g/kg、约400 μ g/kg、约425 μ g/kg、约450 μ g/kg、约475 μ g/kg、约500 μ g/kg、约525 μ g/kg、约550 μ g/kg、约575 μ g/kg、约600 μ g/kg、约625 μ g/kg、约650 μ g/kg、约675 μ g/kg、约700 μ g/kg、约725 μ g/kg、约750 μ g/kg、约775 μ g/kg、约800 μ g/kg、约825 μ g/kg、约850 μ g/kg、约875 μ g/kg、约900 μ g/kg、约925 μ g/kg、约950 μ g/kg、约975 μ g/kg、约1mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约60mg/kg、约70mg/kg、约80mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg、约125mg/kg、约150mg/kg、约175mg/kg、约200mg/kg或更大。上述剂量是一般情况的示例,但在个别情况下,理应存在更高或更低的剂量,这在本公开的范围之内。在实践中,医师确定最适合个体受试者的实际给药方案,其可以随特定受试者的年龄、体重和反应而变化。

[0517] 药盒

[0518] 在另一个实施方案中,本公开提供了包含本公开的化合物(或包含本公开的化合物的组合物)的药盒,所述药盒以有利于它们用于实践本公开的方法的方式包装。在一个实施方案中,药盒包括包装在容器(诸如密封瓶或器皿)中的本公开的化合物(或包含本公开的化合物的组合物),以及贴在容器上或包括在药盒中的描述使用化合物或组合物来实践本公开的方法的标签(和/或说明书)。在一个实施方案中,化合物或组合物以单位剂型包装。药盒还可以包括适合根据预期施用途施用组合物的装置。

[0519] 术语“容器”意指因此适合储存、运输、分配和/或处理药物产品的任何容器件和封闭件。

[0520] 术语“插页”意指药物产品随附的信息,其提供了对如何施用产品的描述,以及允许医生、药师和受试者就产品的使用做出知情决策所需的安全性和有效性数据。包装插页通常被视为药物产品的“标签”。

[0521] 个性化医疗

[0522] 在另一个实施方案中,本公开为患有LSD或神经退行性疾病、偏头痛、不宁腿综合征或眩晕及与之相关的症状的受试者或者需要改善活动能力和/或认知功能的受试者提供了个性化医疗程序,并且包括为患有LSD或神经退行性疾病、偏头痛、不宁腿综合征或眩晕及与之相关的症状的个体受试者或者需要改善活动能力和/或认知功能的受试者选择具有最高成功结果可能性的治疗选项。在另一方面,本公开涉及在患有LSD或神经退行性疾病、偏头痛、不宁腿综合征或眩晕及与之相关的症状的受试者中或者针对需要改善活动能力和/或认知功能的受试者使用测定法来预测治疗结果,例如有利反应或治疗成功的可能性。

[0523] 在另一个实施方案中,本公开提供了选择受试者(例如人类受试者)以用本公开的化合物治疗LSD或神经退行性疾病的方法,所述方法包括从受试者获得生物样品(例如血细胞或脑脊液),测试来自受试者的生物样品中是否存在LSD相关的生物标志物或神经退行性疾病相关的生物标志物,以及如果生物样品含有生物标志物,例如体液中生物标志物水平异常,诸如体液中生物标志物的积累或水平升高或者体液中生物标志物的消耗或水平降低,则选择该受试者进行治疗。在另一个实施方案中,如果生物样品含有生物标志物,所述方法还包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。在另一个实施方案中,可以将相同的方法应用于受试者以治疗偏头痛、不宁腿综合征或眩晕及与之相关的症状,或者用于改善活动能力和/或认知功能。

[0524] 在另一个实施方案中,本公开提供了用于在患有LSD或神经退行性疾病的受试者中预测治疗结果的方法,所述方法包括从受试者获得生物样品,测试来自受试者的生物样品中是否存在LSD相关的生物标志物或神经退行性疾病相关的生物标志物,其中生物标志物的检测表明受试者将对治疗有效量的本公开的化合物的施用产生有利反应。有利的反应包括但不限于延缓通常在患有LSD或神经退行性疾病的受试者中预期的症状的发作。在另一个实施方案中,可以将用于在受试者中预测治疗结果的相同方法应用于患有偏头痛、不宁腿综合征或眩晕及与之相关的症状的受试者,或者应用于需要改善活动能力和/或认知功能的受试者。

[0525] 在另一个实施方案中,本公开提供了治疗LSD或神经退行性疾病的方法,所述方法包括向患有LSD或神经退行性疾病的受试者(例如人类受试者)施用治疗有效量的本公开的化合物,其中受试者的细胞含有LSD相关的生物标志物或神经退行性疾病相关的生物标志物。在一个实施方案中,在确定受试者的细胞含有生物标志物(例如LSD相关的生物标志物或神经退行性疾病相关的生物标志物水平升高或者LSD相关的生物标志物或神经退行性疾病相关的生物标志物水平降低)后,选择该受试者用本公开的化合物进行治疗。在另一个实施方案中,可以将相同的方法应用于受试者以治疗偏头痛、不宁腿综合征或眩晕及与之相关的症状,或者用于改善活动能力和/或认知功能。

[0526] 在另一个实施方案中,治疗患有LSD或神经退行性疾病的受试者的方法包括从受

试者获得生物样品,确定该生物样品是否含有升高水平的LSD相关的生物标志物或神经退行性疾病相关的生物标志物或者降低水平的LSD相关的生物标志物或神经退行性疾病相关的生物标志物,以及如果生物样品含有升高水平或降低水平的生物标志物,则向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。在另一个实施方案中,可以将相同的方法应用于受试者以治疗患有偏头痛、不宁腿综合征或眩晕及与之相关的症状的受试者,或者用于改善受试者的活动能力和/或认知功能。

[0527] 如本文所用,术语“生物标志物”是指可以在受试者体内或在从受试者获得的生物样品中检测到和/或定量的任何生物化合物,诸如蛋白质、蛋白质片段、肽、多肽、核酸等。此外,生物标志物可以是整个完整的分子,或者其可以是其一部分或片段。在一个实施方案中,测量生物标志物的表达水平。生物标志物的表达水平可以例如通过检测生物标志物的蛋白质或RNA(例如mRNA)水平来测量。生物标志物也可以通过HPLC-MS/MS来测量。在一些实施方案中,生物标志物的部分或片段可以例如通过抗体或其他特异性结合剂来检测或测量。在一些实施方案中,生物标志物的可测量方面与受试者的给定状态(诸如LSD的特定阶段)相关。对于在蛋白质或RNA水平检测到的生物标志物,此类可测量方面可包括例如受试者或从受试者获得的生物样品中生物标志物的存在、不存在或浓度(即,表达水平)。对于在核酸水平检测到的生物标志物,此类可测量方面可包括例如生物标志物的等位基因形式或者生物标志物的突变类型、速率和/或程度,本文也称为突变状态。

[0528] 如本文所用,术语“LSD相关的生物标志物”是指由于病理性酶缺陷或由于与LSD相关的细胞病理性过程而在受试者体内积累或减少的任何生物化合物,诸如蛋白质、蛋白质片段、肽、多肽、核酸等。LSD相关的生物标志物的实例包括但不限于与法布里病相关的神经酰胺己三糖苷(Gb3)、神经鞘氨醇己三糖苷(LysoGb3)、LysoGb3类似物或甲基化/非甲基化Gb3亚型;与戈谢病相关的葡萄糖神经酰胺、壳三糖酶(ChT)、肺和活化调节趋化因子(CCL18/PARC)、巨噬细胞炎症蛋白1- α 和1- β (MIP-1 α 和MIP-1 β)、组织蛋白酶K、神经节苷脂、GM3/单唾液酸二己糖神经节苷脂、葡萄糖鞘氨醇或骨桥蛋白;与克拉伯病相关的半乳糖神经酰胺、半乳糖鞘氨醇/吐根素;与粘多糖病相关的硫酸皮肤素、硫酸肝素、硫酸角质素、6-硫酸软骨素、4,6-硫酸软骨素、透明质酸、糖胺聚糖片段、 β -半乳糖苷酶、胶原蛋白I α 、脂肪酸结合蛋白5、巢蛋白-1、软骨寡聚基质蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白7或与蛋白HEG1;与尼曼匹克病相关的鞘磷脂、游离胆固醇(在成纤维细胞中)、溶血鞘磷脂(Lyso-SPM)、胆甾烷-3 β ,5 α ,6 β 三醇(C-三醇)、7-酮基胆固醇(7-KC)、24(S)-羟基胆固醇、NPCBA1(3 β -羟基、7 β -N-乙酰氨基葡萄糖基-5-胆烯酸)、NPCBA2(可能为3 β ,5 α ,6 β -三羟基胆酸基-甘氨酸)、钙结合蛋白D、溶血鞘磷脂-509;以及/或者与庞贝病相关的糖原、四糖葡萄糖(G1c4)、肌生长抑制素或胰岛素样生长因子-I(IGF-I)。参见例如Labato等人,Diseases 4:40(2016);Aerts等人,J Inherit Metab Dis 34:605-619(2011);以及Giese等人,Orphanet Journal of Rare Diseases 10:78(2015)了解LSD相关的生物标志物。

[0529] 如本文所用,术语“神经退行性疾病相关的生物标志物”是指由于神经退行性疾病而在受试者体内积累的任何生物化合物,诸如蛋白质、蛋白质片段、肽、多肽、核酸等。

[0530] 如本文所用,术语“偏头痛相关的生物标志物”是指由于偏头痛而在受试者体内积累或减少的任何生物化合物,诸如蛋白质、蛋白质片段、肽、多肽、核酸等。

[0531] 如本文所用,术语“活动能力相关的生物标志物”是指由于活动能力下降而在受试

者体内积累或减少的任何生物化合物,诸如蛋白质、蛋白质片段、肽、多肽、核酸等。

[0532] 如本文所用,术语“认知功能相关的生物标志物”是指由于认知功能下降或改变而在受试者体内积累或减少的任何生物化合物,诸如蛋白质、蛋白质片段、肽、多肽、核酸等。

[0533] 在本公开的某些方面,与另一种表型状态(例如正常未患病受试者)相比,生物标志物在一种表型状态(例如患有LSD的受试者)中不同地存在。

[0534] 除了单独的生物化合物之外,如本文所用,术语“生物标志物”意在包括多种生物化合物的组或集。例如,lyso-SM-509、lyso-Gb3的组合可构成生物标志物。因此,“生物标志物”可包含一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种、十五种、二十种、二十五种、三十种或更多种生物化合物。

[0535] 可以使用本领域已知的许多方法中的任一种(例如使用HPLC-MS/MS或LysoTracker®技术)来确定受试者中生物标志物的血浆水平。本领域已知的用于对受试者或生物样品中的特定LSD相关的生物标志物进行定量的任何方法都可用于本公开的方法中。

[0536] 如本文所用,术语“生物样品”是指来自受试者的适合检测生物标志物(诸如lyso-SM-509血浆水平)的任何组织或流体。有用的生物样品的实例包括但不限于活检组织和/或细胞,例如实体瘤、淋巴腺、炎症组织、与疾患或疾病有关的组织和/或细胞、血液、血浆、浆液、脑脊液、唾液、尿液、淋巴液、脑脊液等。相关领域的普通技术人员将熟悉其他合适的生物样品。可以使用本领域已知的任何技术来分析生物样品的生物标志物表达和/或突变,并且可以使用在临床从业者的普通知识范围内的技术来获得生物样品。在本公开的一个实施方案中,生物样品包括血细胞。

[0537] 本公开提供了关于针对患有LSD的受试者的个性化医疗的以下具体实施方案:

[0538] 实施方案I:一种治疗患有LSD的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物,其中受试者的细胞含有升高浓度或降低浓度的LSD相关的生物标志物。

[0539] 实施方案II:一种治疗患有LSD的受试者的方法,该方法包括:

[0540] (a) 确定来自受试者的生物样品中LSD相关的生物标志物的浓度,并且当确定该浓度高于对照样品(例如来自正常未患病受试者的样品)的浓度或低于对照样品的浓度时;以及

[0541] (b) 向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0542] 实施方案III:一种用于治疗具有升高浓度或降低浓度的LSD相关的生物标志物的受试者的LSD的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0543] 本公开提供了关于针对患有神经退行性疾病的受试者的个性化医疗的以下具体实施方案:

[0544] 实施方案I:一种治疗患有神经退行性疾病的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物,其中受试者的细胞含有升高浓度或降低浓度的神经退行性疾病相关的生物标志物。

[0545] 实施方案II:一种治疗患有LSD的受试者的方法,该方法包括:

[0546] (a) 确定来自受试者的生物样品中神经退行性疾病相关的生物标志物的浓度,并且当确定该浓度高于对照样品(例如来自正常未患病受试者的样品)的浓度或低于对照样

品的浓度时;以及

[0547] (b) 向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0548] 实施方案III:一种用于治疗具有升高浓度或降低浓度的神经退行性疾病相关的生物标志物的受试者的神经退行性疾病的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0549] 本公开提供了关于针对患有偏头痛及与之相关的症状的受试者的个性化医疗的以下具体实施方案:

[0550] 实施方案I:一种治疗患有偏头痛及与之相关的症状的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物,其中受试者的细胞含有升高浓度或降低浓度的偏头痛相关的生物标志物。

[0551] 实施方案II:一种治疗患有偏头痛及与之相关的症状的受试者的方法,该方法包括:

[0552] (a) 确定来自受试者的生物样品中偏头痛相关的生物标志物的浓度,并且当确定该浓度高于对照样品(例如来自正常未患病受试者的样品)的浓度或低于对照样品的浓度时;以及

[0553] (b) 向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0554] 实施方案III:一种用于治疗具有升高浓度或降低浓度的偏头痛相关的生物标志物的受试者的偏头痛及与之相关的症状的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0555] 本公开提供了关于针对需要改善活动能力的受试者的个性化医疗的以下具体实施方案:

[0556] 实施方案I:一种治疗需要改善活动能力的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物,其中受试者的细胞含有升高浓度或降低浓度的活动能力相关的生物标志物。

[0557] 实施方案II:一种治疗需要改善活动能力的受试者的方法,该方法包括:

[0558] (a) 确定来自受试者的生物样品中活动能力相关的生物标志物的浓度,并且当确定该浓度高于对照样品(例如来自正常未患病受试者的样品)的浓度或低于对照样品的浓度时;以及

[0559] (b) 向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0560] 实施方案III:一种用于改善具有升高浓度或降低浓度的活动能力相关的生物标志物的受试者的活动能力的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0561] 本公开提供了关于针对需要改善认知功能的受试者的个性化医疗的以下具体实施方案:

[0562] 实施方案I:一种治疗需要改善认知功能的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物,其中受试者的细胞含有升高浓度或降低浓度的认知功能相关的生物标志物。

[0563] 实施方案II:一种治疗需要改善认知功能的受试者的方法,该方法包括:

[0564] (a) 确定来自受试者的生物样品中认知功能相关的生物标志物的浓度,并且当确

定该浓度高于对照样品(例如来自正常未患病受试者的样品)的浓度或低于对照样品的浓度时;以及

[0565] (b) 向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0566] 实施方案III:一种用于改善具有升高浓度或降低浓度的认知功能相关的生物标志物的受试者的认知功能的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0567] 实施例

[0568] 实施例1

[0569] 氘代N-乙酰基-亮氨酸的一般制备

[0570] (D-对映体、L-对映体和D,L-混合物)

[0571] 可以使用多种方法来用氘(“D”或“2H”)选择性地替换亮氨酸中的一个或多个氢原子。可以制备此类化合物,其中在每个位置处,D具有90%或更多的同位素富集。一种通用方法涉及氘代亮氨酸,然后将其转化为N-乙酰基形式。在一些情况下,可以直接氘代(例如“标记”)N-乙酰基形式。除非另有规定,否则这些方法对于D-、L-和D,L-混合物是通用的。参见例如Yamauchi等人,Biosci. Biotechnol. Biochem. 70:276-278 (2006); Kelly等人, Nat. Prod. Rep. 14:205-219 (1997); August等人, Tetrahedron Lett. 33:4617-4620 (1992); Oba等人, Tetrahedron Lett. 39:1595-1598 (1998); Hill等人, Can. J. Chem. 72:110-113 (1994); Kelly等人., Tetrahedron Lett. 36:8315-8318 (1995); 以及Fletcher等人., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 43-52 (2000)。

[0572] 实施例2

[0573] 基于D-亮氨酸的化合物的制备

[0574] D-亮氨酸及其标记类似物的合成可以经由2-氧代-4-甲基戊酸与D-氨基酸脱氢酶(DAADH)的还原胺化来实现。

[0575] 将含有100mM甘氨酸-KOH(pH 10.5)、5.0mM NADPH、70mM NH_4Cl 、5.0mM 2-氧代酸(钠盐)和2.9mg DAADH的反应混合物(1mL)在50°C下温育1小时,同时通过添加1.0M KOH溶液将pH保持在10.5。使用pH计测量pH值。通过添加三氯乙酸使最终浓度为10%来终止反应。通过离心和过滤澄清混合物后,可以在反相柱上分离和纯化产生的D-亮氨酸,并使用荧光检测器进行检测(350nm激发和450nm检测)。可选地,可以在含有100mM甘氨酸-KOH(pH 10.5)、1.0mM NADPH或NADP⁺、20mM葡萄糖、70mM NH_4Cl 、5.0mM 2-氧代酸、2.9mg DAADH的反应混合物(1mL)中使用与葡萄糖脱氢酶(GDH)一起使用NADPH的再生体系,并且将0.32mg GDH在50°C下温育1小时,同时通过添加1.0M KOH溶液将pH保持在10.5。如上所述分离和纯化D-亮氨酸。上述反应可以在二氧化碳中进行以将D掺入到 α 碳上。DAADH在氨的存在下催化从相应的2-氧代酸产生D-氨基酸,并得到出色的产率(>99%)和高对映选择性(>99%)。(Akita等人,Biotechnol Lett 34:1693 (2012)和Akita等人,Biotechnol Lett 36:2245 (2014))。

[0576] 实施例3

[0577] 将外消旋亮氨酸转化为L-对映体的方法

[0578] 可通过酶促或化学程序将外消旋氨基酸拆分为它们的L-和D-对映体。已经报道了使用氧化酶-氨基转移酶偶联体系将外消旋氨基酸转化为同手性产物的一般方法(Shah等

人, *Tetrahedron Lett.* 35:29-32 (1994))。这种方法可以用于借助D-氨基酸氧化酶 (EC 1.4.3.3)、过氧化氢酶 (EC 1.11.1.6)、亮氨酸脱氢酶 (EC 1.4.1.9) 和甲酸脱氢酶 (EC 1.2.1.2) 由外消旋体产生L-亮氨酸, 在含氧、NAD⁺和甲酸铵的酶促体系中通过非手性中间体 α -氧代- γ -甲硫基-丁酸盐将D-亮氨酸原位完全转化为L-对映体。在NAD⁺存在下, 亮氨酸脱氢酶催化包括甲硫氨酸在内的各种脂族L-氨基酸可逆脱氨为它们的 α -氧代类似物。该反应有利于通过与甲酸脱氢酶反应组合而加速的还原胺化。甲酸脱氢酶催化甲酸不可逆氧化为CO₂, 同时将NAD⁺还原为NADH。通过用H₂O₂氧化将 α -氧代酸自发脱羧。

[0579] 反应混合物含有DL-亮氨酸 (100 μ mol)、NADH (1 μ mol)、氯化铵 (25 μ mol)、甲酸钠 (500 μ mol)、Tris-HCl缓冲液 (pH 8.5; 100 μ mol)、来自Sigma的D-氨基酸氧化酶 (5个单位)、来自Sigma的过氧化氢酶 (2个单位)、来自热醋酸梭菌 (*Clostridium thermoaceticum*) AN 28-4的亮氨酸脱氢酶 (10个单位) 以及来自Boehringer的甲酸脱氢酶 (2个单位), 在37 $^{\circ}$ C和pH 8.0-8.5下最终体积为1mL。温育10小时后, 将HCl添加到反应混合物中, 使最终浓度为1.0M。将溶液施加到Dowex 50 (H⁺) 柱 (1x10cm) 上, 并将L-亮氨酸用1M NH₄OH洗脱。将含有L-亮氨酸的级分合并并浓缩至小体积, 然后减压蒸发至干。将残余物溶解在少量的80%热乙醇中, 并使L-亮氨酸在4 $^{\circ}$ C下结晶。使用这种方法, 基于用具有Daicel Crown填充柱 (0.4i.d.x 50cm) 的对映选择性HPLC进行分离, 可以将DL-亮氨酸 (0.1M) 转化为L-对映体 (产率为95%; 2小时内ee为99%) (Nakajima等人, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.* 13:947-948 (1990))。

[0580] 实施例4

[0581] 氘代亮氨酸类似物的N-乙酰化形式的制备

[0582] 广泛报道了胺和 α -氨基酸 (包括亮氨酸) 的N-乙酰化的方法。通过上文报道的方法合成的氘代亮氨酸类似物未根据所述方法进行N-乙酰化, 所得的氘代亮氨酸类似物将通过下述方法中的一种进行N-乙酰化。在所描述的一种方法中, 乙酰化剂是如下进行的乙酸: $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CONH}-\text{CH}(\text{R})-\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COOH}$ 。该反应在乙酸环境中或在水与吡啶的混合物中进行。L-亮氨酸和D-亮氨酸被乙酸酐乙酰化在反应混合物从50 $^{\circ}$ C加热至70 $^{\circ}$ C时在起始化合物的水溶液中有效地进行。氨基酸与乙酸酐的最佳摩尔比为1.25-1.5。乙酰化产物可以在冷却时从水溶液中结晶, 从而形成一水合物, 产率为75-80%。将蒸馏水 (760mL) 放入装有搅拌器和温度计的玻璃反应器中, 分批添加L-亮氨酸 (14.0mol), 同时搅拌并加热至50-55 $^{\circ}$ C, 并将混合物搅拌至完全溶解。在2.0-2.5小时内通过滴液漏斗添加乙酸酐 (1980mL, 21.0mol)。以混合物温度不超过70 $^{\circ}$ C的速率添加该乙酸酐。然后将反应加热至70 $^{\circ}$ C, 保持0.5小时, 冷却时进行结晶。将反应混合物混合40分钟, 然后滴加盐酸 (1060ml, 37%), 使pH为2.0-2.5。通过过滤收集所得沉淀物, 先后用冰水和酒精在过滤器上洗涤, 在50-60 $^{\circ}$ C下干燥, 然后在25-30 $^{\circ}$ C的空气中干燥。通过在85 $^{\circ}$ C的真空中干燥至恒重获得无水产品。在70 $^{\circ}$ C浴温下在旋转蒸发器中将乙酸水溶液从母液中蒸发后获得另外360g产物。

[0583] 实施例5

[0584] 在 α 碳 (C-2) 上氘代的化合物的制备

[0585] 已经报道了一种从市售氨基酸开始标记氨基酸 α 位置的制剂, 该制剂快速、便宜且普遍适用, 并且显示对亮氨酸有效 (Upson和Hruby, *J.Org.Chem.* 42:2329-2330 (1977))。在这种方法中, 将亮氨酸在乙酸和乙酸酐中回流, 得到外消旋N-乙酰基亮氨酸。使用过量乙酸

酐与D₂O的混合物,得到Ac₂O在AcOD中的溶液。用该溶液在回流下处理氨基酸几分钟,导致在该 α 位置处发生酰化、外消旋化和交换。然后,N-乙酰基-亮氨酸是使用猪肾酰化酶、羧肽酶或能够从一种立体异构体选择性裂解乙酰基基团而不显著裂解对映体化合物的其他酶进行酶促拆分的起始化合物。为了实现高水平的交换,需要较高的2H/1H比率。可以通过几种方式接近这种条件:(a)可以使用相对于氨基酸高摩尔过量的乙酸-d;^(b)可以是使氨基酸的不稳定氢进行预先交换;^(c)可以重复交换反应。一次处理导致83%的交换,第二次处理将交换水平提高到91%。

[0586] 将全质亮氨酸(0.01mol)与3.7mL D₂O一起摇晃,以交换不稳定的质子。将混合物冷冻并冻干。立即将21.7mL Ac₂O和2.5mL D₂O添加到所得粉末中,并将烧瓶置于170°C浴中。将溶液回流2分钟,然后冷却(干燥管),并添加2mL D₂O以破坏剩余的Ac₂O,并将任何吡内酯转化回N-乙酰基亮氨酸。通过旋转蒸发除去溶剂。 α 氢可通过质子核磁共振光谱检测,产率为80%。

[0587] 在另一个实例中,亮氨酸脱氢酶可以用于催化 α -质子的交换,因此当反应在²H₂O中进行时,可以制备L-[2-²H]亮氨酸。通过在酶促转化之前在²H₂O-碱中预先交换 α -酮酸,氘代作用也扩展到 β 位置。这种方法可以合成各种同位素标记的 α -氨基酸,包括克量级的[2,3,3-²H₃]亮氨酸。甲酸脱氢酶(FDH)催化系统可以用于回收利用NADH,以其 α -酮酸和亮氨酸脱氢酶制备亮氨酸。甲酸脱氢酶催化甲酸离子氧化成二氧化碳并释放出与NAD⁺反应的氢阴离子,从而在所需方向上推动可逆还原胺化反应。另外,已经报道了使用氧化酶-氨基转移酶偶联体系将外消旋氨基酸转化为同手性产物的一般方法。(Kelly等人,Tetrahedron Lett.37:1517-1520(1996)以及Kelly等人,Nat.Prod.Rep.14:205-219(1997))。

[0588] 在另一种方法中,已证明基于酶催化的转化对于制备包括亮氨酸在内的一系列 α -氘代L-氨基酸是很有价值的(Kelly等人,Tetrahedron Lett.37:1517-1520(1996))。该方法涉及将D₂O中未标记的L-氨基酸与富含色氨酸酶的冻干大肠杆菌B/It7-A细胞一起温育。相对广泛的底物特异性使得能够制备一系列 α -氘代L-氨基酸,包括亮氨酸,产率合理(43-95%)。

[0589] 在另一种方法中,通过将相应的氨基酸与0.05当量苯甲醛在氘代乙酸中加热来制备外消旋[2-²H]氨基酸(Kelly等人,Tetrahedron Lett.37:1517-1520(1996))。将酸转化为甲酯,然后进行碱性蛋白酶催化拆分,得到具有氘掺入>99%的同手性氨基酸。

[0590] 在另一种方法中,为了合成 α -氘代 α -氨基酸,使用手性助剂和模板(Rose等人,J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1,157-165(1995))。具体而言,在回流MeO²H-²H₂O中进行Schöllkopf双内酰胺醚、(3R)-或(3S)-3-异丙基-2,5-二甲氧基-3,6-二氢-吡嗪的碱催化氘代,得到[6-²H₂]同位素9而不干扰C-3处的立体中心。

[0591] Chatterjee等人,Org.Lett.18:5892-5895(2016)已经证明了钌催化的氨基酸选择性 α -氘代。高氘掺入、 α -CH₂质子对胺官能团的选择性以及低催化剂负载使该协议对实验室和大规模氨基酸制备具有吸引力和优势。复合物1可以用于有效标记氨基酸,包括亮氨酸。通过使用氧化氘(包括亮氨酸)对一系列氨基酸进行催化。参见Chatterjee等人,Org.Lett.18:5892-5895(2016)的表3。

[0592] 实施例6

[0593] 在 β 碳(C-3)上氘代的化合物的制备

[0594] 上述部分中描述的 α -质子与氘的氨基转移酶催化交换也可以用于通过在酶促转化之前在 $^2\text{H}_2\text{O}$ -碱中预先交换 α -酮酸来将氘掺入 β -位置,如Kelly等人, *Tetrahedron Lett.* 37:1517-1520 (1996) 所述。在另一种方法中,某些的前手性 β -亚甲基基团可以使用酶胱硫醚 γ -合酶进行交换,该酶适用于制备数克数量的同手性氘代L-亮氨酸(Homer等人, *Anal Biochem.* 215:211-215 (1993))。反应在33mM Na_2HPO_4 、17mM KH_2PO_4 、1mM EDTA和0.2mM 磷酸吡哆醛在 $^2\text{H}_2\text{O}$ 中的缓冲液(pH 7.2)中进行。在 $^2\text{H}_2\text{O}$ 中预先交换溶剂可交换的质子后,将L-亮氨酸(20mg/mL)与胱硫醚 γ -合酶在37°C下在黑暗中温育三天。然后通过标准程序分离产物[2S, 3R- $^2\text{H}_2$]亮氨酸。为了立体选择性标记L-亮氨酸的前手性 β -亚甲基基团,可以使用组合的化学酶促方法作为针对合成L-苏式-和L-赤式-[1- ^{13}C , 2, 3- $^2\text{H}_2$]氨基酸(包括亮氨酸)报道的方法的变型(Oba等人, *Tetrahedron Lett.* 39:1595-1598 (1998); Oba等人, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1603-1609 (1995))。将氘立体选择性掺入受保护的氨基酸的 α , β -位置是通过以下过程完成的:对脱氢氨基酸衍生物进行催化氘代,然后用酰化酶进行拆分,得到良好产率的L-苏式-[2, 3- $^2\text{H}_2$]氨基酸。对于L-赤式异构体,则需要使剩余的D-苏式异构体(来自初始拆分)外消旋化,然后进行进一步拆分。这种方法可以扩展到用 β -亚甲基和前手性 δ -甲基基团的氘组合进行立体特异性标记。

[0595] 实施例7

[0596] 在 γ 碳(C-4)上氘代的化合物的制备

[0597] 下文详细描述的用氘标记L-亮氨酸的 δ 碳的这种化学酶促方法(Fletcher等人, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 43-51 2000)可以用于在 γ 碳(C-4)上合成带有氘的亮氨酸类似物。这可以通过使用[^2H]乙酸钠作为同位素标记源来实现。例如,用新戊酰氯处理[2- ^2H]乙酸钠得到混合酸酐,其与1的锂盐反应得到酰化产物12,产率为70%,这是[4- ^2H]-L-亮氨酸的前体。

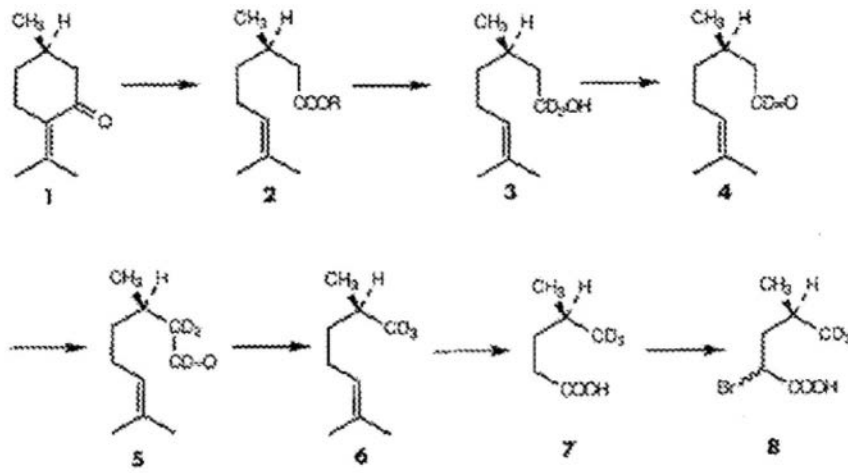
[0598] 实施例8

[0599] 在 δ 碳(C-5)上氘代的化合物的制备

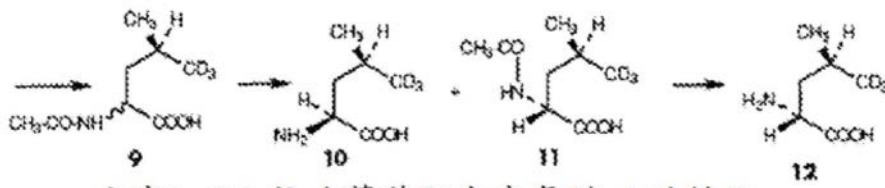
[0600] 已经报道了立体选择性合成带有氘标记的甲基基团的亮氨酸和缬氨酸的策略。

[0601] 在一种方法(Hill等人, *Canadian Journal of Chemistry* 72:10-113 (1994))中,按照公布的程序将(R)-长叶薄荷酮1转化为(R)-香茅酸2(R=H)。参见方案1。用氘代铝锂还原甲酯2(R= CH_3),得到香茅醇-1,1- d_2 3,其可以被氯铬酸吡啶氧化成香茅醛-1- d_4 。C-2处的酸性氢通过在 $\text{D}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{OD}$ 中与 Na_2CO_3 发生多次交换而被交换为氘,得到香茅醛-1,2,2- d_3 5。用Wilkinson催化剂实现醛的脱羰,得到(6S)-[7,7,7- $^2\text{H}_3$]-2,6-二甲基-2-庚烯6,其中引入了含有甲基和三氘代甲基的关键的不对称中心,具有明确的构型并保持长叶薄荷酮的对映体纯度。通过Lemieux-Rudloff程序(10)将6的双键氧化为(4s)-[5,5,5-2~3]-4-甲基戊酸7。通过 α -溴化然后氨解以常规方式引入氨基基团,并通过猪肾酰化酶催化的N-乙酰基衍生物9的水解拆分氨基酸。该反应产生亮氨酸-5- d_3 的(2S,4S)非对映体10,并且酸水解回收的酰胺11得到(2R,4S)非对映体12。

[0602] 方案1



[0603]



方案2. (R)-长叶薄荷酮向亮氨酸-d₃的转化。

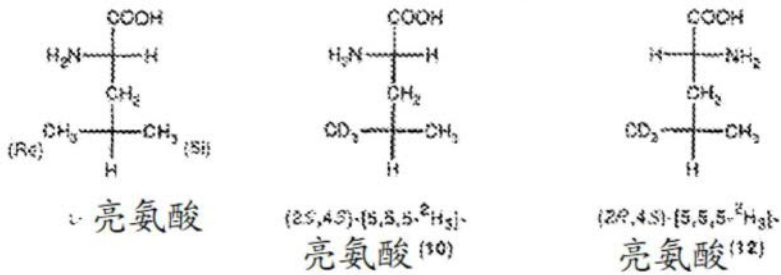
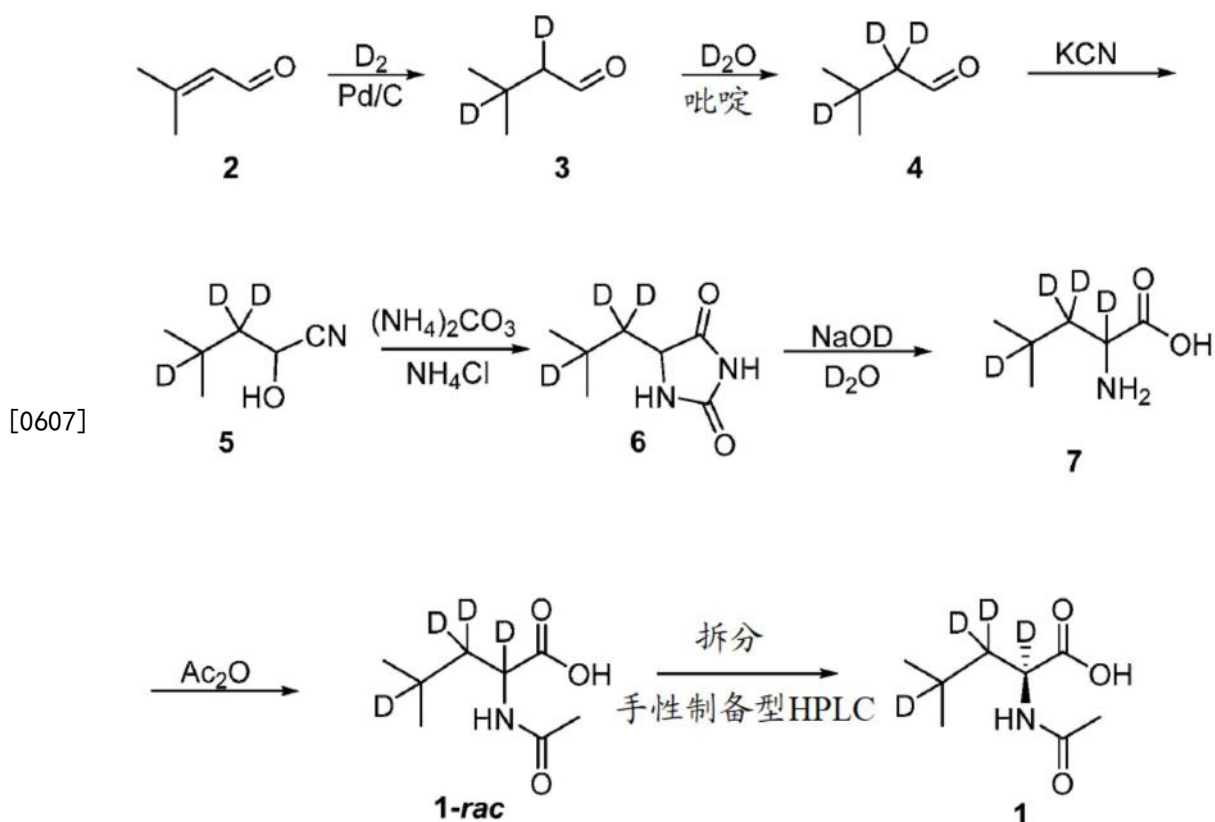


图1. 标记亮氨酸的费歇尔投影式。

[0604] 实施例9

[0605] 乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄和乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄的合成

[0606] 方案2



[0608] 步骤1: 3-甲基丁醛-2,3- d_2 (3)。

[0609] 在室温下向碳载钯(1g, 0.08Eq, 9mmol)在氧化氙(50mL)中的混合物中添加3-甲基丁-2-烯醛2(10.0g, 11.5mL, 1Eq, 119mmol)。将设备抽空2次, 并使用充满氙的气球充入 D_2 气体。将反应混合物在室温下搅拌, 同时通过GC-MS监测转化率。7天后, GC-MS显示起始材料几乎完全消耗(剩余<2%)。通过Celite过滤除去Pd/C。将烧瓶和过滤器用 D_2O (3x 4mL)洗涤。合并滤液和洗涤液, 3-甲基丁醛-2,3- d_2 (3)在 D_2O 中的溶液原样用于下一步骤中。通过 ^1H NMR和GC-MS确认(3)的结构。

[0610] 步骤2: 3-甲基丁醛-2,3,3- d_3 (4)。

[0611] 将 D_2O (29861-24)中的粗3-甲基丁醛-2,3- d_2 (3)(119mmol)倒入压力管中。添加吡啶(941mg, 0.96mL, 0.1Eq, 11.9mmol), 并将混合物在 130°C 下在封闭的压力管中加热过夜。 ^1H -NMR分析显示部分H/D交换。将混合物再加热5天, 然后观察到氙完全掺入。所得的3-甲基丁醛-2,3,3- d_3 (4)在 D_2O /吡啶中的溶液原样用于下一步骤中。通过 ^1H NMR确认(4)的结构。

[0612] 步骤3: 2-羟基-4-甲基戊腈-3,3,4- d_3 (5)。

[0613] 将3-甲基丁醛-2,3,3- d_3 (4)(在 D_2O 中, 含有0.1eq吡啶)的粗溶液冷却至 10°C , 并分批添加焦亚硫酸钠(11.73g, 61.69mmol)。在几乎所有固体溶解后, 将混合物冷却至 $4-5^\circ\text{C}$, 并分批添加氰化钾(7.305g, 1Eq, 112.2mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。将产物用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到2-羟基-4-甲基戊腈-3,3,4- d_3 (5), 为橙色油状物(4.8g, 41mmol)。该材料含有杂质, 但原样用于下一步骤中。通过 ^1H NMR确认(5)的结构。

[0614] 步骤4: 5-(2-甲基丙基-1,1,2- d_3)咪唑啉啉-2,4-二酮(6)。

[0615] 将细粉状碳酸铵(9.3g, 2.33Eq, 96mmol)添加到氧化氙(15mL)中, 并搅拌直至几乎

所有固体溶解。借助THF (15mL) 将粗2-羟基-4-甲基戊腈-3,3,4-d₃ (5) (4.8g, 1Eq, 41mmol) 转移到反应混合物中。将混合物在100°C下在密封管中加热过夜。真空除去挥发物 (THF), 留下氧化氙中的悬浮液。通过过滤分离主要由所需乙内酰脲6 (2.6g) 组成的固体。将固体在DCM (10mL) 中研磨, 得到1.5g的6, 为含有杂质的淡黄色固体。基于¹H-NMR光谱, 氙在羰基的 α 位置的掺入率为60%。

[0616] 步骤5: 乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄ (1-rac)

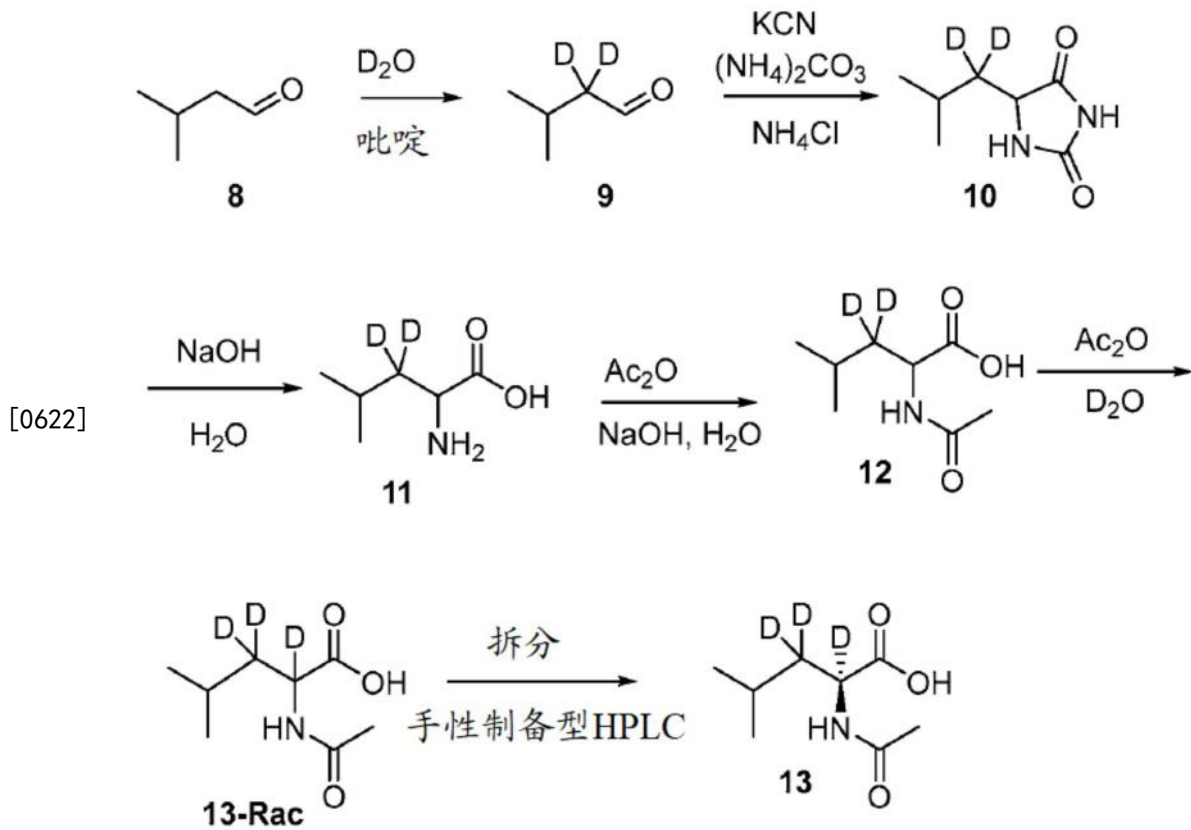
[0617] 将5-(2-甲基丙基-1,1,2-d₃) 咪唑啉啉-2,4-二酮 (6) (1.5g, 1Eq, 9.4mmol) 悬浮在40% 氙氧化钠在D₂O中的溶液 (21g, 15mL, 1Eq, 9.4mmol) 中, 并在回流下加热72小时。将混合物用DC1 (20%的D₂O溶液) 中和。向中和的混合物中添加乙酸酐 (3.8g, 3.6mL, 4Eq, 38mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。滤出固体并用THF萃取, 得到220mg含有杂质的产物。将含水滤液用THF萃取, 得到900mg产物。将剩余的水相浓缩至干, 并将残余物用THF萃取, 得到另外120mg产物。合并所有产物批次, 并从EtOAc中沉淀, 得到330mg含有一些无机杂质的产物。将母液用二氯甲烷处理, 得到另外300mg产物。将两种沉淀的产物级分合并, 得到630mg材料, 使用MeOH的DCM溶液在小硅胶塞上冲洗该材料, 以除去无机杂质。这样得到430mg (9.4mmol, 29%) rac-乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄ (1-rac), 纯度>98% (ELSD)。通过¹H NMR和LCMS确认 (1-rac) 的结构。

[0618] 步骤6: 乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄ (1)

[0619] 使用手性制备型HPLC进行乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄ (1-rac) 的手性拆分。来自该分离的浓缩级分含有乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄的铵盐。通过冻干除去该盐。从1.0g 1-rac中分离出乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄ (320mg) 和乙酰基-D-亮氨酸-2,3,3,4-d₄ (340mg) 两者。乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄ (1) 的纯度为99.6% (ELSD), 光学纯度为97% ee。

[0620] 实施例10

[0621] 乙酰基-亮氨酸-2,3,3-d₃和乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3-d₃的合成



[0623] 可以使用实施例9中描述的方法制备乙酰基-亮氨酸-2,3,3- d_3 和乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3- d_3 。

[0624] 实施例11

[0625] 利用流式细胞术测量溶酶体体积

[0626] 本研究中应用的技术在te Vruchte等人, *J.Clin.Invest.* 3:1320-1328(2014)中描述。简而言之,从美国新泽西州卡姆登市哈登大道403号(邮编08103)Coriell研究所的NINDS人类基因库购得来自家族黑蒙性白痴病AB变体患者的人成纤维细胞。使成纤维细胞或中国仓鼠卵巢细胞在T75培养瓶中生长,用化合物处理7天,用胰蛋白酶消化,离心(180g, 5分钟),用1x PBS洗涤两次,再次离心,并用1ml 100nM LysoTracker-green DND-26 (Invitrogen)的PBS溶液染色(10分钟,在黑暗中)。温育后,将细胞离心(800g, 5分钟),重悬于0.5ml FACS缓冲液(0.1%BSA, 0.02M NaN_3 的1xPBS溶液)中,并在冰上放置最多1小时,然后进行流式细胞术分析(BD Biosciences FACSCanto II或Accuri C6 Plus)。使用Cytometer Setup and Tracking小珠(BD)校准血细胞计数器,并使用BD FACSDiva软件(BD)或BD Accuri C6 Plus软件(BD),使用LysoTracker或碘化丙啶染色的细胞进行补偿。

[0627] 乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4- d_4 (称为rac-N-乙酰基-亮氨酸- d_4)显示出比乙酰基-亮氨酸(称为N-乙酰基-DL-亮氨酸)显著更好的效果。例如,与1mM乙酰基-亮氨酸相比,1mM乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4- d_4 显示出显著的LysoTracker荧光水平降低。在NPC CHO细胞系和家族黑蒙性白痴AB变体人成纤维细胞系中均观察到了这种效果。结果在图1和图2中示出。

[0628] 实施例12

[0629] 药代动力学研究

[0630] 经由口服(po)途径向雄性BALB/c小鼠施用乙酰基-亮氨酸、乙酰基-L-亮氨酸、乙

酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1-rac)和乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1)。在预定时间点收集血浆和组织样本,并使用HR/MS进行分析。血浆浓度与时间曲线在图3-6中呈现。

[0631] 在以100mg/kg的标称剂量口服施用乙酰基-亮氨酸之后,在给药后0.25小时达到乙酰基-D-亮氨酸的C_{max},为86,100ng/ml,其中AUC_{last}为57,800h*ng/ml;在给药后0.25小时达到乙酰基-L-亮氨酸的C_{max},为3,410ng/ml,其中AUC_{last}为2,600h*ng/ml。因此,L型/D型的比率对于C_{max}和AUC_{last}均为0.04。参见图3。

[0632] 在以100mg/kg的标称剂量口服施用乙酰基-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1-rac)之后,在给药后0.50小时达到乙酰基-D-亮氨酸-2,3,3,4-d₄的C_{max},为50,600ng/ml,其中AUC_{last}为99,600h*ng/ml;在给药后0.25小时达到乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1)的C_{max},为3,880ng/ml,其中AUC_{last}为3,430h*ng/ml。因此,L-型/D-型的比率对于C_{max}为0.08,对于AUC_{last}为0.03。参见图4。

[0633] 在以100mg/kg的标称剂量口服施用乙酰基-L-亮氨酸之后,在给药后0.25小时达到乙酰基-D-亮氨酸的C_{max},为436ng/ml,其中AUC_{last}为573h*ng/ml;在给药后0.25小时达到乙酰基-L-亮氨酸的C_{max},为16,800ng/ml,其中AUC_{last}为11,400h*ng/ml。因此,L-型/D-型的比率对于C_{max}为38.5,对于AUC_{last}为19.8。参见图5。

[0634] 在以100mg/kg的标称剂量口服施用乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1)之后,在给药后0.25小时达到乙酰基-D-亮氨酸-2,3,3,4-d₄的C_{max},为3,230ng/ml,其中AUC_{last}为3,150h*ng/ml;在给药后0.25小时达到乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1)的C_{max},为29,300ng/ml,其中AUC_{last}为18,200h*ng/ml。L-型/D-型的比率对于C_{max}为9.08,对于AUC_{last}为5.78。参见图6。

[0635] 这些数据表明,当施用氘代或非氘代乙酰基-亮氨酸时,乙酰基-D-亮氨酸-2,3,3,4-d₄/乙酰基-D-亮氨酸的C_{max}和AUC_{last}的比率分别为0.59和1.72。乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1)/乙酰基-L-亮氨酸的C_{max}和AUC_{last}的比率分别为1.14和1.32。

[0636] 这些数据还表明,当施用氘代或非氘代乙酰基-L-亮氨酸时,乙酰基-D-亮氨酸-2,3,3,4-d₄/乙酰基-D-亮氨酸的C_{max}和AUC_{last}的比率分别为7.40和5.50。乙酰基-L-亮氨酸-2,3,3,4-d₄(1)/乙酰基-L-亮氨酸的C_{max}和AUC_{last}的比率分别为1.75和1.61。

[0637] 现在已经充分描述了本文的方法、化合物和组合物,本领域技术人员将理解,在不影响本文提供的方法、化合物和组合物的范围或它们的任何实施方案的情况下,可以在广泛和等同的条件、制剂和其他参数范围内进行相同的操作。本文引用的所有专利、专利申请和出版物通过引用整体完全并入本文。

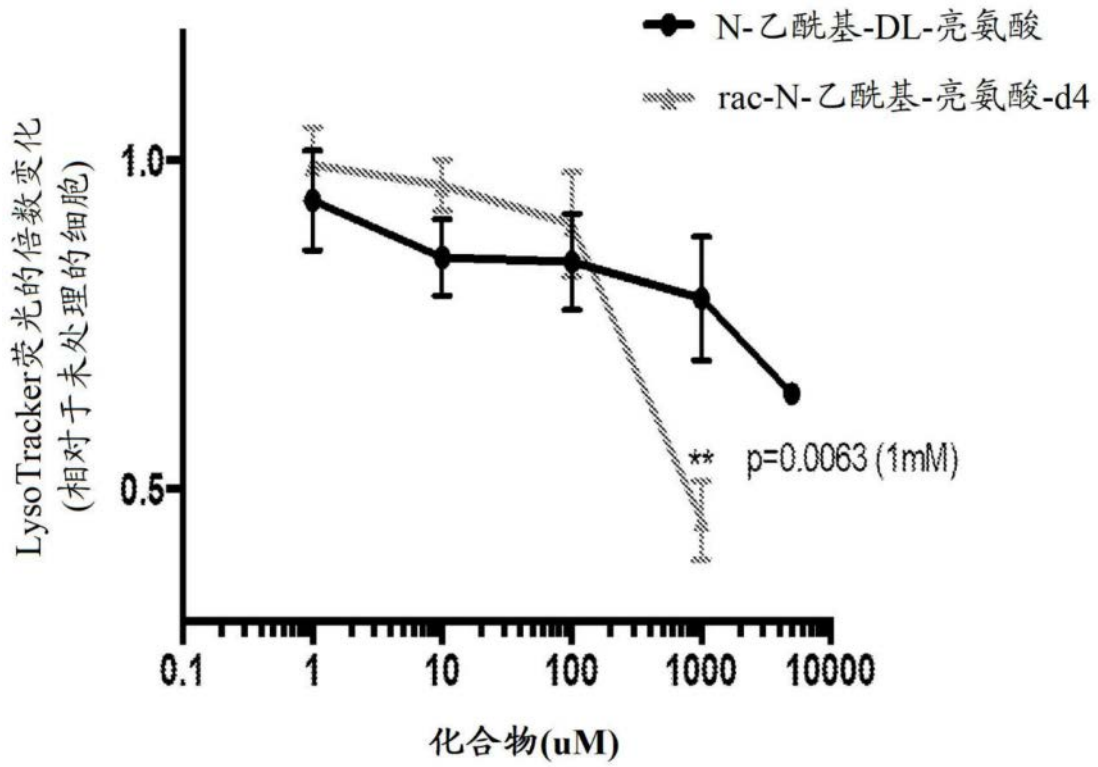


图1

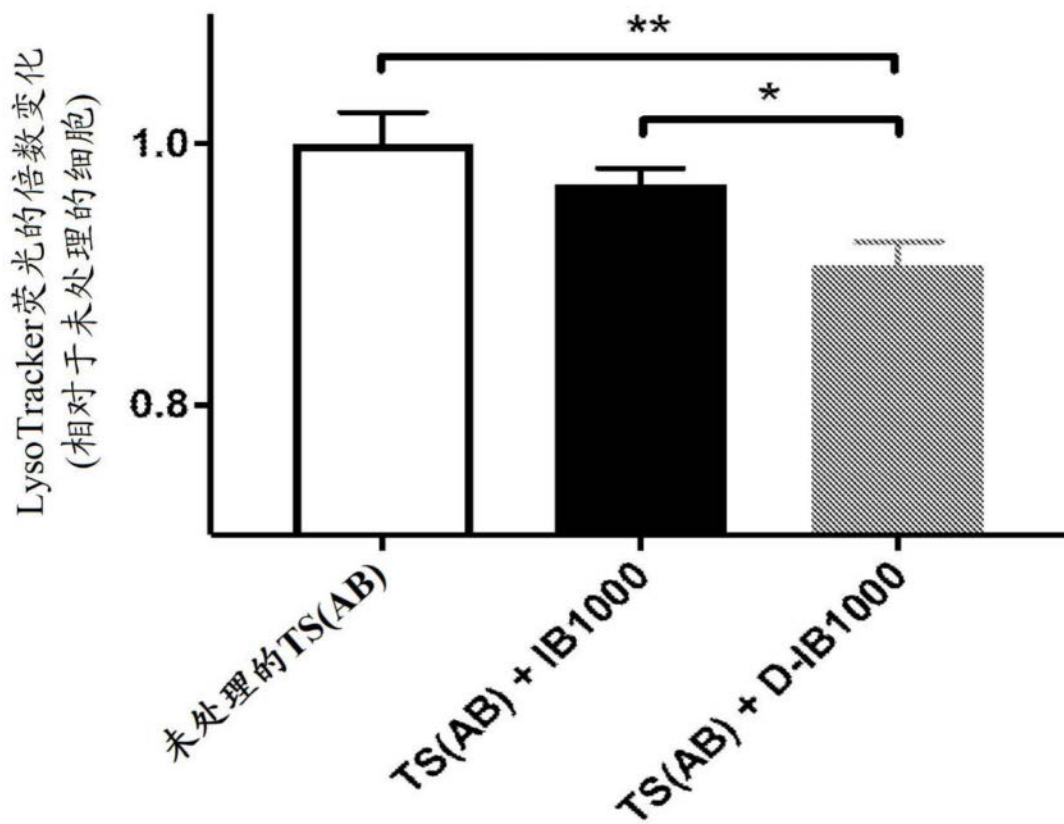


图2

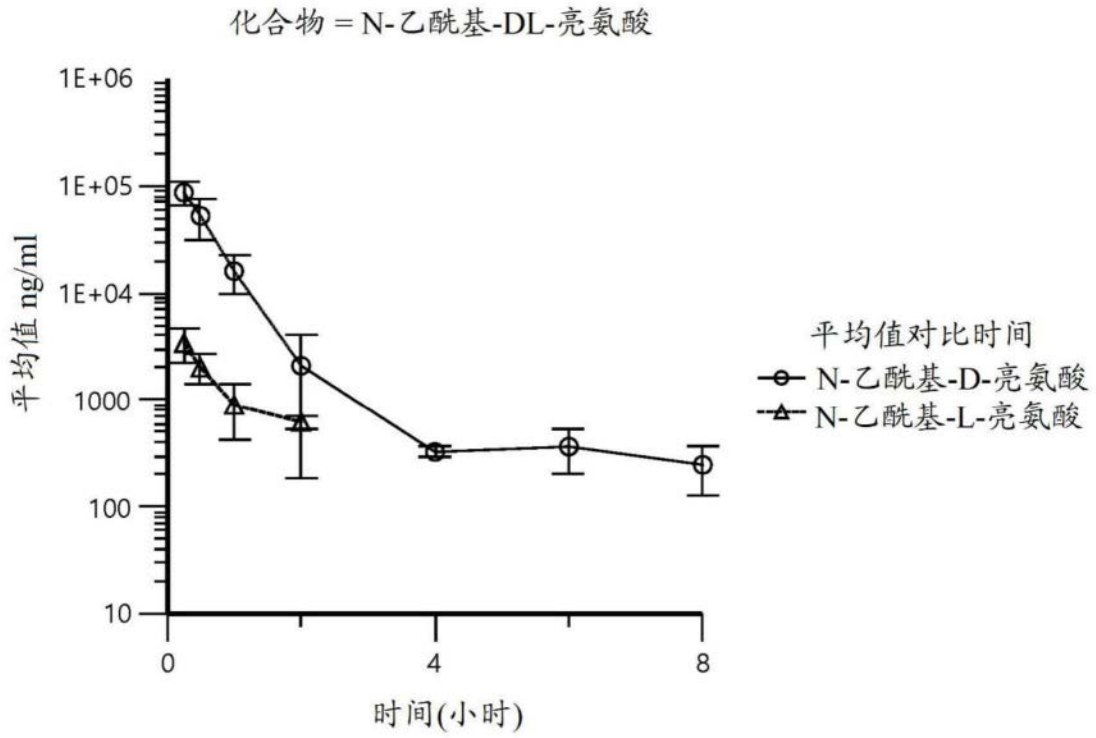


图3

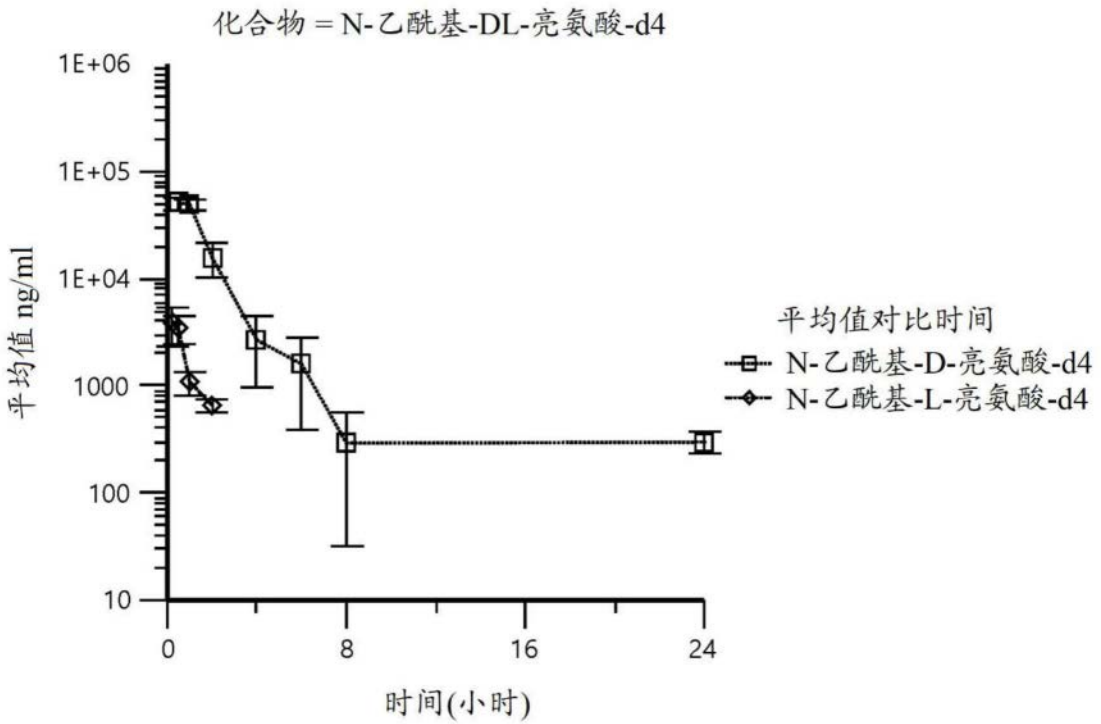


图4

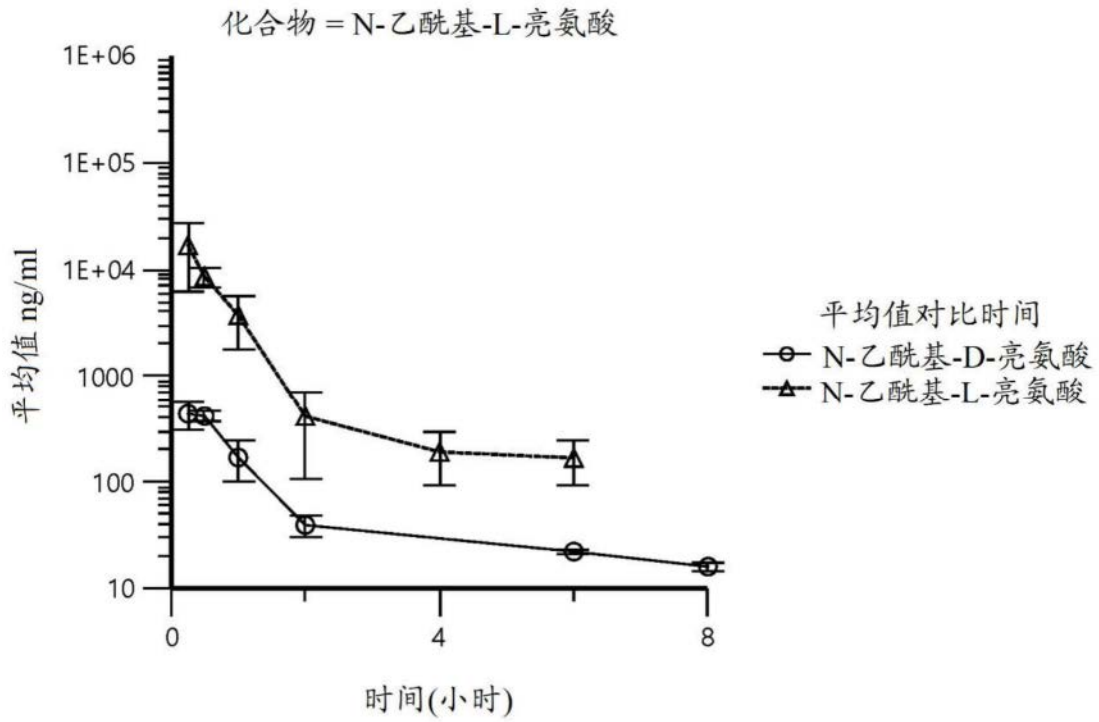


图5

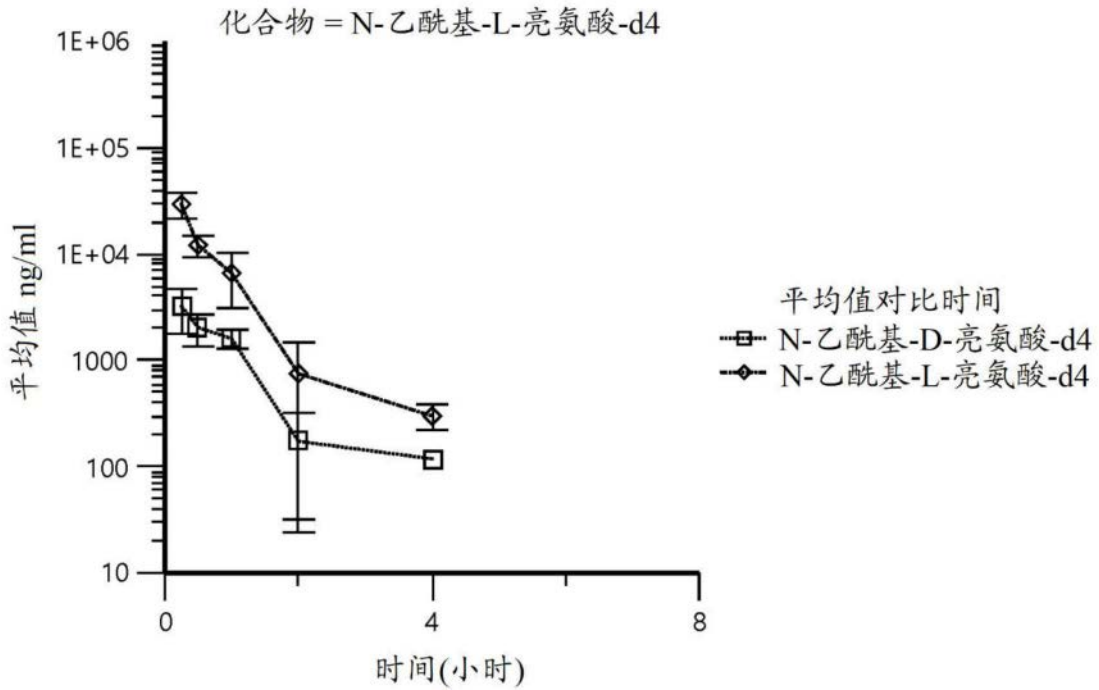


图6