



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0031867
(43) 공개일자 2021년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7037942

(22) 출원일자(국제) 2019년06월06일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년12월30일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/054744

(87) 국제공개번호 WO 2019/234690
국제공개일자 2019년12월12일

(30) 우선권주장
18382402.8 2018년06월06일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
미노릭스 테라퓨틱스 에스.엘.
스페인 이-08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어니스트 유흐 32

(72) 발명자
마티넬 페데몬트 마크
스페인 08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어니스트 유흐 32 미노릭스 테라퓨틱스 에스.엘. 내
피츠쿠에타 라란자 마리아 필라
스페인 08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어니스트 유흐 32 미노릭스 테라퓨틱스 에스.엘. 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 65 항

(54) 발명의 명칭 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 이의 염의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 염을 이룰 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 중추신경계 장애, 비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간염, 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 염증성 호흡 질환, 및 미토콘드리아 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 미토콘드리아 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물 또는 약제의 제조에서의 사용을 위한 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 1/16 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)

(72) 발명자

트래버 로페즈 에스테파니아

스페인 08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어니스
트 유호 32 미노릭스 테라퓨틱스 에스.엘. 내

가르시아 콜라조 아나 마리아

스페인 08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어니스
트 유호 32 미노릭스 테라퓨틱스 에스.엘. 내

페레즈 드 라 크루즈 모레노 마리아 안젤레스

스페인 28221 마하다온다 마드리드 카레테라 델 플
란티오 100 2비

명세서

청구범위

청구항 1

치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로서, 상기 방법은 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 방법이 약 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온: 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온)의 비율로 환자의 혈장에서 상기 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 노출을 제공하는 것인 방법.

청구항 3

질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 질환 또는 장애는 중추신경계 장애, 비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간염, 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암증, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 염증성 호흡 질환, 및 미토콘드리아 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 중추신경계 장애가 신경퇴행성 질환, 뇌혈관 질환, 발작, 간질, 바이러스 질환, 신경염증성 질환, 뇌 종양, 외상성 뇌 손상, 및 희귀 대사 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 백색질디스트로피, 근위축성 측색 경화증(ALS), 파킨슨 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 헌팅톤 무도병, 퇴행성 실조증, 다계통 위축증, 운동 뉴런 질환, 시신경 척수염, NBIA(신경퇴행 및 뇌 철분 축적 장애), 및 신경근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 백색질디스트로피가 부신백색질디스트로피(ALD 또는 X-ALD)인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 퇴행성 실조증이 프리드라이히 실조증인 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 운동 뉴런 질환이 진행성 숨뇌 마비, 가성숨뇌 마비, 원발성 측삭 경화증(PLS), 진행성 근육 위축증, 척수 근육 위축증(SMA), 소아마비후 증후군(PPS)-마리-투스 질환, 길랑-바레 증후군, 및 부신척수신경병증(AMN)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 9

제4항에 있어서, 중추신경계 장애가 전반적 또는 국소적 허혈, 뇌내 출혈, 뇌졸중, 및 혈관성 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 뇌혈관 질환인 방법.

청구항 10

제4항에 있어서, 중추신경계 장애가 수막염, 뇌염, 광견병, 홍역, 볼거리, 회색질척수염, 단순 포진, 및 수두

대상포진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스 질환인 방법.

청구항 11

제4항에 있어서, 희귀 대사 질환이 유기산혈증, 지방산 장애 및 유전적 미토콘드리아 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 12

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 약제학적으로 허용되는 염이 약 10 mg 내지 약 500 mg의 1일 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제3항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 약제학적으로 허용되는 염이 약 50 mg 내지 약 500 mg의 1일 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제9 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 검출 가능한 양의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온이 투여 후 대상체의 중추신경계(CNS)에서 발견되는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온이 일정 용량의 상기 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 경구 투여한 후 1시간 후에 적어도 약 100 µg/h/mL의 노출로 대상체의 CNS에서 발견되고, 여기서 상기 용량은 약 10 mg 내지 약 500 mg인 방법.

청구항 16

제9항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애가 비알콜성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비알콜성 지방간염(NASH)인 방법.

청구항 17

제9항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암증, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 또는 염증성 호흡 질환인 방법.

청구항 18

제9항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군, 알파 질환; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 라이-유사 증후군; 모계 유전된 라이 증후군(MILS); 미토콘드리아 고갈 증후군(MDS); 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군(MDDS); 미토콘드리아 뇌근병증; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO); 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 미토콘드리아 근병증; 심근병증; 미토콘드리아 뇌병증; 근간대성 간질; 모계 유전된 당뇨병 및 난청(MIDD); 실조증 신경병증 스펙트럼; 3-메틸글루타콘산뇨증; 감각신경성 난청; 라이-유사 증후군의 신경방사선 소견(MEGDEL); SURF1(복합체 IV 과다 단백질 결핍에 기인한 COX 결핍 라이 증후군); 산화적 인산화 장애; 버쓰 증후군; 치명적 영아 심근병증(LIC); 피루베이트 카르복실라제 결핍; 피루베이트 데히드로게나제 결핍; POLG 돌연변이; 교란된 피루베이트 산화 및 ATP + PCr 생산 속도를 포함하여 지금까지 해결되지 않은 유전적 결함을 갖는 분리되거나 조합된 OXPHOS 결핍; POLG2 돌연변이; 카르티닌-아실-카르티닌 결핍; 카르티닌 결핍; 크레아티닌 결핍 증후군; 코-엔자임 Q10 결핍; 복합체 I 결핍; 복합체 II 결핍; 복합체 III 결핍; 복합체 IV 결핍; 복합체 V 결핍; 락트

산 산증; 뇌 줄기 및 척수 연루 및 락테이트 상승을 갖는 백색질뇌병증(LBSL); 루프트 질환; 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제(CPT I 또는 CPT II) 결핍; 단쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(SCAD); 단쇄 3-히드록시아세틸-CoA 데히드로게나제 결핍(SCHAD); 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MCAD); 다발성 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MADD); 장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(LCAD); 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(VLCAD); 삼작용성 단백질(TFP) 결핍; 및 II형 글루타르산뇨증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 원발성 미토콘드리아 장애인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군; 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 복합체 I 결핍; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 락산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 및 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 20

제9항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 미토콘드리아 질환이 뒤시엔느 근육 디스트로피(DMD); 베커 근육 디스트로피(BMD); 근간장성 디스트로피(BMD); 선천성 근병증; 글리코겐 저장 장애; 척수-숨뇌 근육 위축증(SBMA); 아르기노숙신산뇨증; 자폐 스펙트럼 장애(ASD); 피부의 자가면역 질환(예컨대, 심상성 천포창 및 루푸스); 메틸말론산 및 프로피온산뇨증; 장애 또는 퓨린 및/또는 피리미딘 합성; 얼굴어깨위팔 근육 디스트로피(FSHD); 선천성 근육 디스트로피; 콜라겐 VI 근육 디스트로피(예컨대, 울리히 선천성 근육 디스트로피, 베스렘 근병증, 눈인두 원위, 및 에머리-드라이푸스); 디조지 증후군; 및 신경근육 장애(예컨대, 팔다리-이음 근육 디스트로피, 염증성 근병증, 샤르코 마리 투스(CMT) 신경병증, 및 약물 유발된 말초 신경병증)로 이루어진 군으로부터 선택되는 2차 미토콘드리아 장애인 방법.

청구항 21

제9항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 또 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 몰당 총 수소 원자 수의 1% 이하가 ²H 동위원소의 형태인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 대상체에게 경구, 구강내, 국소적, 표피, 피하, 경피, 근육내, 비경구, 안구, 직장, 질, 흡입, 협측, 설하, 또는 비강내 제형으로 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 제형이 경구 제형인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 경구 제형이 고체인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 경구 고체 제형이 정제, 캡슐, 환제, 또는 복수의 과립인 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 경구 제형이 경구 용액 또는 경구 현탁액인 방법.

청구항 28

질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 방법은 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사되고,

(a) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 곡선하 면적(AUC_{ss})은 약 34 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이거나;

(b) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss})는 약 55 내지 약 9126 ng/mL이거나;

(c) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 34 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이고, 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 55 내지 약 9126 ng/mL이고;

(i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정되는 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 100 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 150 μg·h/mL 내지 약 250 μg·h/mL인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 175 μg·h/mL 내지 약 225 μg·h/mL인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 200 μg·h/mL인 방법.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 2306 내지 약 9126 ng/mL인 방법.

청구항 34

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 5000 내지 약 6500 ng/mL인 방법.

청구항 35

제28항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 5500 내지 약 6000 ng/mL인 방법.

청구항 36

제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $C_{min\ ss}$ 가 약 5716 ng/mL인 방법.

청구항 37

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, AUC_{ss} , $C_{min\ ss}$, 또는 AUC_{ss} 및 $C_{min\ ss}$ 이 적어도 7일 후에 측정되는 것인 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, AUC_{ss} , $C_{min\ ss}$, 또는 AUC_{ss} 및 $C_{min\ ss}$ 이 적어도 10일 후에 측정되는 것인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, AUC_{ss} , $C_{min\ ss}$, 또는 AUC_{ss} 및 $C_{min\ ss}$ 이 적어도 14일 후에 측정되는 것인 방법.

청구항 40

제28항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 환자에게 mL당 약 5-15 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드를 포함하는 현탁액으로 투여되는 것인 방법.

청구항 42

제28항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애가 중추신경계 질환 또는 장애, 미토콘드리아 질환, 비알콜성 지방간염(NASH), 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 및 염증성 호흡 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 중추신경계 장애가 신경퇴행성 질환, 뇌혈관 질환, 발작, 간질, 바이러스 질환, 신경염증성 질환, 뇌 종양, 외상성 뇌 손상, 및 희귀 대사 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 신경퇴행성 질환이 백색질디스트로피, 근위축성 측색 경화증(ALS), 파킨슨 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 헌팅톤 무도병, 퇴행성 실조증, 다계통 위축증, 운동 뉴런 질환, 시신경 척수염, NBIA(신경퇴행 및 뇌 철분 축적 장애), 및 신경근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 백색질디스트로피가 부신백색질디스트로피(ALD 또는 X-ALD)인 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 퇴행성 실조증이 프리드라이히 실조증인 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 운동 뉴런 질환이 진행성 숨뇌 마비, 가성숨뇌 마비, 원발성 측삭 경화증(PLS), 진행성 근육 위축증, 척수 근육 위축증(SMA), 소아마비후 증후군(PPS)-마리-투스 질환, 길랑-바레 증후군, 및 부신척수신경

병증(AMN)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 48

제43항에 있어서, 중추신경계 장애가 전반적 또는 국소적 허혈, 뇌내 출혈, 뇌졸중, 및 혈관성 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 뇌혈관 질환인 방법.

청구항 49

제43항에 있어서, 중추신경계 장애가 수막염, 뇌염, 광견병, 홍역, 볼거리, 회색질척수염, 단순 포진, 및 수두 대상포진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스 질환인 방법.

청구항 50

제43항에 있어서, 희귀 대사 질환이 유기산혈증, 지방산 장애 및 유전적 미토콘드리아 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 51

제42항에 있어서, 질환 또는 장애가 비알콜성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비알콜성 지방간염(NASH)인 방법.

청구항 52

제42항에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 또는 염증성 호흡 질환인 방법.

청구항 53

제42항에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군, 알파 질환; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 라이-유사 증후군; 모계 유전된 라이 증후군(MILS); 미토콘드리아 고갈 증후군(MDS); 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군(MDDS); 미토콘드리아 뇌근병증; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO); 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 미토콘드리아 근병증; 심근병증; 미토콘드리아 뇌병증; 근간대성 간질; 모계 유전된 당뇨병 및 난청(MIDD); 실조증 신경병증 스펙트럼; 3-메틸글루타르산뇨증; 감각신경성 난청; 라이-유사 증후군의 신경방사선 소견(MEGDEL); SURF1(복합체 IV 과다 단백질 결핍에 기인한 COX 결핍 라이 증후군); 산화적 인산화 장애; 버쓰 증후군; 치명적 영아 심근병증(LIC); 피루베이트 카르복실라제 결핍; 피루베이트 데히드로게나제 결핍; POLG 돌연변이; 교란된 피루베이트 산화 및 ATP + PCr 생산 속도를 포함하여 지금까지 해결되지 않은 유전적 결함을 갖는 분리되거나 조합된 OXPHOS 결핍; POLG2 돌연변이; 카르티닌-아실-카르티닌 결핍; 카르티닌 결핍; 크레아티닌 결핍 증후군; 코-엔자임 Q10 결핍; 복합체 I 결핍; 복합체 II 결핍; 복합체 III 결핍; 복합체 IV 결핍; 복합체 V 결핍; 락트산 산증; 뇌 줄기 및 척수 연루 및 락테이트 상승을 갖는 백색질뇌병증(LBSL); 루프트 질환; 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제(CPT I 또는 CPT II) 결핍; 단쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(SCAD); 단쇄 3-히드록시아세틸-CoA 데히드로게나제 결핍(SHAD); 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MCAD); 다발성 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MADD); 장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(LCAD); 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(VLCAD); 삼작용성 단백질(TFP) 결핍; 및 II형 글루타르산뇨증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 원발성 미토콘드리아 장애인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군; 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 복합체 I 결핍; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 및 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 55

제42항에 있어서, 미토콘드리아 질환이 뒤시엔느 근육 디스트로피(DMD); 베커 근육 디스트로피(BMD); 근긴장성 디스트로피(BMD); 선천성 근병증; 글리코겐 저장 장애; 척수-슴뇌 근육 위축증(SBMA); 아르기노숙신산뇨증; 자폐 스펙트럼 장애(ASD); 피부의 자가면역 질환(예컨대, 심상성 천포창 및 루푸스); 메틸말론산 및 프로피온산뇨증; 장애 또는 퓨린 및/또는 피리미딘 합성; 얼굴어깨위팔 근육 디스트로피(FSHD); 선천성 근육 디스트로피; 콜라겐 VI 근육 디스트로피(예컨대, 올리히 선천성 근육 디스트로피, 베스렘 근병증, 눈인두 원위, 및 에머리-드 라이푸스); 디조지 증후군; 및 신경근육 장애(예컨대, 팔다리-이음 근육 디스트로피, 염증성 근병증, 샤르코 마 리 투스(CMT) 신경병증, 및 약물 유발된 말초 신경병증)로 이루어진 군으로부터 선택되는 2차 미토콘드리아 장애인 방법.

청구항 56

유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 경구 제형으로서, 여기서 유효량은,

(a) 환자의 혈장에서 약 34 $\mu\text{g h/mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g h/mL}$ 의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 극선하 면적(AUC_{ss});

(b) 환자의 혈장에서 약 55 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss}); 또는

(c) 환자의 혈장에서 약 34 $\mu\text{g h/mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g h/mL}$ 의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}, 및 환자의 혈장에서 약 55 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}

를 제공하고;

(i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정되는 것인 경구 제형.

청구항 57

제56항에 있어서, 약 10 내지 약 500 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 경구 제형.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 약 50 내지 약 500 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 경구 제형.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 고체인 경구 제형.

청구항 60

제59항에 있어서, 경구 고체 제형이 정제, 캡슐, 환제, 또는 복수의 과립인 경구 제형.

청구항 61

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 제형이 경구 용액 또는 경구 현탁액인 경구 제형.

청구항 62

치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이

를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로서, 방법은 환자로부터 취득된 샘플에서 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 혈장 농도를 결정하여 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 기준선 농도를 제공하는 단계; 및

(a) 일정량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;

(b) (a)에 따라 5일 이상 투여한 후 환자로부터 혈장 샘플을 취득하는 단계;

(c) (b)에서 취득된 혈장 샘플에서 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 혈장 농도를 결정하는 단계; 및

(d) (c)에서 취득된 혈장 샘플에서의 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 농도를 기준으로 하여, 밀리그램 단위의 재계산된 양의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계

를 포함하고, 여기서

(i) PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 기준선 농도에 비해 (c)에서 약 200% 이하의 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 증가는 mg 단위의 더 많은 양의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 것을 포함하고;

(ii) PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 기준선 농도에 비해 (c)에서 약 600% 이상의 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 증가는 mg 단위의 더 적은 양의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 것을 포함하고;

(iii) PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 기준선 농도에 비해 (c)에서 약 200% 내지 약 600%의 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커의 증가는 mg 단위의 동일한 양의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커가 아디포넥틴인 방법.

청구항 64

치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이 를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로서, 방법은,

(i) 일정량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;

(ii) (i)에 따른 투여의 적어도 4일 후 환자로부터 혈장 샘플을 취득하는 단계;

(iii) (ii)에서 취득된 혈장 샘플에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도를 결정하는 단계; 및

(iv) 하기 수학적 식 1에 따라 결정된 밀리그램 단위의 재계산된 양의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계

를 포함하는 것인 방법:

$$\text{새로운 양(mg)} = \text{SD} \times \left(\frac{\text{CMT}}{\text{PC}} \right)_{\text{수학적 식 1}}$$

상기 식에서,

SD는 (i)에서 환자에게 투여된 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 mg 단위의 양이고;

CMT는 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 $C_{\text{min target}}$ 이고;

$C_{min \text{ target}} = (\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL} \text{ 단위의 표적 AUC} \times 0.0341 \pm 20\%) - 1104 \pm 20\%$ 이고;

PC는 (iii)에서 결정된 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 혈장 농도이다.

청구항 65

치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로서, 방법은 초기 용량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및

(a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 149 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 더 높은 용량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;

(b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 241 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 더 낮은 용량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는

(c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 150 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 내지 240 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 인 경우 변하지 않은 용량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계

를 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 6월 6일에 출원된 유럽 출원 번호 EP18382402.8에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 중추신경계 장애, 비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간염, 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 염증성 호흡 질환, 및 미토콘드리아 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 피오글리타존은 2형 당뇨병 치료에 사용하기 위해 시판되는 약물이다. 피오글리타존은 피옥시즘 증식인자 활성화화된 수용체 감마(PPAR- γ)에 대한 강력한 효능제이다. 그러나, 피오글리타존은 약물 대 약물 상호 작용, 심혈관 효과, 체액 저류, 체중 증가 및 방광암에 대한 가능성을 포함한 원치 않는 부작용과 관련이 있다(예컨대, 문헌(Kus *et al.*, *PLoS ONE* 6(11): e27126 (2011)) 참조). 따라서, 피오글리타존의 고용량 및/또는 만성 투여는 높은 전신 노출이 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 바람직하지 않다.

[0006] 피오글리타존은 생체 내에서 많은 대사산물로 전환되는 "더티(dirty)" 약물이다. 경구 투여 후 피오글리타존의 대사 경로는 여러 동물 종 및 인간에서 연구되었으며, 대사산물은 문헌에 기재되어 있다(예컨대, 문헌(Sohda *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 43(12):2168-2172 (1995) 및 Maeshiba *et al.*, *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 47(1):29-35 (1997)) 참조). M-I에서 M-VI로 명명된 적어도 6개의 대사산물이 확인되었다. 이들 대사산물 중,

M-II, M-III 및 M-IV는 약간의 약리학적 활성을 나타내지만, 당뇨병 전임상 모델에서 피오글리타존보다 덜 활성이다.

- [0007] 피오글리타존의 대사 경로에서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(대사산물 M-IV)은 피리딘-2-일 고리에서 지방족 메틸렌기의 히드록실화에 의해 형성되며, 이는 추가로 산화되어 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(대사산물 M-III)을 형성한다. 예컨대, 문헌(Maeshida *et al.*, 상기 참조)을 참조한다. 이들 화합물 둘 다는 선택적 피옥시좀 증식인자 활성화된 수용체 감마(PPAR- γ) 효능제 활성을 나타내는 것으로 기재되어 있다.
- [0008] WO 2015/150476 A1은 중추 신경계 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 개시한다. WO 2015/150476 A1은 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온이 혈액-뇌-장벽(BBB)을 관통할 수 있다고 기재한다. 국제 출원 PCT/IB2017/057587은 비알콜성 지방간 질환("NAFLD"), 비알콜성 지방간염("NASH"), 및 다른 질환 및 장애의 치료를 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 개시한다.
- [0009] 중추 신경계(CNS) 장애는 뇌 및 척수의 임의의 구성 요소의 질환이다. CNS 장애는 신경퇴행성 질환(예컨대, 알츠하이머 질환, 헌팅톤 무도병, 파킨슨 질환, 근위축성 측색 경화증(ALS), 퇴행성 실조증, 예컨대 프리드라이히 실조증, 다발성 경화증, 다계통 위축증 및 백색질디스트로피), 뇌혈관 질환(예컨대, 전반성 또는 국소적 허혈, 뇌내 출혈, 뇌졸중), 발작 및 간질, 바이러스 질환(예컨대, 수막염, 뇌염), 뇌 종양 및 신경염증성 질환과 같은 질환의 전체 진행 동안 신경계가 영향을 받는 장애를 포함한다. CNS 장애는 또한 신경계가 장애 발달의 최신 단계 동안에만 영향을 받는 장애를 포함한다. 이들 장애는 유기산혈증 또는 지방산 장애 및 유전 적 미토콘드리아 장애와 같은 희귀 대사 질환을 포함한다.
- [0010] 다양한 중수소 농축된 2,4-티아졸리딘디온이 US 2014/0275180에 기재되어 있다. 이 문서는 또한 다양한 상이한 질환의 치료에서 그들의 예언적 사용을 개시한다.
- [0011] 미토콘드리아는 적혈구를 제외한 인체의 모든 세포 내부에 존재하는 작은 서브유닛이다. 미토콘드리아의 주요 역할은 세포에 들어가는 산소를 사용하여 음식을 유용한 에너지로 변환하는 것이다. 미토콘드리아 내부 막을 가로지르는 피루베이트 흡수는 해당작용 및 산화적 인산화의 균형을 맞추고 이화 및 동화 대사의 균형을 유지하는 능력을 갖는 세포 에너지 대사의 중심 지점이다(예컨대, 문헌(Divakaruni *et al.*, *PNAS* 110(14):5422-5427 (2013)) 참조). 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(MPC)는 세포질로부터 미토콘드리아로 피루베이트 흡수를 촉진하는 내부 막 수송 체이다. 이는 미토콘드리아 기질 활용의 중심 조절자이며, 미토콘드리아 피루베이트 흡수의 제한은 지방산 및 다양한 아미노산의 사용을 강화하여 세포 에너지 및 생합성을 촉진할 수 있다(예컨대, 문헌(Divakaruni *et al.*, *J. Cell Biol.* (2017)) 참조).
- [0012] MPC는 내부 미토콘드리아 막에서 캐리어 복합체를 형성하는 2개의 단백질인 MPC1 및 MPC2를 함유한다. MPC는 피루베이트를 미토콘드리아 기질로 수송하며 이는 피루베이트 대사에 필요하고 대사 경로에 중요하다(예컨대, 문헌(McCommis *et al.*, *Biochem. J.* 466: 443-454 (2015)) 참조).
- [0013] 미토콘드리아 질환은 일 그룹의 장애이며, 각각은 미토콘드리아 기능 이상을 수반한다. 미토콘드리아 질환은 미토콘드리아가 신체가 적절히 기능하기에 충분한 에너지를 생산하지 못할 때 발생하는 만성적, 유전적 및 종종 유전된 장애이다. 미토콘드리아 질환은 출생 시 나타날 수 있지만 모든 연령대에서도 발생할 수 있다. 이러한 질환은 뇌, 신경, 근육, 신장, 심장, 간, 눈, 귀 및/또는 뼈의 세포에 영향을 미칠 수 있다. 미토콘드리아 기능 이상은 또 다른 질환 또는 병태로 인해 미토콘드리아가 제대로 작동하지 않을 때 발생한다. 미토콘드리아 질환은 원발성 및 2차 미토콘드리아 장애를 포함하는 이질적인 장애 그룹을 지칭한다(예컨대, 문헌(Niyazov *et al.*, *Mol. Syndromol.* 7:122-137 (2016)) 참조). 원발성 미토콘드리아 장애는 OXPHOS(산화적 인산화) 단백질을 직접 코딩하는 미토콘드리아 DNA(mtDNA) 및/또는 핵 DNA(nDNA) 유전자에서 배선 돌연변이로 인해 발생하거나 OXPHOS 과정을 실행하는 데 필요한 복잡한 기계의 생산에 영향을 주어 OXPHOS 기능에 영향을 미칠 수 있다. 대조적으로, 2차 미토콘드리아 장애는 비-OXPHOS 유전자에 배선 돌연변이를 갖는 유전된 질환을 포함하여 OXPHOS를 수반하지 않는 많은 병리학적 과정에서 발생한다. 2차 미토콘드리아 장애는 또한 산화적 스트레스를 유발할 수 있는 불리한 환경 영향으로 인해 획득될 수 있다. 자폐증, 파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 근육 디스트로피, 루 게릭 질환, 당뇨병 및 암을 포함한 많은 병태가 2차 미토콘드리아 기능 이상으로 이어질 수 있다.
- [0014] 티아졸리딘디온인 로시글리타존은 생리학적 농도에서 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(MPC)에 결합하고 피루베

이트 대사를 급격하게 억제하는 것으로 보고되었다(예컨대, 문헌(Colca *et al.*, *PLOS ONE* 8(5):e61551-e61551 (2013)) 참조). 디바카루니(Divakaruni) 등은 도 3c를 참조하여 티아졸리딘디온이 MPC의 예리한 특이적 억제제라고 기재한다(Divakaruni *et al.*, *PNAS* 110(14):5424 (2013)). 그러나, 피오글리타존이 공개문에 언급되기는 하였으나, 도 3c는 피오글리타존의 MPC 억제에 대한 어떠한 결과도 제공하지 않는다.

발명의 내용

[0015] 본 개시내용은 중추신경계 장애, 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 염증성 호흡 질환, 및 미토콘드리아 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

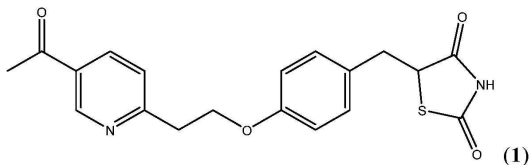
[0016] 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온이 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사된다는 것은 이전에는 기재된 바 없었다. 또한, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여가 중추신경계 장애, 비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간염, 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 염증성 호흡 질환, 및 미토콘드리아 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다는 것은 이전에는 기재된 바 없었다.

[0017] 본 발명자들은 놀랍게도 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 이의 약제학적으로 허용되는 염(본원에서 "화합물 (1)"로 지칭됨)이 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사된다는 것을 밝혀내었다. 생체내에서의 이러한 변환은 이전에는 기재된 바 없었다. 그러나, 반대의 변환, 즉 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로의 대사는, 예컨대 문헌(Maeshida *et al.*, 상기 참조)에 기재되었다.

[0018] 또한, WO 2015/150476 A1은 화합물 (1)이 BBB를 관통하지 않는다고 기재하고 있다. 따라서, 본 발명자들은 예기치 않게 화합물 (1) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 BBB를 관통하는 이의 대사산물인 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온에 의해 CNS 장애를 치료하는 데 효과적으로 사용될 수 있다는 것을 밝혀내었다.

[0019] 화합물 (1)은 1개의 비대칭 중심을 갖는 반면, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 2개의 비대칭 중심을 갖는다. 따라서, 질환 또는 장애의 치료를 위해 본질적으로 동일한 노출 수준 및/또는 치료 효능을 달성하도록 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 대신에 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것은 화학, 제조 및 제어(CMC) 관점에서 예기치 못한 이익을 제공한다.

[0020] 한 측면에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 방법은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함한다:



[0021]

[0022] 또 다른 측면에서, 방법은 약 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온:화합물 (1))의 비율로 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 노출을 제공한다. 본 발명자들은 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드의 투여 시 다중 상승 용량(MAD) 연구를 기준으로 하여 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-IV)과

5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-III) 사이의 비율이 7:3(M-IV:M-III)임을 발견하였다.

- [0023] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사되며:
- [0024] (a) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 곡선하 면적(AUC_{ss})은 약 34 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이거나;
- [0025] (b) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss})는 약 55 내지 약 9126 ng/mL이거나;
- [0026] (c) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 34 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이고, 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 55 내지 약 9126 ng/mL이고;
- [0027] (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정된다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사되고;
- [0029] (a) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 곡선하 면적(AUC_{ss})은 약 100 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이거나;
- [0030] (b) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss})는 약 2306 내지 약 9126 ng/mL이거나;
- [0031] (c) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 100 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이고, 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 2306 내지 약 9126 ng/mL이고;
- [0032] (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정된다.
- [0033] 본 개시내용의 이러한 측면의 한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 CNS 질환 또는 장애이다.
- [0034] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 여기서 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질환 또는 장애는 중추신경계 장애, 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 비알콜성 지방간염(NASH), 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 염증성 호흡 질환, 및 미토콘드리아 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0035] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 유효량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 경구 제형을 제공하며, 유효량은,
- [0036] (a) 환자의 혈장에서 약 34 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 곡선하 면

적(AUC_{ss});

- [0037] (b) 환자의 혈장에서 약 55 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss}); 또는
- [0038] (c) 환자의 혈장에서 약 34 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}, 및 환자의 혈장에서 약 55 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}
- [0039] 를 제공하며;
- [0040] (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정된다. 또 다른 실시양태에서, (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (iii)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여한 지 3-15일, 예컨대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15일 후에 측정된다. 또 다른 실시양태에서, (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (iii)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여한 지 4일 후에 측정된다. 또 다른 실시양태에서, (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (iii)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여한 지 5일 후에 측정된다.
- [0041] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 유효량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 경구 제형을 제공하며, 유효량은
- [0042] (a) 환자의 혈장에서 약 100 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 곡선하 면적(AUC_{ss});
- [0043] (b) 환자의 혈장에서 약 2306 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss}); 또는
- [0044] (c) 환자의 혈장에서 약 100 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}, 및 환자의 혈장에서 약 2306 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}
- [0045] 를 제공하며;
- [0046] (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정된다. 또 다른 실시양태에서, (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (iii)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여한 지 3-15일, 예컨대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15일 후에 측정된다. 또 다른 실시양태에서, (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (iii)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여한 지 4일 후에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (iii)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여한 지 5일 후에 투여된다.
- [0047] 본 개시내용의 추가의 실시양태 및 이점은 부분적으로 후속하는 기술에서 설명될 것이며, 기술로부터 나오거나 본 개시내용의 실시예에 의해 학습될 수 있다. 본 개시내용의 실시양태 및 이점은 첨부된 청구범위에서 특히 지적되는 요소 및 조합에 의해 실현되고 달성될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0048]

도 1은 50 mg/kg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 마우스에 경구 투여한 후 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(사각형으로 표시됨) 및 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(원으로 표시됨)의 혈장 수준을 나타낸다.

도 2는 수컷 마우스에 MIN-102 또는 M3의 단일 경구 용량 투여 후(용량: 4.5 mg/kg) 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(도면에서 M3로 표시됨) 및 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(도면에서 MIN-102로 표시됨)의 전신 노출의 백분율(AUC)을 나타낸다.

도 3은 수컷 래트에 MIN-102 또는 M-III의 단일 경구 용량 투여 후(용량: 10 mg/kg) 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(도면에서 M3로 표시됨) 및 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(도면에서 MIN-102로 표시됨)의 전신 노출의 백분율(AUC)을 나타낸다.

도 4는 인간 환자에 135 mg 및 270 mg의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드를 매일 경구 투여한 후 정상 상태에서의 최저값(trough value)(도면에서 C_{min} ng/mL로 표시됨)과 정상 상태에서의 곡선하 면적(도면에서 AUC ng·h/mL로 표시됨)의 관계를 나타내는 선 그래프이다.

도 5는 HEK 세포에서 BRET-검정을 이용한 시험관내 MPC 억제 활성 모델에서의 MIN-102 및 피오글리타존의 MPC 억제 효과의 비교를 나타낸다.

도 6a는 HeLa 세포에서 OCR에 대한 MIN-102의 효과를 나타낸다.

도 6b는 A549 세포에서 OCR에 대한 MIN-102의 효과를 나타낸다.

도 7a는 야생형 MDS MB231 세포에서 OCR에 대한 MIN-102의 효과를 나타낸다.

도 7b는 MDS MB231 KO 세포에서 OCR에 대한 MIN-102의 효과를 나타낸다.

도 8은 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 래트에서 MIN-102로 처리한 후 아디포넥틴 수준의 비교를 나타낸다.

도 9는 수컷 개에 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 MIN-102의 단일 경구 용량 투여 후(용량 3 mg/kg) 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(도면에서 M3로 표시됨) 및 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(도면에서 MIN-102로 표시됨)의 전신 노출의 백분율(AUC)을 나타낸다.

도 10은 120분 인큐베이션한 후 MDCKII 세포 배양물에서 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(도면에서 M-III로 표시됨)의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(도면에서 M-IV로 표시됨)으로의 전환을 나타낸다.

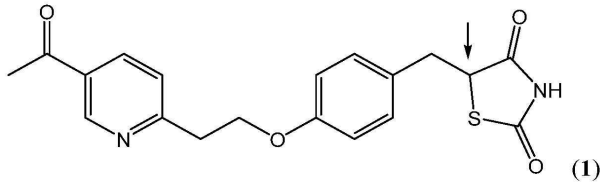
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049]

본 개시내용의 방법은 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 놀랍게도 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 (또한 5-{4-[2-(5-아세틸피리딘-2-일)에톡시]벤질}-티아졸리딘-2,4-디온, 케토피오글리타존, 케토 피오글리타존, 또는 M-III로도 불림) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 인간 또는 동물의 신체에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 (또한 5-(4-(2-(5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일)에톡시)벤질)티아졸리딘-2,4-디온, 히드록시피오글리타존, 히드록시 피오글리타존, 또는 M-IV로도 불림)으로 대사된다는 것이 밝혀졌다.

[0050]

5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 화살표로 나타낸 바와 같이 티아졸리딘-디온 고리의 5-위치에 하나의 키랄 중심을 갖는다:



- [0051]
- [0052] 본원에 사용된 용어 "5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온: 또는 "화합물 (1)"은 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 모든 가능한 입체이성질체 (하기의 화합물 (2) 및 (3) 참조), 및 라세미체 혼합물을 포함한 이의 혼합물을 포함한다.
- [0053] 또 다른 실시양태에서, 화합물 (1)은 (R)-5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(화합물 (2)) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0054] 또 다른 실시양태에서, 화합물 (1)은 (S)-5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(화합물 (3)) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0055] 본 개시내용에서 화합물 (1) 내지 (3)에 대한 언급은 주로 그의 동위원소 ¹H의 형태인, 즉 화합물의 몰당 총 수소 원자 수의 1% 이하가 ²H 동위원소(중수소)의 형태인 수소 원자를 갖는 화합물 (1) 내지 (3)을 지칭하는 것으로 의도된다. 한 실시양태에서, 화합물의 몰당 총 수소 원자 수의 0.015% 이하(이는 중수소의 자연적 풍부도임)가 ²H 동위원소(중수소)의 형태이다.
- [0056] 한 실시양태에서, 환자에게 비등몰량의 각각의 화합물 (2) 및 (3) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 혼합물이 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 혼합물은 45% ± 10% w/w의 양으로 각각의 화합물 (2) 및 (3) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 혼합물은 50% ± 5% w/w의 양으로 각각의 화합물 (2) 및 (3) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0057] 또 다른 실시양태에서, 환자에게 각각의 화합물 (2) 및 (3) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 혼합물이 투여될 수 있으며, 여기서 혼합물은 화합물 (2) 또는 (3) 중 하나의 거울상이성질체 파인을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 환자에게 등몰량의 각각의 화합물 (2) 및 (3) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 즉 50% w/w의 양으로 각각의 화합물을 포함하는 혼합물이 투여될 수 있다.
- [0058] 화합물 (2) 또는 (3)의 혼합물의 또 다른 실시양태에서, 언급된 2개의 화합물은 등몰량으로 존재한다. 상기 혼합물은 또한 하나의 화합물 (2) 또는 (3)에 대해 거울상이성질체적으로 농축될 수 있다.
- [0059] 본 개시내용의 또 다른 측면인 화합물 (1)의 적합한 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대 본 개시내용의 화합물의 약제학적으로 허용되는 산부가염은, 제한 없이, 하기를 포함하는 산으로부터 제조될 수 있다: 포름산, 아세트산, 프로피온산, 벤조산, 아세트산, 프로피온산, 벤조산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말레산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 질산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 이소시트르산, 지나포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 파모산, 프로피온산, 안트라닐산, 메실산, 나파디실레이트, 옥살아세트산, 올레산, 스테아르산, 살리실산, p-히드로벤조산, 니코틴산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄술폰산, 인산, 포스폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 판토텐산, 툴루엔술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 술파닐산, 황산, 살리실산, 사이클로헥실아미노술폰산, 알겐산, β-히드록시부티르산, 갈락타르산 및 갈락투론산. 일 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 염산 및 브롬화수소산의 염을 포함한다. 일 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 염산의 염을 포함한다.
- [0060] 화합물 (1) 및 그의 염은 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해, 예컨대 문헌(Sohda *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 43(12):2168-2172 (1995); Tanis *et al.*, *J. Med. Chem.* 39:5053-5063 (1996); 및 WO 93/224454 A1)에 기재된 공정에 의해 제조될 수 있다. 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 또한, 예컨대 산타 크루즈 바이오테크놀로지 및 토론토 리서치 케미칼스(Santa Cruz Biotechnology and Toronto Research Chemicals, 캐나다 온타리오 토론토)로부터 시판된다. 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 또한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로부터 실시예 6에 기재되는 바와 같이 합성될 수 있다. 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은, 예컨대 WO 2015/150476 A1 또는 WO

2018/116281 A1에 기재되는 바와 같이 제조될 수 있다. 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 또한, 예컨대 산타 크루즈 바이오테크놀로지 및 토론토 리서치 케미칼스 (캐나다 온타리오 토론토)로부터 시판된다.

[0061] **본 개시내용의 방법 및 용도**

[0062] 한 측면에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법을 제공한다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 방법은 약 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온:화합물 (1))의 비율로 환자의 혈장에서 상기 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 화합물 (1)의 노출을 제공한다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 약 10 mg 내지 약 500 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 환자에게 투여된다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 약 100 mg 내지 약 200 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 환자에게 투여된다.

[0066] 한 측면에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하기 위한 농도 제어 접근법을 제공한다. 이 접근법은 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 측정된 정상 상태 노출, 예컨대 AUC_{ss} 또는 C_{min ss}를 기반으로 한다. 이 접근법을 이용하여, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기, 예컨대 처음 5-14일의 투여량의 계산된 조정은 시간, 예컨대 수주, 수개월, 또는 수년에 걸쳐 환자에게 최대 이익을 제공하도록 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 치료 효능을 독성 및 원하지 않는 부작용에 대해 균형을 맞춘다. 이러한 환자 중에서 인간 대상체가 최우선이다.

[0067] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 환자의 전체 치료 기간 동안 환자에서 화합물 (1) 노출을 주기적으로 모니터링하는 농도 제어 접근법을 제공한다. 이러한 접근법을 이용하여, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량의 계산된 조정은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 치료하는 동안 임의의 시간에, 예컨대 약 4주 후, 약 6주 후, 약 8주 후, 약 10주 후, 약 12주 후, 약 4개월 후, 약 6개월 후, 약 8개월 후, 약 10개월 후, 또는 약 1년 이상 후 발생할 수 있다.

[0068] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은

[0069] (i) 일정양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;

[0070] (ii) (a)에 따라 적어도 5일 투여한 후 환자로부터 혈장 샘플을 수득하는 단계;

[0071] (iii) (ii)에서 수득된 혈장 샘플에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도를 결정하는 단계; 및

[0072] (iv) 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 밀리그램 단위의 재계산된 양을 환자에게 매일 투여하는 단계

[0073] 를 포함한다.

[0074] 또 다른 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 밀리그램 단위의 재계산된 양("mg 단위의 새로운 양")은 수학적 식 1에 따라 계산된다:

[0075] 새로운 양(mg) = SD × $\left(\frac{CMT}{PC} \right)$ 수학적 식 1,

[0076] 상기 식에서,

[0077] SD는 (i)에서 환자에게 투여된 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 mg 단위의 양이고(상기 참

조);

- [0078] CMT는 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/ml 단위의 $C_{\min \text{ target}}$ 이고;
- [0079] $C_{\min \text{ target}} = (\text{표적 AUC ng} \cdot \text{h/mL} \times 0.0341 \pm 20\%) - 1104 \pm 20\%$ 이고;
- [0080] PC는 (iii)에서 결정된 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 혈장 농도이다.
- [0081] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은
- [0082] (i) 일정양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;
- [0083] (ii) (a)에 따른 투여의 3-15일, 예컨대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일 후 환자로부터 혈장 샘플을 수득하는 단계;
- [0084] (iii) (ii)에서 수득된 혈장 샘플에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도를 결정하는 단계; 및
- [0085] (iv) 수학적 식 1에 따라 결정된 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 밀리그램 단위의 재계산된 양을 환자에게 매일 투여하는 단계
- [0086] 를 포함한다.
- [0087] 또 다른 실시양태에서, 수학적 식 1에서 CMT 또는 ($C_{\min \text{ target}} = (\text{표적 AUC ng} \cdot \text{h/mL} \times 0.0341 \pm 10\%) - 1104 \pm 10\%$)이다.
- [0088] 또 다른 실시양태에서, 수학적 식 1에서 CMT 또는 ($C_{\min \text{ target}} = (\text{표적 AUC ng} \cdot \text{h/mL} \times 0.0341 \pm 5\%) - 1104 \pm 5\%$)이다.
- [0089] 또 다른 실시양태에서, 수학적 식 1에서 CMT 또는 ($C_{\min \text{ target}} = (\text{표적 AUC ng} \cdot \text{h/mL} \times 0.0341 - 1104)$)이다.
- [0090] 또 다른 실시양태에서, 표적 AUC는 약 100 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이다.
- [0091] 또 다른 실시양태에서, 표적 AUC는 약 100 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 내지 약 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이다.
- [0092] 또 다른 실시양태에서, 표적 AUC는 약 100 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 110 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 120 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 130 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 140 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 150 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 160 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 170 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 180 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 약 190 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, 또는 약 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이다.
- [0093] 또 다른 실시양태에서, (i)에서 환자에게 투여되는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 10 mg 내지 약 500 mg이다.
- [0094] 또 다른 실시양태에서, (i)에서 환자에게 투여되는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 50 mg 내지 약 500 mg이다.
- [0095] 또 다른 실시양태에서, (i)에서 환자에게 투여되는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 100 mg 내지 약 200 mg이다.
- [0096] 또 다른 실시양태에서, (i)에서 환자에게 투여되는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 또는 약 200 mg이다.
- [0097] 또 다른 실시양태에서, 표적 AUC는 약 200 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 이고 (i)에서 환자에게 투여되는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 약 150 mg이다.

- [0098] 또 다른 실시양태에서, 혈장 샘플은 (i)에 따른 투여의 적어도 7일 후 환자로부터 획득된다.
- [0099] 또 다른 실시양태에서, 혈장 샘플은 (i)에 따른 투여의 적어도 10일 후 환자로부터 획득된다.
- [0100] 또 다른 실시양태에서, 혈장 샘플은 (i)에 따른 투여의 적어도 14일 후 환자로부터 획득된다.
- [0101] 또 다른 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (i) 및 (iv)에서 환자에게 경구로 투여된다.
- [0102] 또 다른 실시양태에서, 화합물 (1) HCl은 (i) 및 (iv)에서 환자에게 매일 투여된다.
- [0103] 또 다른 실시양태에서, 약 10 mg 내지 약 100 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (i)에서 환자에게 매일 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 이 용량은 비-CNS 질환에 대해 투여된다.
- [0104] 또 다른 실시양태에서, 약 90 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (i)에서 환자에게 매일 투여된다.
- [0105] 또 다른 실시양태에서, 약 120 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (i)에서 환자에게 매일 투여된다.
- [0106] 또 다른 실시양태에서, 약 150 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (i)에서 환자에게 매일 투여된다.
- [0107] 또 다른 실시양태에서, 약 180 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (i)에서 환자에게 매일 투여된다.
- [0108] 또 다른 실시양태에서, 약 210 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 (i)에서 환자에게 매일 투여된다.
- [0109] 또 다른 실시양태에서, 약 150 mg의 화합물 (1) HCl은 (i)에서 환자에게 매일 투여된다.
- [0110] 또 다른 실시양태에서, 재계산된 양의 화합물 (1) HCl은 (iv)에서 환자에게 매일 투여된다.
- [0111] 또 다른 실시양태에서, 화합물 (1) HCl은 mL당 약 5-15 mg의 화합물 (1) HCl을 포함하는 현탁액으로서 (i) 및 (iv)에서 환자에게 투여된다.
- [0112] 또 다른 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예컨대 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드는 질환 또는 장애를 갖는 (i) 및 (iv)의 환자에게 투여된다.
- [0113] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 환자로부터 획득된 샘플에서 바이오마커, 예컨대 PPAR- γ 인게이지먼트 (engagement) 바이오마커의 혈장 및/또는 뇌척수액(CSF) 농도를 기준으로 하여 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0114] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은
- [0115] (a) 환자로부터 획득된 샘플에서 바이오마커의 혈장 또는 뇌척수액(CSF) 농도를 결정하는 단계;
- [0116] (b) 일정양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;
- [0117] (c) (b)에 따른 투여의 적어도 5일 후 환자로부터 혈장 또는 CSF 샘플을 획득하는 단계;
- [0118] (d) (c)에서 획득된 혈장 또는 CSF 샘플에서 바이오마커의 혈장 또는 CSF 농도를 결정하는 단계; 및
- [0119] (e) (d)에서 획득된 혈장 또는 CSF 샘플에서의 바이오마커 농도를 기준으로 하여 밀리그램 단위의 재계산된 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계
- [0120] 를 포함한다.
- [0121] 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 혈장에서의 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커이다.

- [0122] 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 CSF에서의 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커이다.
- [0123] 또 다른 실시양태에서, CSF에서의 PPAR- γ 인게이지먼트 바이오마커는 아디포넥틴 또는 FABP4이고, 아디포넥틴 및/또는 FABP4의 농도는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여한 결과 증가한다.
- [0124] 또 다른 실시양태에서, 바이오마커는 CSF에서의 염증성 바이오마커이다.
- [0125] 또 다른 실시양태에서, CSF에서의 염증성 바이오마커는 IP10, IL6, IL8, 또는 MCP-1이고, IP10, IL6, IL8, 및/또는 MCP-1의 농도는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여한 결과 감소한다.
- [0126] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 환자로부터 수득된 샘플에서 아디포넥틴의 혈장 농도를 결정하는 단계; 및
- [0127] (a) 일정양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;
- [0128] (b) (a)에 따라 적어도 5일 투여한 후 환자로부터 혈장 샘플을 수득하는 단계;
- [0129] (c) (b)에서 수득된 혈장 샘플에서 아디포넥틴의 혈장 농도를 결정하는 단계; 및
- [0130] (d) (c)에서 수득된 혈장 샘플에서 아디포넥틴의 농도를 기준으로 하여, 밀리그램 단위의 재계산된 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계
- [0131] 를 포함하고, 여기서
- [0132] (i) (a)에 비해 (c)에서 약 200% 이하의 아디포넥틴의 증가는 mg 단위의 더 많은 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 것을 포함하고;
- [0133] (ii) (a)에 비해 (c)에서 약 600% 이상의 아디포넥틴의 증가는 mg 단위의 더 적은 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 것을 포함하고;
- [0134] (iii) (a)에 비해 (c)에서 약 200% 내지 약 600%의 아디포넥틴의 증가는 mg 단위의 동일한 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 것을 포함한다.
- [0135] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(화합물 (1)) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사되고,
- [0136] (a) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss} 는 약 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이거나;
- [0137] (b) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $C_{min\ ss}$ 는 약 55 내지 약 9126 ng/mL 이거나;
- [0138] (c) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss} 는 약 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이고, 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $C_{min\ ss}$ 는 약 55 내지 약 9126 ng/mL 이고;
- [0139] (i)의 AUC_{ss} , (ii)의 $C_{min\ ss}$, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 $C_{min\ ss}$ 는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여한 지 적어도 5일 후 측정된다.
- [0140] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애, 예컨대 CNS 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(화합물 (1)) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사되고,
- [0141] (a) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의

AUC_{ss}는 약 100 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이거나;

- [0142] (b) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 2306 내지 약 9126 ng/mL이거나;
- [0143] (c) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 100 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이고, 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 2306 내지 약 9126 ng/mL이고;
- [0144] (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여한 지 적어도 5일 후 측정된다.
- [0145] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 100 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이다.
- [0146] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 100 μg·h/mL 내지 약 200 μg·h/mL이다.
- [0147] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 130 μg·h/mL 내지 약 200 μg·h/mL이다.
- [0148] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 150 μg·h/mL 내지 약 250 μg·h/mL이다.
- [0149] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 175 μg·h/mL 내지 약 225 μg·h/mL이다.
- [0150] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 100 μg·h/mL, 약 110 μg·h/mL, 약 120 μg·h/mL, 약 130 μg·h/mL, 약 140 μg·h/mL, 약 150 μg·h/mL, 약 160 μg·h/mL, 약 170 μg·h/mL, 약 180 μg·h/mL, 또는 약 190 μg·h/mL이다.
- [0151] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애, 예컨대 비-CNS 질환 또는 장애, 예컨대 NASH의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(화합물 (1)) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서
- [0152] (a) 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 30 μg·h/mL 내지 약 300 μg·h/mL이고;
- [0153] (b) AUC_{ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여한 후 측정된다.
- [0154] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 30 μg·h/mL 내지 약 250 μg·h/mL이다.

- [0155] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 30 μg·h/mL 내지 약 200 μg·h/mL이다.
- [0156] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 30 μg·h/mL 내지 약 175 μg·h/mL이다.
- [0157] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 30 μg·h/mL 내지 약 150 μg·h/mL이다.
- [0158] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 30 μg·h/mL 내지 약 125 μg·h/mL이다.
- [0159] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 30 μg·h/mL 내지 약 100 μg·h/mL이다.
- [0160] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 50 μg·h/mL 내지 약 225 μg·h/mL이다.
- [0161] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 50 μg·h/mL 내지 약 200 μg·h/mL이다.
- [0162] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 100 μg·h/mL 내지 약 190 μg·h/mL이다.
- [0163] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 120 μg·h/mL 내지 약 220 μg·h/mL이다.
- [0164] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 150 μg·h/mL 내지 약 190 μg·h/mL이다.
- [0165] 또 다른 실시양태에서, 환자의 혈장에서 화합물 (1)의 AUC_{ss}는 약 30 μg·h/mL, 약 40 μg·h/mL, 약 50 μg·h/mL, 약 60 μg·h/mL, 약 70 μg·h/mL, 약 80 μg·h/mL, 약 90 μg·h/mL, 약 100 μg·h/mL, 약 110 μg·h/mL, 약 120 μg·h/mL, 약 130 μg·h/mL, 약 140 μg·h/mL, 약 150 μg·h/mL, 약 160 μg·h/mL, 약 170 μg·h/mL, 약 180 μg·h/mL, 약 190 μg·h/mL, 약 200 μg·h/mL, 약 210 μg·h/mL, 또는 약 220 μg·h/mL이다.
- [0166] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 200 μg·h/mL이다.
- [0167] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 2306 ng/mL 내지 약 9126 ng/mL이다.
- [0168] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 3329 ng/mL 내지 약 5716 ng/mL이다.
- [0169] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 4011 ng/mL 내지 약 7421 ng/mL이다.
- [0170] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 4864 ng/mL 내지 약 6569 ng/mL이다.
- [0171] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 5034 ng/mL 내지 약 6569 ng/mL이다.
- [0172] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한

5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $C_{min ss}$ 는 약 5375 ng/mL 내지 약 6569 ng/mL이다.

[0173] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $C_{min ss}$ 는 약 2306 ng/mL, 약 2647 ng/mL, 약 2988 ng/mL, 약 3329 ng/mL, 약 3670 ng/mL, 약 4011 ng/mL, 약 4352 ng/mL, 약 4693 ng/mL, 약 4864 ng/mL, 약 5034 ng/mL, 약 5375 ng/mL, 약 5716 ng/mL, 약 6569 ng/mL, 약 7421 ng/mL, 약 8274 ng/mL, 또는 약 9126 ng/mL이다.

[0174] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $C_{min ss}$ 는 약 4352 ng/mL이다.

[0175] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $C_{min ss}$ 는 약 5716 ng/mL이다.

[0176] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애, 예컨대 비-CNS 질환 또는 장애, 또는 소아에서의 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(화합물 (1)) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사되고,

[0177] (a) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss} 는 약 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이거나;

[0178] (b) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $C_{min ss}$ 는 약 55 내지 약 1624 ng/mL이거나;

[0179] (c) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss} 는 약 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이고, 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $C_{min ss}$ 는 약 55 내지 약 1624 ng/mL이고;

[0180] (i)의 AUC_{ss} , (ii)의 $C_{min ss}$, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 $C_{min ss}$ 는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여한 지 적어도 5일 후 측정된다.

[0181] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss} 는 약 40 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이다.

[0182] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss} 는 약 50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이다.

[0183] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss} 는 약 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이다.

[0184] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss} 는 약 70 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이다.

g·h/mL이다.

[0185] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 80 μg·h/mL이다.

[0186] 또 다른 실시양태에서, AUC_{ss}, C_{min ss}, 또는 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 적어도 7일 후 측정된다.

[0187] 또 다른 실시양태에서, AUC_{ss}, C_{min ss}, 또는 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 적어도 10일 후 측정된다.

[0188] 또 다른 실시양태에서, AUC_{ss}, C_{min ss}, 또는 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 적어도 14일 후 측정된다.

[0189] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은

[0190] (a) 일정량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;

[0191] (b) (a)에 따른 투여의 5일 이상 후 환자로부터 혈장 샘플을 취득하는 단계;

[0192] (c) (b)에서 취득된 혈장 샘플에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}를 결정하는 단계; 및

[0193] (d) 수학적 4에 따라 결정된 재계산된 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계

[0194] 를 포함하고:

$$Dose_{V1} = Dose_{pre-V1} \times \frac{C_{minTAR}}{C_{minV1}} \quad \text{수학적 4}$$

[0195] 상기 식에서,

[0197] $Dose_{V1}$ 는 (d)에서 매일 환자에게 투여되는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 재계산된 양이고;

[0198] $Dose_{pre-V1}$ 는 (a)에서 환자에게 투여되는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양이고;

[0199] C_{minV1} 는 마지막 투여로부터 22-26시간 후에 취한 (c)에서 결정된 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 C_{min ss}이고;

[0200] C_{minTAR} 는 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 표적화된 농도이고, 여기서

[0201] (A) C_{minTAR} 은 (b)에서의 혈장 샘플이 (a)에서의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 18시간 내지 19.9시간 후에 취득되는 경우 수학적 5A에 따라 계산되거나:

$$C_{minTAR} = 7700 - (88.5 \times Dose_{pre-V1}) \quad \text{수학적 5A};$$

[0203] (B) C_{minTAR} 은 (b)에서의 혈장 샘플이 (a)에서의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 20시간 내지 21.9시간 후에 취득되는 경우 수학적 5B에 따라 계산되거나:

$$C_{minTAR} = 7440 - (103.4 \times Dose_{pre-V1}) \quad \text{수학적 5B};$$

[0205] (C) C_{minTAR} 은 (b)에서의 혈장 샘플이 (a)에서의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 22시간 내지 25.9시간 후에 취득되는 경우 5716이거나;

[0206] (D) C_{minTAR} 은 (b)에서의 혈장 샘플이 (a)에서의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 26시간 내지 27.9시간 후에 취득되는 경우 수학적식 5D에 따라 계산되거나:

[0207]
$$C_{minTAR} = 6740 - (138.6 \times Dose_{pre-v1})$$
 수학적식 5D;

[0208] (E) C_{minTAR} 은 (b)에서의 혈장 샘플이 (a)에서의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 28시간 내지 30시간 후에 취득되는 경우 수학적식 5E에 따라 계산된다:

[0209]
$$C_{minTAR} = 6520 - (148.0 \times Dose_{pre-v1})$$
 수학적식 5E.

[0210] 바로 위의 실시양태와 관련된 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 단계를 추가로 포함하는 방법을 제공한다:

[0211] (i) (d)에서 매일 환자에게 재계산된 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여한 지 5일 이상 후 환자로부터 혈장 샘플을 취득하는 단계;

[0212] (ii) 수학적식 6에 따라 (i)에서 취득된 혈장 샘플에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 $C_{mincalcd}$ 를 결정하는 단계:

[0213]
$$C_{mincalcd} = \frac{Dose_{v1} \times C_{minv2}}{Dose_{last\ taken}}$$
 수학적식 6;

[0214] (iii) (ii)에서 결정된 $C_{mincalcd}$ 를 기준으로 하여 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 단위의 AUC_{calcd} 를 결정하는 단계로서, 여기서

[0215] (A) AUC_{calcd} 는 (i)에서의 혈장 샘플이 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 18시간 내지 19.9시간 후에 취득되는 경우 수학적식 7A에 따라 계산되거나:

[0216]
$$AUC_{calcd} = \frac{C_{mincalcd} + (88.5 \times Dose_{last\ taken})}{38.5}$$
 수학적식 7A;

[0217] (B) AUC_{calcd} 는 (i)에서의 혈장 샘플이 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 20시간 내지 21.9시간 후에 취득되는 경우 수학적식 7B에 따라 계산되거나:

[0218]
$$AUC_{calcd} = \frac{C_{mincalcd} + (103.4 \times Dose_{last\ taken})}{37.2}$$
 수학적식 7B;

[0219] (C) AUC_{calcd} 는 (i)에서의 혈장 샘플이 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 22시간 내지 25.9시간 후에 취득되는 경우 수학적식 7C에 따라 계산되거나:

[0220]
$$AUC_{calcd} = \frac{C_{mincalcd} + 1104.1}{34.1}$$
 수학적식 7C;

[0221] (D) AUC_{calcd} 는 (i)에서의 혈장 샘플이 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 26시간 내지 27.9시간 후에 취득되는 경우 수학적식 7D에 따라 계산되거나:

[0222]
$$AUC_{calcd} = \frac{C_{mincalcd} + (138.6 \times Dose_{last\ taken})}{33.7}$$
 수학적식 7D;

[0223] (E) AUC_{calcd} 는 (i)에서의 혈장 샘플이 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 마지막 투여로부터 28시간 내지 30시간 후에 취득되는 경우 수학적식 7E에 따라 계산되는 단계:

[0224]
$$AUC_{calcd} = \frac{C_{mincalcd} + (148 \times Dose_{last\ taken})}{32.6}$$
 수학적식 7E; 및

- [0225] (iv) AUC_{Calcd} 가 150 내지 240 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 5일 이상 동안 (i)에서와 같이 매일 환자에게 동일한 재계산된 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하고, 임의적으로 (i)-(iii)를 반복하는 단계; 또는
- [0226] (v) AUC_{Calcd} 가 150 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만 또는 240 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 (i)에서 매일 환자에게 새로운 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계.
- [0227] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0228] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 149 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 더 높은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;
- [0229] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 241 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 더 낮은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는
- [0230] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 150 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 240 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 변하지 않은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계
- [0231] 를 포함한다.
- [0232] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0233] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 더 높은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;
- [0234] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 231 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 더 낮은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는
- [0235] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 160 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 230 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 변하지 않은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계
- [0236] 를 포함한다.
- [0237] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0238] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 179 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 더 높은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;
- [0239] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 221 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 더 낮은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는

- [0240] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 180 µg/h/mL 내지 220 µg/h/mL인 경우 변하지 않은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계
- [0241] 를 포함한다.
- [0242] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0243] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 189 µg/h/mL 미만인 경우 더 높은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;
- [0244] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 211 µg/h/mL 초과인 경우 더 낮은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는
- [0245] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 190 µg/h/mL 내지 210 µg/h/mL인 경우 변하지 않은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계
- [0246] 를 포함한다.
- [0247] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0248] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 149 µg/h/mL 미만인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 증가시키는 단계;
- [0249] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 241 µg/h/mL 초과인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 감소시키는 단계; 또는
- [0250] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 150 µg/h/mL 내지 240 µg/h/mL인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 변화시키지 않는 단계
- [0251] 를 포함하고;
- [0252] 여기서 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 증가된, 감소된 또는 변하지 않은 용량은 환자에게 적어도 5일 동안 1일 1회 투여된다.
- [0253] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0254] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 159 µg/h/mL 미만인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 증가시키는 단계;
- [0255] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 231 µg/h/mL 초과인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 감소시키는 단계; 또는

- [0256] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 160 µg`h/mL 내지 230 µg`h/mL인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 변화시키지 않는 단계
- [0257] 를 포함하고;
- [0258] 여기서 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 증가된, 감소된 또는 변하지 않은 용량은 환자에게 적어도 5일 동안 1일 1회 투여된다.
- [0259] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0260] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 179 µg`h/mL 미만인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 증가시키는 단계;
- [0261] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 221 µg`h/mL 초과인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 감소시키는 단계; 또는
- [0262] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 180 µg`h/mL 내지 220 µg`h/mL인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 변화시키지 않는 단계
- [0263] 를 포함하고;
- [0264] 여기서 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 증가된, 감소된 또는 변하지 않은 용량은 환자에게 적어도 5일 동안 1일 1회 투여된다.
- [0265] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0266] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 189 µg`h/mL 미만인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 증가시키는 단계;
- [0267] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 211 µg`h/mL 초과인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 감소시키는 단계; 또는
- [0268] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 190 µg`h/mL 내지 210 µg`h/mL인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량을 변화시키지 않는 단계
- [0269] 를 포함하고;
- [0270] 여기서 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 증가된, 감소된 또는 변하지 않은 용량은 환자에게 적어도 5일 동안 1일 1회 투여된다.
- [0271] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 여기서
- [0272] (a) 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여되고;
- [0273] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농

도가 149 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 증가되거나;

- [0274] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 241 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 감소되거나;
- [0275] (d) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 150 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 240 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 변하지 않고;
- [0276] (e) 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 증가, 감소 또는 변하지 않은 용량은 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여된다.
- [0277] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 여기서
- [0278] (a) 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여되고;
- [0279] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 증가되거나;
- [0280] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 231 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 감소되거나;
- [0281] (d) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 160 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 230 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 변하지 않고;
- [0282] (e) 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 증가, 감소 또는 변하지 않은 용량은 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여된다.
- [0283] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 여기서
- [0284] (a) 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여되고;
- [0285] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 179 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 증가되거나;
- [0286] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 221 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 감소되거나;
- [0287] (d) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 180 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 220 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 변하지 않고;
- [0288] (e) 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 증가, 감소 또는 변하지 않은 용량은 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여된다.
- [0289] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며, 여기서
- [0290] (a) 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여되고;
- [0291] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 189 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 증가되거나;
- [0292] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농

도가 211 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 감소되거나;

- [0293] (d) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 190 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 210 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 초기 용량은 변하지 않고;
- [0294] (e) 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 증가, 감소 또는 변하지 않은 용량은 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여된다.
- [0295] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0296] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 149 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 더 높은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;
- [0297] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 241 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 더 낮은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는
- [0298] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 150 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 240 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 변하지 않은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계
- [0299] 를 포함한다.
- [0300] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0301] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 더 높은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;
- [0302] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 231 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 더 낮은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는
- [0303] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 160 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 230 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 변하지 않은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계
- [0304] 를 포함한다.
- [0305] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0306] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 더 높은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;
- [0307] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 231 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 더 낮은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는

- [0308] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 160 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 내지 230 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 변하지 않은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계
- [0309] 를 포함한다.
- [0310] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0311] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 179 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 더 높은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;
- [0312] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 221 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 더 낮은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는
- [0313] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 180 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 내지 220 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 변하지 않은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계
- [0314] 를 포함한다.
- [0315] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0316] (a) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 189 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 미만인 경우 더 높은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계;
- [0317] (b) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 211 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 초과인 경우 더 낮은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계; 또는
- [0318] (c) 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도가 190 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 내지 210 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ 인 경우 변하지 않은 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 1일 1회 투여하는 단계
- [0319] 를 포함한다.
- [0320] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 방법은, 예컨대 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여한 후, 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도를 결정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0321] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 화합물 (1)을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은
- [0322] (a) 초기 용량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드를 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0323] (b) 하기에 따라 체계산된 용량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드를 투여하는 단계
- [0324] 를 포함하고:
- [0325] (i) 수학적 8a:

- [0326] $D_{\text{recal}} = D_{\text{initial}} * (AUC_{\text{Tar}}/AUC_{0t})$ 수학적 식 **8a**
- [0327] 상기 식에서,
- [0328] D_{recal} 는 환자에게 투여된 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드의 밀리그램 단위의 재계산된 용량이고;
- [0329] D_{initial} 는 환자에게 투여된 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드의 밀리그램 단위의 초기 용량이고; AUC_{Tar} 는 (a)에서 마지막 투여로부터 24시간 후에 환자에서 화합물 (1)의 ng·h/ml 단위의 표적화된 노출이고;
- [0330] AUC_{0t} 는 (a)에서 마지막 투여로부터 24시간 후에 환자에서 화합물 (1)의 ng·h/ml 단위의 계산된 노출이고;
- [0331] (ii) 수학적 식 **8b**:
- [0332] $AUC_{0t} = (28.31 + 0.472 * \Delta T) * C + (34410 + 2234 * \Delta T) * D_{\text{initial}} / 150$ 수학적 식 **8b**
- [0333] 상기 식에서,
- [0334] AUC_{0t} 는 (a)에서 마지막 투여로부터 24시간 후에 환자에서 화합물 (1)의 ng·h/ml 단위의 계산된 노출이고;
- [0335] D_{initial} 는 환자에게 투여된 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드의 밀리그램 단위의 초기 용량이고;
- [0336] C는 환자에서 화합물 (1)의 ng/ml 단위의 혈장 농도이고, 여기서 혈장 샘플은 (a)에서 마지막 투여로부터 24 ± 6 시간 후에 환자로 부터 취해지고;
- [0337] ΔT 는 혈장 샘플이 환자로 부터 취해지는 시간과 (a)에서 마지막 투여 후 24시간 사이의 시간 단위의 차이이고;
- [0338] 여기서 표적화된 노출은 50,000 ng·h/mL 내지 250,000 ng·h/mL이다.
- [0339] 예컨대, ΔT 에 대해, 혈장 샘플이 마지막 투여로부터 24.5시간 후에 취해지는 경우, ΔT 는 0.5시간일 것이다. 마찬가지로, 혈장 샘플이 마지막 투여로부터 23시간 후에 취해지는 경우, ΔT 는 1시간일 것이다.
- [0340] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은
- [0341] (a) 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0342] (b) 수학적 식 **8a** 및 **8b**에 따라 재계산된 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 표적화된 노출은 100,000 ng·h/mL 내지 200,000 ng·h/mL이다.
- [0343] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법을 제공하며, 방법은
- [0344] (a) 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0345] (b) 수학적 식 **8a** 및 **8b**에 따라 재계산된 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 표적화된 노출은 100,000 ng·h/mL, 120,000 ng·h/mL, 130,000 ng·h/mL, 140,000 ng·h/mL, 150,000 ng·h/mL, 160,000 ng·h/mL, 175,000 ng·h/mL, 180,000 ng·h/mL, 190,000 ng·h/mL, 200,000 ng·h/mL이다.
- [0346] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은
- [0347] (a) 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는

단계; 및

- [0348] (b) 수학적 8a 및 8b에 따라 재계산된 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 표적화된 노출은 50,000 ng·h/mL 내지 250,000 ng·h/mL이다.
- [0349] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은
- [0350] (a) 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0351] (b) 수학적 8a 및 8b에 따라 재계산된 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 표적화된 노출은 100,000 ng·h/mL 내지 200,000 ng·h/mL이다.
- [0352] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은
- [0353] (a) 초기 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 5일 이상 동안 1일 1회 투여하는 단계; 및
- [0354] (b) 수학적 8a 및 8b에 따라 재계산된 용량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 표적화된 노출은 100,000 ng·h/mL, 120,000 ng·h/mL, 130,000 ng·h/mL, 140,000 ng·h/mL, 150,000 ng·h/mL, 160,000 ng·h/mL, 175,000 ng·h/mL, 180,000 ng·h/mL, 190,000 ng·h/mL, 또는 200,000 ng·h/mL이다.
- [0355] 또 다른 실시양태에서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드는 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드는 또한 본원에서 "화합물 (1) HCl"로 지칭된다.
- [0356] 또 다른 실시양태에서, 화합물 (1) HCl은 ml당 약 5-15 mg의 화합물 (1) HCl을 포함하는 현탁액으로서 환자에게 투여된다.
- [0357] **정의**
- [0358] 본 개시내용의 이점을 고려할 때 본원에 개시된 본 발명의 주제의 다양한 예 및 실시양태가 가능하며 당업자에게 명백할 것이다. 본 개시내용에서 "일부 실시양태", "특정한 실시양태", "특정한 예시적 실시양태", "특정 실시양태" 및 유사한 문구에 대한 언급은 각각 이러한 실시양태가 본 발명의 주제의 비제한적인 예이고, 배제되지 않는 대안적인 실시양태가 있음을 의미한다.
- [0359] 단수 형태는 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나의) 대상을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 예컨대, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나의) 요소를 의미한다.
- [0360] 단어 "포함하는"은 개방형 의미와 일치하는 방식으로 사용된다. 즉, 주어진 산물 또는 과정이 명시적으로 기재된 것 이상의 추가 특징 또는 요소를 임의적으로 가질 수도 있음을 의미한다. 실시양태가 언어 "포함하는"으로 기재되는 모든 경우에, "이루어진" 및/또는 "본질적으로 이루어진"의 관점에서 기재된 다른 유사한 실시양태가 또한 고려되고 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 이해된다.
- [0361] 본 개시내용의 맥락에서 용어 "개선하다"는 치료되는 환자의 상황에 대한 임의의 개선을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0362] 용어 "bid 투여" 또는 "BID"는 치료제의 1일 2회 투여를 의미한다.
- [0363] 용어 "SAD"는 치료제의 단일 경구 용량 투여를 의미한다.
- [0364] 본 개시내용에서, "화합물 (1)의 화합물", "케토 피오글리타존", "케토 피오글리타존(M-III)", "케토 피오글리타존" 및 "5-{4-[2-(5-아세틸피리딘-2-일)에톡시]벤질}-티아졸리딘-2,4-디온"은 상기에 나타낸 구조를 갖는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 이의 임의의 입체이성질체를 지칭한다.

- [0365] 본 개시내용에서, 용어 "히드록시 피오글리타존", "히드록시 피오글리타존(M-IV)", "히드록시 피오글리타존" 및 "5-[4-[2-(5-(1-히드록시에틸)-2-피리디닐)에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온"은 상기에 나타난 구조를 갖는 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 이의 임의의 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "MIN-102"는 라세미체 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 히드로클로라이드 염을 지칭한다.
- [0366] 약물 또는 약리학적 활성제의 "유효"량 또는 "치료학적 유효량"은 원하는 효과를 제공하기 위한 약물 또는 작용제의 무독성이지만 충분한 양을 의미한다. "유효한" 양은 개체의 연령 및 일반적인 상태, 특정 활성제 또는 활성제들 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 따라서, 정확한 "유효량"을 항상 지정할 수 있는 것은 아니다. 그러나, 임의의 개별 사례에서 적절한 "유효"량은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0367] 본 명세서의 맥락에서 용어 "치료" 또는 "치료하기 위해"는 질환 또는 상기 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 개선하거나 제거하는 것을 의미한다. "치료"는 또한 질환의 생리적 후유증을 개선하거나 제거하는 것을 포괄한다.
- [0368] 본원에 사용된 어구 "PK 가변성" 또는 "약동학적 가변성"은 약물 약동학적 파라미터의 개체간 차이를 지칭하며, 이는 상이한 환자에게 동일한 용량을 투여한 후 상이한 혈장 농도-시간 프로파일을 초래한다.
- [0369] 본원에 사용된 용어 "정상 상태"는 약물 투여 속도가 약물 제거 속도와 동일한 경우의 약동학적 상황을 지칭한다.
- [0370] 본원에 사용된 용어 "정상 상태에서의 AUC" 또는 "AUC_{ss}"는 정상 상태에서 혈장내 약물의 전체 양을 지칭한다.
- [0371] 본원에 사용된 용어 "정상 상태에서의 최저값" 또는 "C_{min ss}"는 투여 간격 동안의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도를 지칭한다.
- [0372] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 무기산 및 유기산으로부터 제조된 염을 지칭한다.
- [0373] 용어 "예방" 또는 "예방하기 위해"는 주어진 질환 또는 장애를 획득 또는 발생시킬 위험의 감소, 또는 재발 또는 질환 또는 장애의 감소 또는 억제 지칭한다.
- [0374] 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 공간에서 원자의 배향만 상이한 개별 분자의 모든 이성질체에 대한 일반적인 용어이다. 이는 서로 거울상이 아닌 하나 초과와 키랄 중심을 갖는 화합물의 거울상이성질체 및 이성질체(부분입체이성질체)를 포함한다.
- [0375] 용어 "키랄 중심" 또는 "비대칭 탄소 원자"는 4개의 상이한 기가 부착된 탄소 원자를 지칭한다.
- [0376] 용어 "거울상이성질체" 및 "거울상이성질체의"는 거울상 상에서 중첩될 수 없으므로 광학적으로 활성인 분자를 지칭하며, 거울상이성질체는 편광면을 한 방향으로 회전시키고 그의 거울상 화합물은 편광면을 반대 방향으로 회전시킨다.
- [0377] 용어 "라세미체의"는 동일한 부분의 거울상이성질체의 혼합물을 지칭하며 그 혼합물은 광학적으로 불활성이다.
- [0378] 용어 "절대 배열"은 키랄 분자 실체 (또는 기)의 원자의 공간적 배열 및 그의 입체화학적 기재, 예컨대 R 또는 S를 지칭한다.
- [0379] 본 명세서에서 사용된 입체화학적 용어 및 규정은 달리 지시되지 않는 한 문헌(*Pure & Appl. Chem* 68:2193 (1996))에 기재된 것과 일치하는 것을 의미한다.
- [0380] 용어 "거울상이성질체 과잉" 또는 "ee"는 다른 거울상이성질체에 비해 하나의 거울상이성질체가 얼마나 존재하는지에 대한 척도를 지칭한다. R 및 S 거울상이성질체의 혼합물에 대해, 거울상이성질체 과잉 백분율은 $|R - S| * 100$ 으로 정의되며, 여기서 R 및 S는 $R + S = 1$ 이 되는 혼합물에서 거울상이성질체의 각각의 몰 또는 중량 분율이다. 키랄 물질의 광학 회전에 대한 지식으로, 거울상이성질체 과잉 백분율은 $([\alpha]_{obs}/[\alpha]_{max}) * 100$ 으로 정의되며, 여기서 $[\alpha]_{obs}$ 는 거울상이성질체 혼합물의 광학 회전이고, $[\alpha]_{max}$ 는 순수한 거울상이성질체의 광학적 회전이다. NMR 분광법, 키랄 컬럼 크로마토그래피 또는 광학 편광측정법을 포함한 다양한 분석 기술을 사용하여 거울상이성질체 과잉을 결정할 수 있다.
- [0381] 용어 "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수거울상이성질체의(enantiopure)"는 (검출 한계 내의) 모든 분자가 동일한 키랄성 센스를 갖는 키랄 물질의 샘플을 지칭한다.

- [0382] 용어 "거울상이성질체적으로 농축된" 또는 "거울상이성질체가 농축된"은 거울상이성질체 비율이 50:50보다 큰 키랄 물질의 샘플을 지칭한다. 거울상이성질체적으로 농축된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수할 수 있다.
- [0383] 용어 "원발성 미토콘드리아 장애" 또는 "PMD"는 전자전달계(ETC) 단백질을 코딩하는 미토콘드리아 DNA(mtDNA) 및/또는 핵 DNA(nDNA) 유전자의 배선 돌연변이 및 따라서 주요 세포 에너지 캐리어인 아데노신-트리포스페이트(ATP)의 생산으로 인해 발생할 수 있는 미토콘드리아 질환을 지칭한다.
- [0384] 용어 "2차 미토콘드리아 장애" 또는 "SMD"는, 비-OXPHOS 유전자에서 배선 돌연변이를 갖는 유전된 질환을 포함하여, 산화적 인산화(OXPHOS)를 포함하지 않는 많은 병리학적 과정을 수반하는 미토콘드리아 질환을 지칭한다. SMD는 또한 산화 스트레스를 유발할 수 있는 불리한 환경 영향으로 인해 획득될 수 있다.
- [0385] **질환 및 장애**
- [0386] 본 개시내용의 방법 및 용도는 다양한 질환 또는 장애를 치료하기 위해 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 방법 및 용도는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온이 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사된다는 발견에 기초한다.
- [0387] 한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 퍼옥시좀 증식인자 활성화된 수용체 감마(PPAR- γ)에 의해 조절된다. PPAR- γ 는 특히 지방산 저장 및 글루코스 대사를 조절하며, 수많은 질환 및 장애의 병리에 연루되었다.
- [0388] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 중추신경계 질환 또는 장애, 미토콘드리아 질환, 비알콜성 지방간염(NASH), 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암증, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 및 염증성 호흡 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0389] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 중추신경계 질환 또는 장애이다. 한 실시양태에서, 중추신경계 장애는 신경퇴행성 질환, 뇌혈관 질환, 발작, 간질, 바이러스 질환, 신경염증성 질환, 뇌 종양, 외상성 뇌 손상, 및 희귀 대사 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0390] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경퇴행성 질환이다.
- [0391] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 백색질디스트로피, 근위축성 측색 경화증(ALS), 파킨슨 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 헌팅톤 무도병, 퇴행성 실조증, 다계통 위축증, 및 운동 뉴런 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0392] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 백색질디스트로피, 근위축성 측색 경화증(ALS), 파킨슨 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 헌팅톤 무도병, 퇴행성 실조증, 다계통 위축증, 운동 뉴런 질환, 시신경 척수염, NBIA(신경퇴행 및 뇌 철분 축적 장애), 및 신경근병증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0393] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 백색질디스트로피이고, 특히 질환 또는 장애는 부신백색질디스트로피(ALD 또는 X-ALD)이다.
- [0394] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 퇴행성 실조증, 예컨대 프리드라이히 실조증이다.
- [0395] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 운동 뉴런 질환이다.
- [0396] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 진행성 숨뇌 마비, 가성숨뇌 마비, 원발성 측삭 경화증(PLS), 진행성 근육 위축증, 척수 근육 위축증(SMA), 소아마비후 증후군(PPS)-마리-투스 질환, 길랑-바레 증후군, 및 부신척수 신경병증(AMN)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0397] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전반적 또는 국소적 허혈, 뇌내 출혈, 뇌졸중, 및 혈관성 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 뇌혈관 질환이다.
- [0398] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 중추신경계 장애이다. 장애는 수막염, 뇌염, 광견병, 홍역, 볼거리, 회색질척수염, 단순 포진, 및 수두 대상포진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스 질환이다.
- [0399] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 유기산혈증, 지방산 장애 및 유전적 미토콘드리아 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 희귀 대사 질환이다.

- [0400] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 비알콜성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비알콜성 지방간염(NASH)이다.
- [0401] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 또는 염증성 호흡 질환이다.
- [0402] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(MPC)의 억제에 의해 조절된다. 미토콘드리아 질환은 일 그룹의 장애이며, 각각은 미토콘드리아 기능 이상을 수반한다. 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 본 발명자들에 의해 MPC 억제 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 따라서 미토콘드리아 질환의 치료에 유용하다. 미토콘드리아 질환의 치료에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 활성은 적합한 시험관내 또는 생체내 검정으로, 예컨대 문헌(Compan *et al.*, *Molecular Cell* 59:491-501 (2015); Abou-Samra *et al.*, *Skeletal Muscle* 5:25 (2015); McGreevy *et al.*, *Disease Models & Mechanisms* 8:195-213 (2015); Bostick *et al.*, *Circulation Research* 4/18:121-130 (2008); Bostick *et al.*, *Molecular Therapy* 17(2):253-261 (2009); Zanou *et al.*, *J. Physiol.* 593.17:3849-3863 (2010); and Signorini *et al.*, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2014, Article ID 195935, 10 pages (2014))에 기재되는 바와 같이 입증될 수 있다.
- [0403] 또 다른 실시양태에서, 미토콘드리아 질환은 레트 증후군, 알파 질환; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 라이-유사 증후군; 모계 유전된 라이 증후군(MILS); 미토콘드리아 고갈 증후군(MDS); 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군(MDDS); 미토콘드리아 뇌근병증; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 만성 진행성 바깥 눈근 육마비(CPEO); 양성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 미토콘드리아 근병증; 심근병증; 미토콘드리아 뇌병증; 근간대성 간질; 모계 유전된 당뇨병 및 난청(MIDD); 실조증 신경병증 스펙트럼; 3-메틸글루타콘산노증; 감각신경성 난청; 라이-유사 증후군의 신경방사선 소견(MEGDEL); SURF1(복합체 IV 과다 단백질 결핍에 기인한 COX 결핍 라이 증후군); 산화적 인산화 장애; 버쓰(버쓰(증후군; 치명적 영아 심근병증(LIC); 피루베이트 카르복실라제 결핍; 피루베이트 데히드로게나제 결핍; POLG 돌연변이; 교란된 피루베이트 산화 및 ATP + PCr 생산 속도를 포함하여 지금까지 해결되지 않은 유전적 결함을 갖는 분리되거나 조합된 OXPHOS 결핍; POLG2 돌연변이; 카르티닌-아실-카르티닌 결핍; 카르티닌 결핍; 크레아티닌 결핍 증후군; 코-엔자임 Q10 결핍; 복합체 I 결핍; 복합체 II 결핍; 복합체 III 결핍; 복합체 IV 결핍; 복합체 V 결핍; 락트산 산증; 뇌 줄기 및 척수 연루 및 락테이트 상승을 갖는 백색질뇌병증(LBSL); 루프트 질환; 카르티닌 팔미토일트랜스퍼라제(CPT I 또는 CPT II) 결핍; 단쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(SCAD); 단쇄 3-히드록시아세틸-CoA 데히드로게나제 결핍(SHAD); 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MCAD); 다발성 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MADD); 장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(LCAD); 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(VLCAD); 삼작용성 단백질(TFP) 결핍; 및 II형 글루타르산노증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 원발성 미토콘드리아 장애이다.
- [0404] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 레트 증후군; 양성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 복합체 I 결핍; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 및 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0405] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 뒤시엔느 근육 디스트로피(DMD); 베커 근육 디스트로피(BMD); 근긴장성 디스트로피(BMD); 선천성 근병증; 글리코겐 저장 장애; 척수-숨겨 근육 위축증(SBMA); 아르기노숙신산노증; 자폐 스펙트럼 장애(ASD); 피부의 자가면역 질환(예컨대, 심상성 천포창 및 루푸스); 메틸말론산 및 프로피온산노증; 장애 또는 퓨린 및/또는 피리미딘 합성; 얼굴어깨위팔 근육 디스트로피(FSHD); 선천성 근육 디스트로피; 콜라겐 VI 근육 디스트로피(예컨대, 울리히 선천성 근육 디스트로피 및 베쓰렘(Bethlem) 근병증); 디조지 증후군; 및 신경근육 장애(예컨대, 팔다리-이음 근육 디스트로피, 염증성 근병증, 샤르코 마리 투스(CMT) 신경병증, 및 약물 유발된 말초 신경병증)로 이루어진 군으로부터 선택되는 2차 미토콘드리아 장애이다. 또 다른 실시양태에서, 콜라겐 VI 근육 디스트로피는 울리히 선천성 근육 디스트로피, 베쓰렘 근병증, 눈인두 원위, 및 에머리-드라이푸스(Emery-Dreifuss)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0406] 또 다른 실시양태에서, 질환 또는 장애는 뒤시엔느 근육 디스트로피(DMD) 및 베커 근육 디스트로피(BMD)로 이루

어진 군으로부터 선택되는 2차 미토콘드리아 장애이다.

[0407] **약제학적 조성물 및 약제로서의 용도**

[0408] 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물은 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 예컨대, 경구, 구강내, 국소적, 표피, 피하, 경피, 근육내, 비경구, 안구, 직장, 질, 흡입, 협측, 설하 및 비강내 전달 경로 중 임의의 것이 적합할 수 있다.

[0409] 본 개시내용은 또한 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 이를 위한 약제의 제조에서 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0410] 한 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 경구 투여될 수 있다. 약제학적 조성물의 경구 형태는 고체 또는 액체일 수 있다. 적합한 경구 제형은 정제, 캡슐, 환제, 과립, 현탁액, 에멀전, 시럽 또는 용액을 포함한다. 약제학적 조성물은, 예컨대 정제, 캡슐, 환제 또는 과립으로부터 선택되는 고체 형태일 수 있다. 일 실시양태에서, 경구 형태는 정제이다. 또 다른 실시양태에서, 경구 형태는 경구 용액 또는 현탁액이다. 이들은 환자가, 예컨대 질환으로 인해 또는 노인 및 소아용으로 삼키기 어려울 때 유리하다. 설하 제제도 유리하다.

[0411] "유효"한 양은 개체의 연령 및 일반적인 상태, 특정 활성제 또는 활성제들 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 따라서, 정확한 "유효량"을 항상 지정할 수 있는 것은 아니다. 그러나, 임의의 개별 사례에서 적절한 "유효"양은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 활성제의 용량은 병태의 특성 및 정도, 환자의 연령 및 상태, 및 당업자에게 공지된 다른 요인에 따라 달라질 것이다. 성인에 대한 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 염의 전형적인 1일 용량은 약 10 mg 내지 약 500 mg이다. 한 실시양태에서, 성인에 대한 1일 용량은 약 50 mg 내지 약 500 mg이다. 한 실시양태에서, 성인에 대한 1일 용량은 약 100 mg 내지 약 200 mg이다. 예컨대, 10 mg에서 100 mg과 같은 어린이 및 청소년을 위한 낮은 1일 용량을 사용할 수 있다.

[0412] 약제학적 조성물은 당업계에 공지된 통상적인 부형제를 함유할 수 있고, 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 화합물 또는 화합물의 혼합물은 특정 전달 경로를 위해 선택될 수 있다.

[0413] 경구 제형은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 적어도 하나의 부형제와 친밀한 혼합물로 조합하여 제조될 수 있다. 부형제는 투여를 위한 원하는 조성물의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 예컨대, 경구 액체 또는 에어로졸 제형에 사용하기에 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제 및 착색제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 고체 경구 제형(예컨대, 분말, 정제, 캡슐 및 캐플릿)에 사용하기에 적합한 부형제의 예는 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 안정화제 및 봉해제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0414] 투여 용이성으로 인해, 정제, 캐플릿 및 캡슐(예컨대, 경질 젤라틴, HPMC 또는 전분 캡슐)은 고체 경구 투여 단위 형태의 실시양태를 나타내며, 이 경우 고체 약제학적 부형제가 사용된다. 필요한 경우, 정제 또는 캐플릿은 표준 수성 또는 비 수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 제형은 임의의 약학 방법으로 제조될 수 있다. 일반적으로, 약제학적 조성물 및 제형은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 액체 담체, 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 긴밀하게 혼합한 다음, 필요한 경우 산물을 원하는 형태로 형상화함으로써 제조된다.

[0415] 예컨대, 정제는 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는, 임의적으로 하나 이상의 부형제와 혼합된, 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 염을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 적신 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0416] 약제학적 조성물은 하나 이상의 다른 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 조합 치료는 동시에, 순차적으로, 또는 개별적으로, 동일하거나 다른 경로로, 또는 수술 또는 중재 절차 전, 도중 및 후에 투여될 수 있다.

[0417] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 수성 현탁액으로서 화합물 (1) HCl을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0418] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 (1) HCl, 폴리소르베이트 80, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨 및 물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0419] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 (1) HCl, 콜로이드성 미세결정질 셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스 나트륨을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0420] 화합물 (1) HCl을 포함하는 본 개시내용의 약제학적 조성물은 또한 임의적으로 감미제, 예컨대 소르비톨 분말, 사카린 나트륨, 보존제, 예컨대 나트륨 벤조에이트, 향미제, pH 조절제, 예컨대 나트륨 시트레이트, 시트르산 일수화물을 포함할 수 있다.
- [0421] 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 또한 투여될 때 또는 항염증제, 진통제, 항당뇨병제(예컨대, 메트포르민), 도파민 효능제(예컨대, 레보도파), MAO-B 억제제, 카테콜 O-메틸트랜스퍼라제(COMT) 억제제, 항콜린제, 다른 항파킨슨제(예컨대, 아만타딘), 항NMDA 수용체(예컨대, 메만틴), 콜린에스테라제 억제제, ACE 억제제, 글루타메이트 길항제(예컨대, 틸루졸), 항산화제, 면역조절제(예컨대, 핀골리모드, 항-CD52, CD25 및 CD20 모노클로날 항체, 인터페론-β-1a, 나탈리주맙, 라퀴니모드, 디메틸푸마레이트) 화학치료제, 호소 대체 요법제, 기질 환원 요법제, 코르티코스테로이드, 항증식제(예컨대, 메토타렉세이트), 항경련약, 항응고제, 항고혈압제 및 신경보호제로부터 선택되는 하나 이상의 또 다른 치료제와 조합하여 투여될 때 본 개시내용에 따라 사용될 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 또한 환자가 유전자 요법, 골수 이식, 심부 뇌 자극 또는 방사선요법을 받고 있을 때 사용될 수 있다.
- [0422] 하나 이상의 치료제는 술폰닐우레아(예컨대, 글리메피리드, 글리피지드, 글리부리드), 글리니딘(메글리티니드로도 공지됨), 티아졸리딘디온(예컨대, 피오글리타존, 로시글리타존, 로베글리타존), 디펩티드 펩티다제 4(DPP4) 억제제(예컨대, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테벨리글립틴, 알로글립틴, 트렐라글립틴, 두토글립틴, 오마리글립틴), 나트륨/글루코스 공동수송자 2(SGLT2) 억제제(예컨대, 카나글리플로진, 다파글리플로진), 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP1) 수용체 효능제(예컨대, 엑세나티드, 리라글루티드, 릭시세나티드, 알비글루티드, 둘라글루티드, 타스포글루티드, 세마글루티드), 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1), 및 인슐린(예컨대, 소 또는 돼지의 췌장에서부터 추출된 동물 인슐린 제제; 에셰리키아 콜리(*Escherichia coli*) 또는 효모를 사용하여 유전자 조작으로 합성된 인간 인슐린 제제; 인슐린 아연; 프로타민 인슐린 아연; 인슐린 단편 또는 유도체(예컨대, INS-1), 및 경구 인슐린 제제를 포함한다.
- [0423] **본 개시내용의 특정 실시양태**
- [0424] 본 개시내용은 또한 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 하기의 특정 실시양태를 제공한다.
- [0425] 실시양태 1. 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로서, 상기 방법은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0426] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 방법이 약 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온:화합물 (1))의 비율로 환자의 혈장에서 상기 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 화합물 (1)의 노출을 제공하는 것인 방법.
- [0427] 실시양태 3. 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 질환 또는 장애는 중추신경계 장애, 비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간염, 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 족상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 염증성 호흡 질환, 및 미토콘드리아 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0428] 실시양태 4. 실시양태 3에 있어서, 중추신경계 장애가 신경퇴행성 질환, 뇌혈관 질환, 발작, 간질, 바이러스 질환, 신경염증성 질환, 뇌 종양, 외상성 뇌 손상, 및 희귀 대사 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0429] 실시양태 5. 실시양태 4에 있어서, 신경퇴행성 질환이 백색질디스트로피, 근위축성 측색 경화증(ALS), 파킨슨 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 헌팅톤 무도병, 퇴행성 실조증, 다계통 위축증, 및 운동 뉴런 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0430] 실시양태 6. 실시양태 5에 있어서, 백색질디스트로피가 부신백색질디스트로피(ALD 또는 X-ALD)인 방법.
- [0431] 실시양태 7. 실시양태 5에 있어서, 퇴행성 실조증이 프리드라이히 실조증인 방법.
- [0432] 실시양태 8. 실시양태 5에 있어서, 운동 뉴런 질환이 진행성 숨뇌 마비, 가성숨뇌 마비, 원발성 측삭 경화증(PLS), 진행성 근육 위축증, 척수 근육 위축증(SMA), 소아마비후 증후군(PPS)-마리-투스 질환, 길랑-바레 증후

군, 및 부신척수신경병증(AMN)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

- [0433] 실시양태 9. 실시양태 4에 있어서, 중추신경계 장애가 전반적 또는 국소적 허혈, 뇌내 출혈, 뇌졸중, 및 혈관성 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 뇌혈관 질환인 방법.
- [0434] 실시양태 10. 실시양태 4에 있어서, 중추신경계 장애가 수막염, 뇌염, 광견병, 홍역, 볼거리, 회색질척수염, 단순 포진, 및 수두 대상포진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스 질환인 방법.
- [0435] 실시양태 11. 실시양태 4에 있어서, 희귀 대사 질환이 유기산혈증, 지방산 장애 및 유전적 미토콘드리아 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0436] 실시양태 12. 실시양태 3-11 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 염이 약 10 mg 내지 약 500 mg의 1일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0437] 실시양태 13. 실시양태 3-12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 염이 약 50 mg 내지 약 500 mg의 1일 용량으로 투여되는 것인 방법.
- [0438] 실시양태 14. 실시양태 9-13 중 어느 한 실시양태에 있어서, 검출 가능한 양의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온이 투여 후 대상체의 중추신경계(CNS)에서 발견되는 것인 방법.
- [0439] 실시양태 15. 실시양태 14에 있어서, 상기 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온이 일정 용량의 상기 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 경구 투여한 후 1시간 후에 적어도 약 100 $\mu\text{g h/mL}$ 의 노출에서 대상체의 CNS에서 발견되고, 여기서 상기 용량은 약 10 mg 내지 약 500 mg인 방법.
- [0440] 실시양태 16. 실시양태 9, 12 및 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애가 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 또는 비알콜성 지방간염(NASH)인 방법.
- [0441] 실시양태 17. 실시양태 9, 12 및 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 만성 육아종 장애, 당뇨병 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 또는 염증성 호흡 질환인 방법.
- [0442] 실시양태 18. 실시양태 9, 12 및 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군, 알퍼 질환; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 라이-유사 증후군; 모계 유전된 라이 증후군(MILS); 미토콘드리아 고갈 증후군(MDS); 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군(MDDS); 미토콘드리아 뇌근병증; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염 (NARP); 피어슨 증후군; 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO); 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 미토콘드리아 근병증; 심근병증; 미토콘드리아 뇌병증; 근간대성 간질; 모계 유전된 당뇨병 및 난청(MIDD); 실조증 신경병증 스펙트럼; 3-메틸글루타론산뇨증; 감각신경성 난청; 라이-유사 증후군의 신경방사선 소견(MEGDEL); SURF1(복합체 IV 과다 단백질 결핍에 기인한 COX 결핍 라이 증후군); 산화적 인산화 장애; 버쓰 증후군; 치명적 영아 심근병증(LIC); 피루베이트 카복실라제 결핍; 피루베이트 데히드로게나제 결핍; POLG 돌연변이; 교란된 피루베이트 산화 및 ATP + PCr 생산 속도를 포함하여 지금까지 해결되지 않은 유전적 결함을 갖는 분리되거나 조합된 OXPHOS 결핍; POLG2 돌연변이; 카르티닌-아실-카르티닌 결핍; 카르티닌 결핍; 크레아티닌 결핍 증후군; 코-엔자임 Q10 결핍; 복합체 I 결핍; 복합체 II 결핍; 복합체 III 결핍; 복합체 IV 결핍; 복합체 V 결핍; 락트산 산증; 뇌 줄기 및 척수 연루 및 락테이트 상승을 갖는 백색질뇌병증(LBSL); 루프트 질환; 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제(CPT I 또는 CPT II) 결핍; 단쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(SCAD); 단쇄 3-히드록시아세틸-CoA 데히드로게나제 결핍(SCHAD); 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MCAD); 다발성 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MADD); 장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(LCAD); 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(VLCAD); 삼작용성 단백질(TFP) 결핍; 및 II형 글루타르산뇨증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 원발성 미토콘드리아 장애인 방법.
- [0443] 실시양태 19. 실시양태 18에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군; 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 복합체 I 결핍; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염

(NARP); 피어슨 증후군; 및 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

- [0444] 실시양태 20. 실시양태 9, 12 및 13 중 어느 한 실시양태에 있어서, 미토콘드리아 질환이 뒤시엔느 근육 디스트로피(DMD); 베커 근육 디스트로피(BMD); 근긴장성 디스트로피(BMD); 선천성 근병증; 글리코겐 저장 장애; 척수-숨겨 근육 위축증(SBMA); 아르기노숙신산뇨증; 자폐 스펙트럼 장애(ASD); 피부의 자가면역 질환(예컨대, 심상성 천포창 및 루푸스); 메틸말론산 및 프로피온산뇨증; 장애 또는 퓨린 및/또는 피리미딘 합성; 얼굴어깨위팔 근육 디스트로피(FSHD); 선천성 근육 디스트로피; 콜라겐 VI 근육 디스트로피(예컨대, 올리히 선천성 근육 디스트로피 및 베스렘 근병증); 디조지 증후군; 및 신경근육 장애(예컨대, 팔다리-이음 근육 디스트로피, 염증성 근병증, 샤르코 마리 투스(CMT) 신경병증, 및 약물 유발된 말초 신경병증)로 이루어진 군으로부터 선택되는 2차 미토콘드리아 장애인 방법.
- [0445] 실시양태 21. 실시양태 9 내지 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, 또 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0446] 실시양태 22. 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 화합물 (1)의 몰당 총 수소 원자 수의 1% 이하가 ²H 동위원소의 형태인 방법.
- [0447] 실시양태 23. 실시양태 1 내지 22 중 어느 한 실시양태에 있어서, 상기 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 대상체에게 경구, 구강내, 국소적, 표피, 피하, 경피, 근육내, 비경구, 안구, 직장, 질, 흡입, 흡착, 설하, 또는 비강내 제형으로 투여되는 것인 방법.
- [0448] 실시양태 24. 실시양태 23에 있어서, 제형이 경구 제형인 방법.
- [0449] 실시양태 25. 실시양태 24에 있어서, 경구 제형이 고체인 방법.
- [0450] 실시양태 26. 실시양태 25에 있어서, 경구 고체 제형이 정제, 캡슐, 환제, 또는 복수의 과립인 방법.
- [0451] 실시양태 27. 실시양태 24에 있어서, 경구 제형이 경구 용액 또는 경구 현탁액인 방법.
- [0452] 실시양태 28. 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로서, 방법은
- [0453] (i) 일정양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;
- [0454] (ii) (i)에 따른 투여의 적어도 5일 후 환자로부터 혈장 샘플을 획득하는 단계;
- [0455] (iii) (ii)에서 획득된 혈장 샘플에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도를 결정하는 단계;
- [0456] (iv) 수학적 식 1에 따라 결정된 밀리그램 단위의 재계산된 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계
- [0457] 를 포함하는 것인 방법:
- [0458] 새로운 양(mg) = SD × $\left(\frac{CMT}{PC} \right)$ 수학적 식 1,
- [0459] 상기 식에서,
- [0460] SD는 (i)에서 환자에게 투여된 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 mg 단위의 양이고;
- [0461] CMT는 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 C_{min target}이고;
- [0462] C_{min target} = (표적 AUC ng·h/mL x 0.0341 ± 20%) - 1104 ± 20%이고;
- [0463] PC는 (iii)에서 결정된 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 혈장 농도이다. 일부 실시양태에서, 수학적 식 1에서 CMT 또는 C_{min target} = (표적 AUC ng·h/mL x 0.0341 ± 10%) - 1104 ± 10%이다. 일부 실시양태에서, 수학적 식 1에서 CMT 또는 C_{min target} = (표적 AUC ng·h/mL

x 0.0341 ± 5%) - 1104 ± 5%이다. 일부 실시양태에서, 수학적 식 1에서 CMT 또는 $C_{min\ target} = (\text{표적 AUC ng}\cdot\text{h/mL} \times 0.0341 - 1104)$ 이다.

[0464] 실시양태 29. 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 방법으로서, 방법은

[0465] (i) 일정양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;

[0466] (ii) (i)에 따른 투여의 적어도 5일 후 혈장 샘플을 획득하는 단계;

[0467] (iii) (ii)에서 획득된 혈장 샘플에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도를 결정하는 단계;

[0468] (iv) 수학적 식 1에 따라 결정된 밀리그램 단위의 재계산된 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계

[0469] 를 포함하는 것인 방법:

$$\text{새로운 양(mg)} = \text{SD} \times \left(\frac{\text{CMT}}{\text{PC}} \right) \text{ 수학적 식 1,}$$

[0471] 상기 식에서,

[0472] SD는 (i)에서 환자에게 투여된 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 mg 단위의 양이고;

[0473] CMT는 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 $C_{min\ target}$ 이고;

[0474] $C_{min\ target} = (\text{표적 AUC ng}\cdot\text{h/mL} \times A) + B$ 이고, 여기서 A 및 B는 화합물 (1)을 인간에게 경구 투여 시 C_{min} 및 AUC의 선형 회귀로부터 결정되고;

[0475] PC는 (iii)에서 결정된 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 혈장 농도이다.

[0476] 실시양태 30. 실시양태 28 또는 29에 있어서, 혈장 샘플이 (i)에 따른 투여의 적어도 7일 후 환자로부터 획득되는 것인 방법.

[0477] 실시양태 31. 실시양태 30에 있어서, 혈장 샘플이 (i)에 따른 투여의 적어도 10일 후 환자로부터 획득되는 것인 방법.

[0478] 실시양태 32. 실시양태 31에 있어서, 혈장 샘플이 (i)에 따른 투여의 적어도 14일 후 환자로부터 획득되는 것인 방법.

[0479] 실시양태 33. 실시양태 29-32 중 어느 한 실시양태에 있어서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 (i) 및 (iv)에서 환자에게 경구로 투여되는 것인 방법.

[0480] 실시양태 34. 실시양태 29-33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 (i) 및 (iv)에서 환자에게 매일 투여되는 것인 방법.

[0481] 실시양태 35. 실시양태 34에 있어서, 약 10 내지 약 500 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 (i)에서 환자에게 매일 투여되는 것인 방법.

[0482] 실시양태 36. 실시양태 35에 있어서, 약 50 내지 약 500 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 (i)에서 환자에게 매일 투여되는 것인 방법.

[0483] 실시양태 37. 실시양태 29에 있어서, 재계산된 양의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 (iv)에서 환자에게 매일 투여되는 것인 방법.

- [0484] 실시양태 38. 실시양태 29-33 중 어느 한 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 mL당 약 5-15 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드를 포함하는 현탁액으로서 (i) 및 (iv)에서 환자에게 투여되는 것인 방법.
- [0485] 실시양태 39. 실시양태 29-38 중 어느 한 실시양태에 있어서, 환자가 질환 또는 장애를 갖는 것인 방법.
- [0486] 실시양태 40. 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 방법은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사되고:
- [0487] (a) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 곡선하 면적(AUC_{ss})은 약 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이거나;
- [0488] (b) 환자의 혈장에서 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss})는 약 55 내지 약 9126 ng/mL이거나;
- [0489] (c) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이고, 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 55 내지 약 9126 ng/mL이고;
- [0490] (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정되는 것인 방법.
- [0491] 실시양태 41. 실시양태 40에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 방법.
- [0492] 실시양태 42. 실시양태 41에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 150 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 250 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 방법.
- [0493] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 175 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 225 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 방법.
- [0494] 실시양태 44. 실시양태 43에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 방법.
- [0495] 실시양태 45. 실시양태 40-44 중 어느 한 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 2306 내지 약 9126 ng/mL인 방법.
- [0496] 실시양태 46. 실시양태 40-45 중 어느 한 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 5000 내지 약 6500 ng/mL인 방법.
- [0497] 실시양태 47. 실시양태 40-46 중 어느 한 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 5500 내지 약 6000 ng/mL인 방법.
- [0498] 실시양태 48. 실시양태 40-47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 5716 ng/mL인 방법.

- [0499] 실시양태 49. 실시양태 40-48 중 어느 한 실시양태에 있어서, AUC_{ss} , $C_{min ss}$, 또는 AUC_{ss} 및 $C_{min ss}$ 가 적어도 7일 후 측정되는 것인 방법.
- [0500] 실시양태 50. 실시양태 49에 있어서, AUC_{ss} , $C_{min ss}$, 또는 AUC_{ss} 및 $C_{min ss}$ 가 적어도 10일 후 측정되는 것인 방법.
- [0501] 실시양태 51. 실시양태 50에 있어서, AUC_{ss} , $C_{min ss}$, 또는 AUC_{ss} 및 $C_{min ss}$ 가 적어도 14일 후 측정되는 것인 방법.
- [0502] 실시양태 52. 실시양태 40-51 중 어느 한 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것인 방법.
- [0503] 실시양태 53. 실시양태 52에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 ml당 약 5-15 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드를 포함하는 현탁액으로서 환자에게 투여되는 것인 방법.
- [0504] 실시양태 54. 실시양태 39-53 중 어느 한 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애가 중추신경계 질환 또는 장애, 미토콘드리아 질환, 비알콜성 지방간염(NASH), 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 및 염증성 호흡 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0505] 실시양태 55. 실시양태 54에 있어서, 중추신경계 장애가 신경퇴행성 질환, 뇌혈관 질환, 발작, 간질, 바이러스 질환, 신경염증성 질환, 뇌 종양, 외상성 뇌 손상, 및 희귀 대사 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0506] 실시양태 56. 실시양태 55에 있어서, 신경퇴행성 질환이 백색질디스트로피, 근위축성 측색 경화증(ALS), 파킨슨 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 헌팅톤 무도병, 퇴행성 실조증, 다계통 위축증, 및 운동 뉴런 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0507] 실시양태 57. 실시양태 56에 있어서, 백색질디스트로피가 부신백색질디스트로피(ALD 또는 X-ALD)인 방법.
- [0508] 실시양태 58. 실시양태 56에 있어서, 퇴행성 실조증이 프리드라이히 실조증인 방법.
- [0509] 실시양태 59. 실시양태 56에 있어서, 운동 뉴런 질환이 진행성 숨뇌 마비, 가성숨뇌 마비, 원발성 측삭 경화증(PLS), 진행성 근육 위축증, 척수 근육 위축증(SMA), 소아마비후 증후군(PPS)-마리-투스 질환, 길랑-바레 증후군, 및 부신척수신경병증(AMN)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0510] 실시양태 60. 실시양태 55에 있어서, 중추신경계 장애가 전반적 또는 국소적 허혈, 뇌내 출혈, 뇌졸중, 및 혈관성 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 뇌혈관 질환인 방법.
- [0511] 실시양태 61. 실시양태 55에 있어서, 중추신경계 장애가 수막염, 뇌염, 광견병, 홍역, 볼거리, 희색질척수염, 단순 포진, 및 수두 대상포진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스 질환인 방법.
- [0512] 실시양태 62. 실시양태 55에 있어서, 희귀 대사 질환이 유기산혈증, 지방산 장애 및 유전적 미토콘드리아 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0513] 실시양태 63. 실시양태 54에 있어서, 질환 또는 장애가 비알콜성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비알콜성 지방간염(NASH)인 방법.
- [0514] 실시양태 64. 실시양태 54에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 또는 염증성 호흡 질환인 방법.
- [0515] 실시양태 65. 실시양태 54에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군, 알파 질환; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 퀸스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 라이-유사 증후군; 모계 유전된 라이 증후군(MILS); 미토콘드리아 고갈 증후군(MDS); 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군(MDDS); 미토콘드리아 뇌근병증; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO); 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 미토콘드리아 근병증; 심근병증; 미토콘드리아 뇌병증; 근간대성 간질; 모계 유전된 당뇨병 및 난청(MIDD); 실조증 신경병증 스펙

트럼; 3-메틸글루타콘산노증; 감각신경성 난청; 라이-유사 증후군의 신경방사선 소견(MEGDEL); SURF1(복합체 IV 과다 단백질 결핍에 기인한 COX 결핍 라이 증후군); 산화적 인산화 장애; 버쓰 증후군; 치명적 영아 심근병증(LIC); 피루베이트 카르복실라제 결핍; 피루베이트 데히드로게나제 결핍; POLG 돌연변이; 교란된 피루베이트 산화 및 ATP + PCr 생산 속도를 포함하여 지금까지 해결되지 않은 유전적 결함을 갖는 분리되거나 조합된 OXPHOS 결핍; POLG2 돌연변이; 카르티닌-아실-카르티닌 결핍; 카르티닌 결핍; 크레아티닌 결핍 증후군; 코-엔자임 Q10 결핍; 복합체 I 결핍; 복합체 II 결핍; 복합체 III 결핍; 복합체 IV 결핍; 복합체 V 결핍; 락트산 산증; 뇌 줄기 및 척수 연루 및 락테이트 상승을 갖는 백색질뇌병증(LBSL); 루프트 질환; 카르니틴 팔미토일트랜스퍼라제(CPT I 또는 CPT II) 결핍; 단쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(SCAD); 단쇄 3-히드록시아세틸-CoA 데히드로게나제 결핍(SCHAD); 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MCAD); 다발성 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MADD); 장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(LCAD); 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(VLCAD); 삼작용성 단백질(TFP) 결핍; 및 II형 글루타르산노증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 원발성 미토콘드리아 장애인 방법.

[0516] 실시양태 66. 실시양태 65에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군; 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 복합체 I 결핍; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 킨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 및 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0517] 실시양태 67. 실시양태 54에 있어서, 미토콘드리아 질환이 뒤시엔느 근육 디스트로피(DMD); 베커 근육 디스트로피(BMD); 근긴장성 디스트로피(BMD); 선천성 근병증; 글리코젠 저장 장애; 척수-숨뇌 근육 위축증(SBMA); 아르기노숙신산노증; 자폐 스펙트럼 장애(ASD); 피부의 자가면역 질환(예컨대, 심상성 천포창 및 루푸스); 메틸말론산 및 프로피온산노증; 장애 또는 퓨린 및/또는 피리미딘 합성; 얼굴어깨위팔 근육 디스트로피(FSHD); 선천성 근육 디스트로피; 콜라겐 VI 근육 디스트로피(예컨대, 울리히 선천성 근육 디스트로피 및 베스렘 근병증); 디조지 증후군; 및 신경근육 장애(예컨대, 팔다리-이음 근육 디스트로피, 염증성 근병증, 샤르코 마리 투스(CMT) 신경병증, 및 약물 유발된 말초 신경병증)로 이루어진 군으로부터 선택되는 2차 미토콘드리아 장애인 방법.

[0518] 실시양태 68. 유효량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 경구 제형으로서, 여기서 유효량은

[0519] (a) 환자의 혈장에서 약 34 $\mu\text{g h/mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g h/mL}$ 의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 곡선하 면적(AUC_{ss});

[0520] (b) 환자의 혈장에서 약 55 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss}); 또는

[0521] (c) 환자의 혈장에서 약 34 $\mu\text{g h/mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g h/mL}$ 의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}, 및 환자의 혈장에서 약 55 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}

[0522] 를 제공하고;

[0523] (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정되는 것인 경구 제형.

[0524] 실시양태 69. 실시양태 68에 있어서, 약 10 내지 약 500 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 경구 제형.

[0525] 실시양태 70. 실시양태 68 또는 69에 있어서, 약 50 내지 약 500 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 경구 제형.

[0526] 실시양태 71. 실시양태 68-70 중 어느 한 실시양태에 있어서, 고체인 경구 제형.

- [0527] 실시양태 72. 실시양태 71에 있어서, 경구 고체 제형이 정제, 캡슐, 환제, 또는 복수의 과립인 경구 제형.
- [0528] 실시양태 73. 실시양태 68-70 중 어느 한 실시양태에 있어서, 경구 제형이 경구 용액 또는 경구 현탁액인 경구 제형.
- [0529] 본 개시내용은 또한 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 또는 치료학적 유효량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 약물 및/또는 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 환자에게 투여하기 위한, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 하기의 특정 "용도 실시양태"를 제공한다.
- [0530] 용도 실시양태 1. 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 환자에게 투여하는 데 사용하기 위한 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0531] 용도 실시양태 2. 용도 실시양태 1에 있어서, 환자의 혈장에서 상기 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 및 화합물 (1)의 노출이 약 7:3 (5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온:화합물 (1))의 비율인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0532] 용도 실시양태 3. 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서 상기 질환 또는 장애는 중추신경계 장애, 비알콜성 지방간 질환, 비알콜성 지방간염, 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 염증성 호흡 질환, 및 미토콘드리아 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0533] 용도 실시양태 4. 용도 실시양태 3에 있어서, 중추신경계 장애가 신경퇴행성 질환, 뇌혈관 질환, 발작, 간질, 바이러스 질환, 신경염증성 질환, 뇌 종양, 외상성 뇌 손상, 및 희귀 대사 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0534] 용도 실시양태 5. 용도 실시양태 4에 있어서, 신경퇴행성 질환이 백색질디스트로피, 근위축성 측색 경화증 (ALS), 파킨슨 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 헌팅톤 무도병, 퇴행성 실조증, 다계통 위축증, 및 운동 뉴런 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0535] 용도 실시양태 6. 용도 실시양태 5에 있어서, 백색질디스트로피가 부신백색질디스트로피(ALD 또는 X-ALD)인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0536] 용도 실시양태 7. 용도 실시양태 5에 있어서, 퇴행성 실조증이 프리드라이히 실조증인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0537] 용도 실시양태 8. 용도 실시양태 5에 있어서, 운동 뉴런 질환이 진행성 숨뇌 마비, 가성숨뇌 마비, 원발성 측삭 경화증(PLS), 진행성 근육 위축증, 척수 근육 위축증(SMA), 소아마비후 증후군(PPS)-마리-투스 질환, 길랑-바레 증후군, 및 부신척수신경병증(AMN)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0538] 용도 실시양태 9. 용도 실시양태 4에 있어서, 중추신경계 장애가 전반적 또는 국소적 허혈, 뇌내 출혈, 뇌졸중, 및 혈관성 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 뇌혈관 질환인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0539] 용도 실시양태 10. 용도 실시양태 4에 있어서, 중추신경계 장애가 수막염, 뇌염, 광견병, 홍역, 볼거리, 회색질 척수염, 단순 포진, 및 수두 대상포진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스 질환인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0540] 용도 실시양태 11. 용도 실시양태 4에 있어서, 희귀 대사 질환이 유기산혈증, 지방산 장애 및 유전적 미토콘드리아 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0541] 용도 실시양태 12. 용도 실시양태 3-11 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 상기 화합물 (1) 또는 약제학적으로 허용되는 염이 약 10 mg 내지 약 500 mg의 1일 용량으로 투여되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0542] 용도 실시양태 13. 용도 실시양태 3-12 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 상기 화합물 (1) 또는 약제학적으로

로 허용되는 염이 약 50 mg 내지 약 500 mg의 1일 용량으로 투여되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

- [0543] 용도 실시양태 14. 용도 실시양태 9-13 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 검출 가능한 양의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온이 투여 후 대상체의 중추신경계(CNS)에서 발견되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0544] 용도 실시양태 15. 용도 실시양태 14에 있어서, 상기 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온이 일정 용량의 상기 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 경구 투여한 후 1시간 후에 적어도 약 100 µg/h/mL의 노출에서 대상체의 CNS에서 발견되고, 여기서 상기 용량은 약 10 mg 내지 약 500 mg인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0545] 용도 실시양태 16. 용도 실시양태 9, 12 및 13 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애가 비알콜성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비알콜성 지방간염(NASH)인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0546] 용도 실시양태 17. 용도 실시양태 9, 12 및 13 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 또는 염증성 호흡 질환인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0547] 용도 실시양태 18. 용도 실시양태 9, 12 및 13 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군, 알파 질환; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 킨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 라이-유사 증후군; 모계 유전된 라이 증후군(MILS); 미토콘드리아 고갈 증후군(MDS); 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군(MDDS); 미토콘드리아 뇌근병증; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO); 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 미토콘드리아 근병증; 심근병증; 미토콘드리아 뇌병증; 근간대성 간질; 모계 유전된 당뇨병 및 난청(MIDD); 실조증 신경병증 스펙트럼; 3-메틸글루타르산산증; 감각신경성 난청; 라이-유사 증후군의 신경방사선 소견(MEGDEL); SURF1(복합체 IV 과다 단백질 결핍에 기인한 COX 결핍 라이 증후군); 산화적 인산화 장애; 버쓰 증후군; 치명적 영아 심근병증(LIC); 피루베이트 카르복실라제 결핍; 피루베이트 데히드로게나제 결핍; POLG 돌연변이; 교란된 피루베이트 산화 및 ATP + PCr 생산 속도를 포함하여 지금까지 해결되지 않은 유전적 결함을 갖는 분리되거나 조합된 OXPHOS 결핍; POLG2 돌연변이; 카르티닌-아실-카르티닌 결핍; 카르티닌 결핍; 크레아티닌 결핍 증후군; 코-엔자임 Q10 결핍; 복합체 I 결핍; 복합체 II 결핍; 복합체 III 결핍; 복합체 IV 결핍; 복합체 V 결핍; 락트산 산증; 뇌 줄기 및 척수 연루 및 락테이트 상승을 갖는 백색질뇌병증(LBSL); 루프트 질환; 카르티닌 팔미토일트랜스퍼라제(CPT I 또는 CPT II) 결핍; 단쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(SCAD); 단쇄 3-히드록시아세틸-CoA 데히드로게나제 결핍(SHAD); 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MCAD); 다발성 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MADD); 장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(LCAD); 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(VLCAD); 삼작용성 단백질(TFP) 결핍; 및 II형 글루타르산산증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 원발성 미토콘드리아 장애인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0548] 용도 실시양태 19. 용도 실시양태 18에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군; 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 복합체 I 결핍; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 킨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 및 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO)로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0549] 용도 실시양태 20. 용도 실시양태 9, 12 및 13 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 미토콘드리아 질환이 뒤시엔느 근육 디스트로피(DMD); 베커 근육 디스트로피(BMD); 근간장성 디스트로피(BMD); 선천성 근병증; 글리코겐 저장 장애; 척수-습비 근육 위축증(SBMA); 아르기노숙신산산증; 자폐 스펙트럼 장애(ASD); 피부의 자가면역 질환(예컨대, 심상성 천포창 및 루푸스); 메틸말론산 및 프로피온산산증; 장애 또는 퓨린 및/또는 피리미딘 합성; 얼굴어깨위팔 근육 디스트로피(FSHD); 선천성 근육 디스트로피; 콜라겐 VI 근육 디스트로피(예컨대, 울리히 선천성 근육 디스트로피 및 베스렘 근병증); 디조지 증후군; 및 신경근육 장애(예컨대, 팔다리-이음 근육 디스트로피, 염증성 근병증, 샤르코 마리 투스(CMT) 신경병증, 및 약물 유발된 말초 신경병증)로부터 선택되는 군으로

부터 선택되는 2차 미토콘드리아 장애인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

- [0550] 용도 실시양태 21. 용도 실시양태 9 내지 20 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 또 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0551] 용도 실시양태 22. 용도 실시양태 1 내지 21 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 상기 화합물 (1)의 몰당 총 수소 원자 수의 1% 이하가 ²H 동위원소의 형태인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0552] 용도 실시양태 23. 용도 실시양태 1 내지 22 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 상기 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 대상체에게 경구, 구강내, 국소적, 표피, 피하, 경피, 근육내, 비경구, 안구, 직장, 질, 흡입, 협측, 설하, 또는 비강내 제형으로 투여되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0553] 용도 실시양태 24. 용도 실시양태 23에 있어서, 제형이 경구 제형인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0554] 용도 실시양태 25. 용도 실시양태 24에 있어서, 경구 제형이 고체인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0555] 용도 실시양태 26. 용도 실시양태 25에 있어서, 경구 고체 제형이 정제, 캡슐, 환제, 또는 복수의 과립인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0556] 용도 실시양태 27. 용도 실시양태 24에 있어서, 경구 제형이 경구 용액 또는 경구 현탁액인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0557] 용도 실시양태 28. 치료학적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 데 사용하기 위한 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 방법은
- [0558] (i) 일정양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계;
- [0559] (ii) (i)에 따른 투여의 적어도 5일 후 환자로부터 혈장 샘플을 수득하는 단계;
- [0560] (iii) (ii)에서 수득된 혈장 샘플에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 혈장 농도를 결정하는 단계;
- [0561] (iv) 수학적 식 1에 따라 결정된 밀리그램 단위의 재계산된 양의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 투여하는 단계
- [0562] 를 포함하는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[0563] 새로운 양(mg) = SD × $\left(\frac{CMT}{PC} \right)$ 수학적 식 1,

[0564] 상기 식에서,

[0565] SD는 (i)에서 환자에게 투여된 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 mg 단위의 양이고;

[0566] CMT는 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 C_{min target} 이고;

[0567] C_{min target} = (표적 AUC ng·h/mL x 0.0341 ± 20%) - 1104 ± 20%이고;

[0568] PC는 (iii)에서 결정된 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 혈장 농도이다. 일부 실시양태에서, 수학적 식 1에서 CMT 또는 C_{min target} = (표적 AUC ng·h/mL x 0.0341 ± 10%) - 1104 ± 10%이다. 일부 실시양태에서, 수학적 식 1에서 CMT 또는 C_{min target} = (표적 AUC ng·h/mL x 0.0341 ± 5%) - 1104 ± 5%이다. 일부 실시양태에서, 수학적 식 1에서 CMT 또는 C_{min target} = (표적 AUC ng·h/mL x 0.0341 - 1104)이다.

- [0569] 용도 실시양태 29. 용도 실시양태 28에 있어서, 혈장 샘플이 (i)에 따른 투여의 적어도 7일 후 환자로부터 수득되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0570] 용도 실시양태 30. 용도 실시양태 29에 있어서, 혈장 샘플이 (i)에 따른 투여의 적어도 10일 후 환자로부터 수득되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0571] 용도 실시양태 31. 용도 실시양태 30에 있어서, 혈장 샘플이 (i)에 따른 투여의 적어도 14일 후 환자로부터 수득되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0572] 용도 실시양태 32. 용도 실시양태 28-31 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 (i) 및 (iv)에서 환자에게 경구로 투여되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0573] 용도 실시양태 33. 용도 실시양태 28-32 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 (i) 및 (iv)에서 환자에게 매일 투여되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0574] 용도 실시양태 34. 용도 실시양태 33에 있어서, 약 10 내지 약 500 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 (i)에서 매일 환자에게 투여되고 표적 AUC가 약 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0575] 용도 실시양태 35. 용도 실시양태 34에 있어서, 약 50 내지 약 500 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 (i)에서 매일 환자에게 투여되고 표적 AUC가 약 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0576] 용도 실시양태 36. 용도 실시양태 28 및 33-35 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 재계산된 양의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 (iv)에서 매일 환자에게 투여되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0577] 용도 실시양태 37. 용도 실시양태 28-32 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 mL당 약 15 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드를 포함하는 현탁액으로서 (i) 및 (iv)에서 환자에게 투여되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0578] 용도 실시양태 38. 용도 실시양태 28-37 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 환자가 질환 또는 장애를 갖는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0579] 용도 실시양태 39. 환자에서 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 화합물 (1)은 환자에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온으로 대사되고,
- [0580] (a) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 곡선하 면적(AUC_{ss})은 약 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이거나;
- [0581] (b) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss})는 약 55 내지 약 9126 ng/mL이거나;
- [0582] (c) 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}는 약 34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이고, 환자의 혈장에서 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}는 약 55 내지 약 9126 ng/mL이고;
- [0583] (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0584] 용도 실시양태 40. 용도 실시양태 39에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로

로 허용되는 염.

- [0585] 용도 실시양태 41. 용도 실시양태 40에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 150 μg·h/mL 내지 약 250 μg·h/mL인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0586] 용도 실시양태 42. 용도 실시양태 41에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 175 μg·h/mL 내지 약 225 μg·h/mL인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0587] 용도 실시양태 43. 용도 실시양태 42에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}가 약 200 μg·h/mL인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0588] 용도 실시양태 44. 용도 실시양태 39-43 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 2306 내지 약 9126 ng/mL인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0589] 용도 실시양태 45. 용도 실시양태 39-44 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 5000 내지 약 6500 ng/mL인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0590] 용도 실시양태 46. 용도 실시양태 39-45 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 5500 내지 약 6000 ng/mL인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0591] 용도 실시양태 47. 용도 실시양태 39-46 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}가 약 5716 ng/mL인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0592] 용도 실시양태 48. 용도 실시양태 39-47 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, AUC_{ss}, C_{min ss}, 또는 AUC_{ss} 및 C_{min ss}가 적어도 7일 후 측정되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0593] 용도 실시양태 49. 용도 실시양태 48에 있어서, AUC_{ss}, C_{min ss}, 또는 AUC_{ss} 및 C_{min ss}가 적어도 10일 후 측정되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0594] 용도 실시양태 50. 용도 실시양태 49에 있어서, AUC_{ss}, C_{min ss}, 또는 AUC_{ss} 및 C_{min ss}가 적어도 14일 후 측정되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0595] 용도 실시양태 51. 용도 실시양태 39-50 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0596] 용도 실시양태 52. 용도 실시양태 51에 있어서, 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드가 m1당 약 15 mg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드를 포함하는 현탁액으로서 환자에게 투여되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0597] 용도 실시양태 53. 용도 실시양태 38-52 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 질환 또는 장애가 중추신경계 질환 또는 장애, 미토콘드리아 질환, 비알콜성 지방간염(NASH), 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 및 염증성 호흡 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0598] 용도 실시양태 54. 용도 실시양태 53에 있어서, 중추신경계 장애가 신경퇴행성 질환, 뇌혈관 질환, 발작, 간질, 바이러스 질환, 신경염증성 질환, 뇌 종양, 외상성 뇌 손상, 및 회귀 대사 질환으로 이루어진 군으로부터 선택

되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

- [0599] 용도 실시양태 55. 용도 실시양태 54에 있어서, 신경퇴행성 질환이 백색질디스트로피, 근위축성 측색 경화증(ALS), 파킨슨 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 헌팅톤 무도병, 퇴행성 실조증, 다계통 위축증, 및 운동 뉴런 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0600] 용도 실시양태 56. 용도 실시양태 55에 있어서, 백색질디스트로피가 부신백색질디스트로피(ALD 또는 X-ALD)인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0601] 용도 실시양태 57. 용도 실시양태 55에 있어서, 퇴행성 실조증이 프리드라이히 실조증인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0602] 용도 실시양태 58. 용도 실시양태 55에 있어서, 운동 뉴런 질환이 진행성 습뇌 마비, 가성습뇌 마비, 원발성 측삭 경화증(PLS), 진행성 근육 위축증, 척수 근육 위축증(SMA), 소아마비후 증후군(PPS)-마리-투스 질환, 길랑-바레 증후군, 및 부신척수신경병증(AMN)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0603] 용도 실시양태 59. 용도 실시양태 54에 있어서, 중추신경계 장애가 전반적 또는 국소적 허혈, 뇌내 출혈, 뇌졸중, 및 혈관성 치매로 이루어진 군으로부터 선택되는 뇌혈관 질환인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0604] 용도 실시양태 60. 용도 실시양태 54에 있어서, 중추신경계 장애가 수막염, 뇌염, 광견병, 홍역, 볼거리, 회색 질척수염, 단순 포진, 및 수두 대상포진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이러스 질환인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0605] 용도 실시양태 61. 용도 실시양태 54에 있어서, 희귀 대사 질환이 유기산혈증, 지방산 장애 및 유전적 미토콘드리아 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0606] 용도 실시양태 62. 용도 실시양태 53에 있어서, 질환 또는 장애가 비알콜성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비알콜성 지방간염(NASH)인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0607] 용도 실시양태 63. 용도 실시양태 53에 있어서, 상기 질환 또는 장애가 만성 육아종 장애, 다낭성 난소 증후군, 갑상선 암종, 갑상선 자가면역 장애, 뇌하수체 선종, 죽상동맥경화증, 고혈압, 피부 질환, 염증 및 자가면역 질환, 또는 염증성 호흡 질환인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0608] 용도 실시양태 64. 용도 실시양태 53에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군, 알퍼 질환; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군(KSS); 라이 증후군; 라이-유사 증후군; 모계 유전된 라이 증후군(MILS); 미토콘드리아 고갈 증후군(MDS); 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군(MDDS); 미토콘드리아 뇌근병증; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO); 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 미토콘드리아 근병증; 심근병증; 미토콘드리아 뇌병증; 근간대성 간질; 모계 유전된 당뇨병 및 난청(MIDD); 실조증 신경병증 스펙트럼; 3-메틸글루타콘산노증; 감각신경성 난청; 라이-유사 증후군의 신경방사선 소견(MEGDEL); SURF1(복합체 IV 과다 단백질 결핍에 기인한 COX 결핍 라이 증후군); 산화적 인산화 장애; 버쓰 증후군; 치명적 영아 심근병증(LIC); 피루베이트 카르복실라제 결핍; 피루베이트 데히드로게나제 결핍; POLG 돌연변이; 교란된 피루베이트 산화 및 ATP + PCr 생산 속도를 포함하여 지금까지 해결되지 않은 유전적 결함을 갖는 분리되거나 조합된 OXPHOS 결핍; POLG2 돌연변이; 카르티닌-아실-카르티닌 결핍; 카르티닌 결핍; 크레아티닌 결핍 증후군; 코-엔자임 Q10 결핍; 복합체 I 결핍; 복합체 II 결핍; 복합체 III 결핍; 복합체 IV 결핍; 복합체 V 결핍; 락트산 산증; 뇌 줄기 및 척수 연루 및 락테이트 상승을 갖는 백색질뇌병증(LBSL); 루프트 질환; 카르티닌 팔미토일트랜스퍼라제(CPT I 또는 CPT II) 결핍; 단쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(SCAD); 단쇄 3-히드록시아세틸-CoA 데히드로게나제 결핍(SHAD); 중간쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MCAD); 다발성 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(MADD); 장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(LCAD); 초장쇄 아실-CoA 데히드로게나제 결핍(VLCAD); 삼작용성 단백질(TFP) 결핍; 및 II형 글루타르산노증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 원발성 미토콘드리아 장애인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0609] 용도 실시양태 65. 용도 실시양태 64에 있어서, 미토콘드리아 질환이 레트 증후군; 우성 시신경 위축증(DOA); 상염색체 우성 시신경 위축증(ADOA); 복합체 I 결핍; 레베르 유전성 시신경병증(LHON); 컨스-세이어 증후군

(KSS); 라이 증후군; 락트산 산증 및 뇌졸중-유사 에피소드를 갖는 미토콘드리아 뇌근병증(MELAS); 불균일 적색 섬유를 갖는 근간대성 간질(MERRF); 미토콘드리아 신경위장 뇌병증 증후군(MNGIE); 신경병증, 실조증, 및 색소 성 망막염(NARP); 피어슨 증후군; 및 만성 진행성 바깥 눈근육마비(CPEO)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0610] 용도 실시양태 66. 용도 실시양태 53에 있어서, 미토콘드리아 질환이 뒤시엔느 근육 디스트로피(DMD); 베커 근육 디스트로피(BMD); 근긴장성 디스트로피(BMD); 선천성 근병증; 글리코겐 저장 장애; 척수-숨뇌 근육 위축증(SBMA); 아르기노숙신산뇨증; 자폐 스펙트럼 장애(ASD); 피부의 자가면역 질환(예컨대, 심상성 천포창 및 루푸스); 메틸말론산 및 프로피온산뇨증; 장애 또는 퓨린 및/또는 피리미딘 합성; 얼굴어깨위팔 근육 디스트로피(FSHD); 선천성 근육 디스트로피; 콜라겐 VI 근육 디스트로피(예컨대, 울리히 선천성 근육 디스트로피 및 베스 램 근병증); 디조지 증후군; 및 신경근육 장애(예컨대, 팔다리-이음 근육 디스트로피, 염증성 근병증, 샤르코 마리 투스(CMT) 신경병증, 및 약물 유발된 말초 신경병증)로 이루어진 군으로부터 선택되는 2차 미토콘드리아 장애인 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0611] 용도 실시양태 67. 유효량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 경구 제형으로서, 여기서 유효량은

[0612] (a) 환자의 혈장에서 약 34 $\mu\text{g h/mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g h/mL}$ 의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 정상 상태 곡선하 면적(AUC_{ss});

[0613] (b) 환자의 혈장에서 약 55 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 최소 정상 상태 혈장 약물 농도(C_{min ss}); 또는

[0614] (c) 환자의 혈장에서 약 34 $\mu\text{g h/mL}$ 내지 약 300 $\mu\text{g h/mL}$ 의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 AUC_{ss}, 및 환자의 혈장에서 약 55 내지 약 9126 ng/mL의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 C_{min ss}

[0615] 를 제공하고;

[0616] (i)의 AUC_{ss}, (ii)의 C_{min ss}, 또는 (c)의 AUC_{ss} 및 C_{min ss}는 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 매일 경구 투여한 지 적어도 5일 후에 측정되는 것인 경구 제형.

[0617] 용도 실시양태 68. 용도 실시양태 67에 있어서, 약 10 내지 약 500 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 경구 제형.

[0618] 용도 실시양태 69. 용도 실시양태 67 또는 68에 있어서, 약 50 내지 약 500 mg의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 경구 제형.

[0619] 용도 실시양태 70. 용도 실시양태 67-69 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 경구 제형이 고체인 경구 제형.

[0620] 용도 실시양태 71. 용도 실시양태 70에 있어서, 경구 고체 제형이 정제, 캡슐, 환제, 또는 복수의 과립인 경구 제형.

[0621] 용도 실시양태 72. 용도 실시양태 67-69 중 어느 한 용도 실시양태에 있어서, 경구 제형이 경구 용액 또는 경구 현탁액인 경구 제형.

[0622] 실시예

[0623] 본원에 기재된 치료 또는 예방 방법 및 용도는 이제 하기 실시예를 참조하여 더욱 상세하게 기재된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적으로 제공되며 본원에 기재된 실시양태는 이들 실시예로 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다. 오히려, 실시양태는 본원에 제공된 교시의 결과로 명백해지는 임의의 모든 변형을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0624] 실시예 1

- [0625] 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-III)의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-IV)으로의 대사
- [0626] 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-III) 및 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-IV)의 혈장 약동학은 M-III의 단일 경구(50 mg/kg) 용량 투여 후 수컷 C57BL/6 마우스에서 결정되었다.
- [0627] 9마리의 동물에게 50 mg/kg 용량으로 물 중 0.1% 트윈 80 및 99.9% NaCMC(0.5% w/v) 중의 M-III의 현탁액 제형을 경구 투여하였다. 투여된 용량 부피는 10 mL/kg이었다. 혈액 샘플은 투여 전, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 hr에 항응고제로서 K₂EDTA 용액을 함유하는 표지된 마이크로 원심분리 튜브에서 각 시점에 3마리의 마우스 세트로부터 수집되었다. 혈장 샘플은 전혈을 원심분리하여 분리하고 생분석까지 -70±10°C 미만에서 저장되었다. 모든 샘플은 아세토니트릴을 사용하여 단백질 침전에 의해 분석을 위해 처리되었으며 목적에 맞는 LC-MS/MS 방법으로 분석되었다(M-III의 경우 LLOQ = 2.46 ng/mL, M-IV의 경우 2.49 ng/mL). 약동학적 파라미터는 Phoenix WinNonlin®(버전 6.3)의 비-구획 분석 도구를 사용하여 계산되었다.
- [0628] 수컷 C57BL/6 마우스에 대한 M-III의 단일 경구 용량 투여 후(용량: 50 mg/kg) M-III 및 M-IV의 평균 혈장 농도-시간 프로파일이 도 1에 제시되어 있다. 도 1에서 볼 수 있듯이, M-III는 경구 투여 후 M-IV로 대사된다. 노출(AUC) 측면에서, M-IV는 전체 노출의 약 75%를 나타내고 M-III는 전체 노출의 약 25%를 나타낸다.
- [0629] 실시예 2
- [0630] 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-III) 및 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-IV)의 혈장 약동학은 M-III 또는 MIN-102(5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드)의 단일 경구(4.5 mg/kg) 용량 후 수컷 C57BL/6 마우스에서 결정되었다.
- [0631] 동물에게 4.5 mg/kg 용량으로 물 중 0.1% 트윈 80 및 99.9% NaCMC(0.5% w/v) 중의 M-III 또는 MIN-102의 현탁액 제형을 경구 투여하였다. 혈액 샘플은 투여 전, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 hr에 항응고제로서 K₂EDTA 용액을 함유하는 표지된 마이크로 원심분리 튜브에서 각 시점에 3마리의 마우스 세트로부터 수집되었다. 혈장 샘플은 전혈을 원심분리하여 분리하고 생분석까지 -70±10°C 미만에서 저장되었다. 모든 샘플은 아세토니트릴을 사용하여 단백질 침전에 의해 분석을 위해 처리되었으며 목적에 맞는 LC-MS/MS 방법으로 분석되었다(M-III의 경우 LLOQ = 2.46 ng/mL, M-IV의 경우 2.49 ng/mL). 약동학적 파라미터는 Phoenix WinNonlin®(버전 6.3)의 비-구획 분석 도구를 사용하여 계산되었다.
- [0632] 수컷 마우스에 대한 MIN-102 또는 M-III의 단일 경구 용량 투여 후(용량: 4.5 mg/kg) M-III 및 M-IV의 전신 노출의 백분율(AUC)이 도 2에 제시되어 있다. 도 2에서 볼 수 있듯이, 경구 투여 후 M-III는 M-IV로 대사되고 M-IV는 M-III로 대사된다. 노출(AUC) 측면에서, MIN-102 또는 M-III 투여 후 M-IV는 전체 노출의 약 62 및 75%를 나타내고 M-III는 전체 노출의 약 38% 및 27%를 나타낸다.
- [0633] 실시예 3
- [0634] 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-III; M3) 및 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-IV; M4)의 혈장 약동학은 M-III 또는 MIN-102의 단일 경구(10 mg/kg) 용량 투여 후 수컷 스프라그 돌리에서 결정되었다.
- [0635] 6마리의 동물에게 10 mg/kg의 0.1% 트윈 80 및 99.9% CMC(RO 물 중 0.5% w/v 용액) 중의 M-III 또는 MIN-102의 현탁액 제형을 경구 투여하였다.
- [0636] 투여되는 용량 부피는 10 mL/kg이었다. 혈액 샘플(약 60 µL)은 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 hr(IV) 및 투약 전, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 hr에 3마리 래트의 안구 뒤 얼기로부터 수집되었다. 샘플은 항응고제로서 K₂EDTA 용액(20% K₂EDTA 용액)을 함유하는 표지된 마이크로 튜브에 수집되었다. 혈장은 4 ± 2 °C에서 10분 동안 4000 rpm으로 원심분리하여 혈액으로부터 즉시 수거되고 생분석까지 -70°C 미만에서 저장되었다.
- [0637] 래트 혈장 샘플에서 M-III 및 M-IV의 농도는 목적에 맞는 LC-MS/MS 방법에 의해 결정되었다. Phoenix WinNonlin®(버전 6.3)의 비-구획-분석 모듈을 사용하여 약동학적 파라미터를 평가하였다. 피크 혈장 농도(C_{max})

및 피크 혈장 농도에 대한 시간(T_{max})은 관찰된 값이었다. 농도 시간 곡선하 면적(AUC_{last} 및 AUC_{inf})은 선형 사다리꼴 규칙에 의해 계산되었다.

[0638] 수컷 래트에 대한 MIN-102 또는 M-III의 단일 경구 용량 투여 후(용량: 10 mg/kg) M-III 및 M-IV의 전신 노출의 백분율(AUC)이 도 3에 제시되어 있다. 도 3에서 볼 수 있듯이, 경구 투여 후 M-III는 M-IV로 대사되고 M-IV는 M-III로 대사된다. 노출(AUC) 측면에서, MIN-102 또는 M-III 투여 후 M-IV는 전체 노출의 약 58% 및 48%를 나타내고 M-III는 전체 노출의 약 42% 및 53%를 나타낸다.

[0639] 실시예 4

[0640] 인간 대상체에서 135 mg 및 270 mg의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드의 다중 상승 용량(MAD) 연구로부터의 데이터는 시간에 따른 제거율에 변화가 없음을 입증하였다. 평균 $AUC_{0-tau_{ss}}$ (%CV) (135 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (20) 및 $C_{max_{ss}}$ (%CV) (9488 ng/ml (17)는 케이스 135 mgrs에서 정상 상태 8일에 결정되었으며, 평균 $AUC_{0-tau_{ss}}$ (% CV) (299 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (21) 및 $C_{max_{ss}}$ (%CV) (17200 ng/ml (18)는 케이스 270 mgrs에서 정상 상태 8일에 측정되었다.

[0641] MAD 연구로부터의 8일 데이터는 $C_{min_{ss}}$ 및 AUC_{ss} 가 도 4에 나타낸 바와 같이 상관 관계가 있음을 나타내었다. 최적의 라인을 설명하는 수학적식은 효과에 대한 표적 AUC_{ss} (200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)와 관련된 $C_{min_{ss}}$ 가 5716 ng/mL임을 나타낸다.

[0642] 인간에서의 모든 상승 용량 연구에서 용량 증가는 AUC의 증가와 선형적으로 관련된다. 제거율의 대상체간 가변성 때문에 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 표적 AUC_{ss} 를 과도하게 초과하지 않는 시작 용량을 선택해야 한다.

[0643] MAD 연구로부터의 PK 데이터를 사용하여 대상체에게 독성 또는 부작용을 유발하지 않을 가능성이 가장 높은 시작 용량을 생성하였다. 150 mg의 용량은 102-232 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 의 95% 신뢰 구간과 함께 167 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ SD 33의 기하학적 평균 AUC_{tau} 를 제공하기 때문에 선택되었다. 이 용량에서 약 75%의 환자가 200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 미만이 될 것이며 어떠한 환자도 240 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 를 초과할 가능성은 낮다.

[0644] 투여 2주 후 각각의 환자로부터 $C_{min_{ss}}$ PK 샘플을 수집하고, 결과를 사용하여 수학적 식 2로 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드의 용량을 조정할 것이다:

[0645] 새로운 양(mg) = $150 \times \left(\frac{5716}{PC} \right)$ 수학적 2,

[0646] 상기 식에서, PC는 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 ng/mL 단위의 혈장 농도이다.

[0647] 투여 현탁액은 mL당 15 mg의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드이며, 따라서 새로운 용량은 가장 가까운 0.1 mL로 반올림된다.

[0648] 실시예 5

[0649] 인간에 대한 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 용량 계산

[0650] 70 kg의 인간에 대한 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 억제학적으로 허용되는 염의 적합한 용량은 실시예 1에 기재된 대사 연구로부터 외삽되었다. 마우스에 50 mg/kg의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 투여한 후, AUC_{inf} 는 337 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이었다.

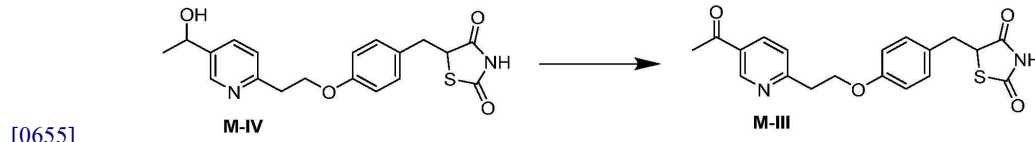
[0651] 용량 노출은 선형이라고 가정될 수 있다. 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드의 최소 유효 노출은 마우스에서 130 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 이며, 이는 50 mg/kg의 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 히드로클로라이드를 마우스

스에 투여하는 것에 상응한다. 따라서, 마우스에서 이러한 노출을 달성하기 위한 용량은 19 mg/kg이다.

[0652] 인간 등가 용량(HED)은 하기와 같이 계산될 수 있다: 19 mg/kg x 0.08 = 1.52 mg/kg 체중. 체중이 70 kg인 인간의 경우, 용량은 100 mg일 것이다.

[0653] 실시예 6

[0654] 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 합성



[0656] 출발 화합물 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-IV)은 WO 2015/150476 A1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0657] 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-III)은 하기와 같이 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-IV)으로부터 제조되었다:

[0658] PCC(피리디늄 클로로크로메이트) (641 mg, 2.97 mmol, 2 eq.)를 THF(30 mL) 중의 화합물 M-IV(554 mg, 1.49 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12 hr 동안 교반하였다. TLC에 의해 결정되는 바와 같이 출발 물질의 소비 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 패드 상에서 여과하였다. 여과물을 회전증발기 상에서 최소 부피로 농축시키고, 농축물을 물(30 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)에서 추출하였다. 합한 유기층을 물(50 mL)에 이어 식염수 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 원하는 화합물 M-III을 백색 고체로 수득하였다.

[0659] ¹H NMR 스펙트럼을 용매로서 DMSO-d₆를 사용하여 400 MHz 바리안(Varian) NMR 분광계 상에 기록하였다.

[0660] 화합물의 LC-MS 분석은 하기 방법으로 수행되었다:

[0661] 컬럼: 아질런트 조르박스(Agilent Zorbax) 3.5 μm, SB-C8 (4.6 x 75 mm); 파장: 210/254 nm; 유동: 1 mL/min; 실행 시간: 7분; 시간 & 이동상-구배 (시간(분)/B): 0/5, 3.5/90, 5/90, 5.5/5, 7/5 [B: 아세토니트릴; A: 포름산(물 중 0.1%)]; MASS: 아질런트-단일 쿼드-멀티모드-APCI-ESI.

[0662] 수율: 349 mg(63%).

[0663] ES-MS [M+H]⁺: 371.1; t_R = 4.02분;

[0664] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.00 (s, 1H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.31 (m, 1H, H-O-D로부터의 피크와 통합됨), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.60 (s, 3H).

[0665] 실시예 7

[0666] MIN-102의 미토콘드리아 피루베이트 캐리어(MPC) 억제 활성의 평가

[0667] BRET-검정

[0668] 실시간으로 MPC의 활성, 즉 MPC 억제 활성(IC₅₀)을 모니터링하기 위해, 문헌(Compan *et al.*, *Molecular Cell* 59:491-501 (2015))에 기재된 바와 같이 HEK 세포에서 적절한 키메라 단백질을 형질감염시키는 BRET 검정을 사용하였다.

[0669] MPC는 MPC1 및 MPC2의 2개의 서브유닛으로 구성된 이종이량체이다. MPC1 및 MPC2는 상호 작용하여 활성 캐리어를 형성한다. 검정에서 MPC2는 Rluc8(도너)에, MPC1은 비너스(Venus)(억셉터)에 융합되었다. 이러한 키메라 단백질은 HEK 세포에서 안정적으로 발현되었다. BRET 활성은 배양 배지에 코엘렌테라진을 첨가한 후 측정되었다. 코엘렌테라진은 세포에 들어가 루시페라제 Rluc8과 접촉하여 빛을 방출하며, 이는 도너와 억셉터 사이의 거리가

< 100 nm인 경우 엑셉터에 의한 형광 방출을 활성화한다. 도너와 엑셉터 사이의 거리가 > 100 nm인 경우, BRET 활성은 측정되지 않는다. BRET 활성 수준은 MPC 형태의 변화를 반영한다: 캐리어가 폐쇄 상태에 있을 때는 높고, 휴지 상태에 있을 때는 낮고, 피루베이트를 수송할 때는 중간이다. 이 경우, BRET 활성은 캐리어가 휴지 상태일 때(도너와 엑셉터 사이의 최대 거리)의 BRET 값과 닫혀있을 때(도너와 엑셉터 사이의 최단 거리)의 BRET 값 사이의 평균값이다.

[0670] 1 nM에서 100 μ M까지의 넓은 농도 범위의 각각의 시험된 화합물이 사용되었다. 시험된 화합물 MIN-102 및 피오글리타존의 용량 반응 곡선은 도 5에 나타나 있다.

[0671] 각각의 시험 화합물에 대해 측정된 BRET 활성은 HEK 세포가 PBS(휴지 상태) 및 PBS + 피루베이트에서 인큐베이션될 때 측정된 BRET 활성과 비교되었으며, 이는 휴지 상태와 폐쇄 상태(UK5099로 측정된 최대 폐쇄) 사이의 중간 값에 상응한다. 하기 표 1은 상술된 BRET 검정에서 측정된 시험된 화합물인 MIN-1202, 피오글리타존, 로시글리타존 및 UK5099에 대한 IC₅₀ 값을 제공한다.

표 1

화합물	IC ₅₀
MIN-102	4.1 μ M
로시글리타존	2 μ M
UK5099	17 nM
피오글리타존	>100 μ M

[0672]

[0673] MIN-102는 4.1 μ M의 IC₅₀ 값으로 BRET 검정에서 MPC 활성을 억제한다. MIN-102의 활성은 로시글리타존(IC₅₀ = 2 μ M)보다 약간 낮다. 따라서, MIN-102는 4.1 μ M의 IC₅₀을 갖는 MPC 억제제인 반면, 피오글리타존은 MPC를 억제하지 않으며 IC₅₀ 값이 100 μ M 초과이다.

[0674] **미토콘드리아 호흡**

[0675] MIN-102가 피루베이트 매개된 미토콘드리아 호흡에 영향을 미치는지를 결정하기 위해 문헌(Compan *et al.*)에 기재된 바와 같이 세포의 플럭스 분석기 시호스(Seahorse)를 사용하였다. 시호스 실험은 하기 세포주에서 수행되었다: HeLa(자궁 경부암 세포), A549(폐암 세포), 야생형 MDA MB 231, 및 MPC2가 결실되어 MPC의 불활성화가 초래된 MDA MB 231(MDA MB231 KO). MDA MB231 세포는 상피 유방암 세포이다. 세포는 산소 소비율(OCR) 측정 전에 37°C에서 1시간 동안 증가하는 농도의 화합물과 함께 인큐베이션되었다. 시호스 분석기는 1 μ M CCCP로 탈분극 시 측정된 기저 및 최대 호흡을 측정할 수 있었다. 결과는 도 4와 도 5에 나타나 있다.

[0676] n=3의 대표적인 실험에서 HeLa 세포(도 4a) 및 A549 세포(도 4b)에서 산소 소비율(OCR)에 대한 MIN-102의 효과. OCR 값은 PBS 단독에서의 OCR에 비해 상이한 농도의 화합물의 존재 하에서의 OCR의 비율로 표현된다. 두 세포주에서 IC₅₀은 약 5 μ M이었다.

[0677] 도 5는 야생형 MDA MB231 세포(도 5a) 및 MDA MB231 KO 세포(도 5b)에 대한 MIN-102의 효과를 나타낸다. KO 세포는 MPC2 유전자가 결실되었으므로 MPC 활성을 나타내지 않는다. 상단 패널은 야생형(WT) 또는 KO 세포주의 대표적인 실험을 나타낸다. 하단 패널은 3개의 상이한 실험에서의 최대 OCR의 평균값을 나타낸다. OCR 값은 PBS 단독에서의 OCR에 비해 상이한 농도의 시험된 화합물의 존재 하에서의 OCR의 비율로 표현된다.

[0678] **결론**

[0679] MIN-102는 4.1 μ M의 IC₅₀ 값으로 MPC 활성을 억제하고 MPC 의존적 방식으로 산소 소비를 억제한다. 실제로, MIN-102는 MPC의 활성이 유전자조작으로 결실되었을 때 산소 소비를 억제하지 않으며, 이는 MIN-102가 MPC의 특정 억제제임을 뒷받침한다. MPC에 대한 MIN-102의 억제 활성은 MPC의 강력한 화학적 화합물 억제제인 UK5099의 활성(IC₅₀ = 17 nM)에 비해 낮고, 로시글리타존의 활성(IC₅₀ = 2 μ M)보다 약간 낮지만 동일한 범위에 있다. MIN-

102는 피오글리타존보다 훨씬 더 강력하다.

- [0680] 결과에 기초하여, MIN-102는 에너지 요건이 변형된 질환에 대해 피오글리타존보다 훨씬 더 나은 치료를 제공할 것이라는 결론을 내릴 수 있다.
- [0681] 실시예 8
- [0682] MIN-102는 혈장에서 아디포넥틴 수준을 상당히 증가시킨다.
- [0683] 미토콘드리아 기능은 지방세포에서 아디포넥틴 합성과 관련이 있으며, 지방 조직에서 미토콘드리아 기능이상으로부터 혈장 아디포넥틴 수준 감소를 설명할 수 있다. 손상된 미토콘드리아 기능은 ER 스트레스, JNK 및 ATF3을 수반하는 일련의 메커니즘을 활성화하여 아디포넥틴 합성을 감소시킨다(Eun Hee Koh *et al.*, *Diabetes* 56(12):2973-2981 (2007)). 또한, 간 아디포넥틴 수용체는 NASH 환자에서 감소되고, 아디포넥틴 녹아웃 마우스는 야생형 동물에 비해 더 광범위한 간 섬유증을 발생시키는 반면, 아데노바이러스 매개된 아디포넥틴의 과발현은 야생형 마우스에서 간 손상을 개선한다(예컨대, 문헌(Kamada *et al.*, *Gastroenterology* 125:1796-1807 (2003)) 참조).
- [0684] 아디포넥틴에 대한 MIN-102의 효과에 대한 평가는 PPAR 감마 인게이지먼트의 척도로 스프라그 돌리 야생형 래트에서 수행되었다. 래트는 54 mg/Kg/일로 MIN-102의 증가 용량으로 7일 동안 처리되었다. 마지막 MIN-102 투여 후 1시간 후에 혈장을 수득하였다. 아디포넥틴 수준은 ELISA로 측정되었다. 결과는 n=8의 평균 + 평균의 표준 오차로 표시되었다. 데이터는 비히클 그룹에 대비하여 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis)에 이어 던(Dunn) 사후 시험에 의해 분석되었다(****, $p < 0.0001$).
- [0685] 도 8에 나타낸 바와 같이, MIN-102 처리는 아디포넥틴의 수준을 상당히 증가시켰다. 따라서, 이들 데이터를 기반으로 하여 MIN-102 처리는 아디포넥틴 수치를 상당히 증가시키기 때문에 MIN-102는 또한 미토콘드리아 질환을 앓고 있는 환자에서 관찰되는 아디포넥틴 결핍을 고칠 수 있었다는 결론을 내릴 수 있다.
- [0686] 실시예 9
- [0687] 메티오닌 콜린 결핍식이 사육된 마우스에서 MIN-102의 효과
- [0688] MIN-102의 예방 효과는 7주간의 메티오닌 콜린 결핍(MCD)식이 NASH 마우스 모델(Verdelho Machado *et al.*)에서 평가되었다. 적응 기간 후, C57BL6/J 수컷 마우스(n=20)의 체중을 측정하고, 체중(n=10/그룹)을 기준으로 2개의 동질 처리 그룹으로 무작위로 나누고, MCD 식이를 실시하고, 7주 동안 비히클 또는 MIN-102로 BID 경구 처리하였다.
- [0689] MIN-102는 위관 영양법에 의해 62.5mg/kg BID 경구 투여되었다.
- [0690] C57BL6/J 마우스에게 MCD 식이를 공급하면 혈장 알라닌 트랜스아미나제(ALT)/아스파테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 수준의 동반 증가와 함께 간 지방증, 염증 및 섬유증이 빠르게 발달한다.
- [0691] **재료 및 방법**
- [0692] 순응 기간 후, C57BL6/J 수컷 마우스(n=20)의 체중을 측정하고, 체중(n=10/그룹)을 기준으로 2개의 동질 처리 그룹으로 무작위로 나누고, MCD 식이를 실시하고, 7주 동안 비히클 또는 (125 mg/Kg/day)로 BID 경구 처리하였다. 체중은 실험 단계가 끝날 때까지 3회/주 측정되었다.
- [0693] 7주의 식이/처리에서, 오전 ~08:00에 마우스의 체중을 측정하고 처리한 다음, 오후 ~1:00시에 채혈하였다(최대 부피/EDTA). 이어서, 혈장을 즉시 단리하고, 혈장 ALT 및 AST를 검정하기 전에 -80°C에서 저장하였다. 남은 혈장 부피는 최종 추가 분석을 위해 -80°C에 저장되었다.
- [0694] 채혈 후, 이소플루란 마취 하에 경추 탈구에 의해 마우스를 희생시키고, 멸균 식염수로 방혈시켰다.
- [0695] 하기 표 1에 기재된 기준을 사용하는 클레이너(Kleiner) 등(*Hepatology*. 41(6):1313-1321 (2005))으로부터 채택된 NAFLD 스코어링 시스템(NAS):

표 2

NAFLD 스코어링 시스템("NAS")

점수	지방증	염증	섬유증	간세포 팽창
0	<5%의 간 실질	병소 없음	없음	없음
1	5-33%의 간 실질	20x 필드에서 <2개 병소	구역 3 및/또는 동굴주위 섬유증	병소당 3개 미만의 간세포를 포함하는 최소 내지 경미한 병소
2	34-66%의 간 실질	20x 필드에서 2-4개 병소	등급 1 및 문맥 섬유증	병소당 3개 초과와 간세포를 포함하는 중간 다중병소
3	>66%의 간 실질	20x 필드에서 >4개 병소	등급 2 및 문맥 섬유증	많은 수의 간세포를 포함하는 두드러진 다중병소
4	적용할 수 없음	적용할 수 없음	경화	적용할 수 없음

[0696]

[0697]

임상 인간 사례에서 기재되고 클라이너 등에 의해 발표된 NAS 스코어링 시스템에서 원래 보고된 몇몇 다른 조직 병리학적 관찰, 예컨대 지방육아증, 호산성체, 메가미토콘드리아, 및 색소침착된 대식구는 이 동물 연구에서 관찰되지 않았다. 따라서, 상술된 스코어링 시스템에 포함하지 않도록 선택되었다. (1) 간세포 지방증, (2) 간 염증, (3) 소엽 섬유증 및 (4) 간세포 팽창에 대한 점수를 합산하여 각각의 동물에 대해 개별 마우스 NAS 총 점수를 계산하였다.

[0698]

결과

[0699]

예상된 바와 같이, MCD 식이 하의 마우스는 상당한 체중 감소를 나타내었다. 그러나, MIN-102로 처리된 마우스는 14일부터 50일까지 체중 감소가 덜 심하게 감소하여 30일과 50일 사이에서 유의한 차이를 나타내었다.

[0700]

또한 예상된 바와 같이, MCD 식이는 처리 종료 시 매우 높은 ALT 및 AST 혈장 수준(각각 480 U/L 및 455 U/L의 평균값)을 초래하였다. MIN-102로의 처리는 혈장 ALT 및 AST 수준을 각각 78% 및 55%까지 상당히 감소시켰다(둘 다 비히클 대비 p < 0.01).

[0701]

MIN-102로 처리된 마우스는 간 콜레스테롤 수준은 변화를 나타내지 않았지만 간 트리글리세리드 수준은 92%까지 급격히 감소한 것으로 나타났다(비히클 대비 p < 0.001).

[0702]

간 지방증, 염증, 섬유증 및 간세포 팽창에 대한 NAFLD 스코어링 시스템(NAS)에 대해 조직학 분석(오일 레드 O, H&E 및 시리우스 레드 염색)을 수행하였다.

[0703]

평균 NAS 그룹 점수는 비히클 및 MIN-102에서 각각 3.40 ± 0.3 및 0.44 ± 0.1이었다(비히클 대비 p < 0.001). NAS 점수의 강한 감소는 둔화된 지방증 점수와 관련이 있었으며(비히클 대비 p < 0.001), 이는 비히클과 비교하여 매우 낮은 오일 레드 O 염색(p < 0.001) 및 염증의 총 소실로 확인되었다.

[0704]

결론적으로, 본 연구는 MIN-102로 처리된 MCD 마우스에서 간 지방증 및 염증의 강한 감소를 입증한다.

[0705]

실시예 10

[0706]

개에서 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-III 또는 M3)의 혈장 약동학

[0707]

5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-III; M3) 및 5-[[4-[2-[5-(1-히드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(M-IV; M4)의 혈장 약동학은 M3 또는 MIN-

102의 단일 경구(3 mg/kg) 용량 투여 후 수컷 비글 개에서 결정되었다.

[0708] 6마리의 동물에게 0.1% 트윈 80 및 99.9% CMC(RO 물 중의 수성 카르복시메틸셀룰로스 0.5% w/v 용액) 중의 M-III 또는 MIN-102의 현탁액 제형을 3 mg/kg으로 경구 투여하였다. 혈액 샘플(0.5 ml)을 투여 전, 0.5, 1, 2, 4, 6 및 24 hr에 개의 복재 또는 두부 또는 경정맥으로부터 수집하였다. 항응고제로서 K2EDTA 용액(20% K2EDTA 용액)을 함유하는 표지된 마이크로 튜브에 샘플을 수집하였다. 혈장은 4000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 혈액으로부터 즉시 수거되고, 생분석까지 -70°C 미만에서 저장되었다.

[0709] 개 혈장 샘플에서 M3 및 M-IV의 농도는 목적에 맞는 LC-MS/MS 방법에 의해 결정되었다. Phoenix WinNonlin® (버전 6.3)의 비-구획-분석 모듈을 사용하여 약동학적 파라미터를 평가하였다. 피크 혈장 농도(Cmax) 및 피크 혈장 농도에 대한 시간(Tmax)은 59개의 관찰된 값이었다. 농도 시간 곡선 아래 영역(AUClast 및 AUCinf)은 선형 사다리꼴 규칙에 의해 계산되었다.

[0710] 수컷 개에게 각각 M3 또는 MIN-102를 단일 경구 투여한 후 M3 및 M-IV의 전신 노출의 백분율(AUC) (용량: 3 mg/kg)이 도 9에 제시되어 있다. 도 9에서 볼 수 있듯이, 경구 투여 후 M3은 M-IV(도면에서 MIN-102로 표시됨)로 대사되고 MIN-102는 M3로 대사된다. 노출(AUC) 측면에서, MIN-102 또는 M3 투여 후 M-IV(도면에서 MIN-102로 표시됨)는 총 노출의 약 92% 및 84%를 나타내며 M3는 총 노출의 약 8% 및 16%를 나타낸다.

[0711] 실시예 11

[0712] MDCKII 단층 검정의 실시예

[0713] **시험 시스템**

[0714] 모 MDCKII 세포 및 MDR1 형질감염된 MDCKII 세포 단층을 사용하여 단층 검정을 수행하였다. MDCKII 및 MDCKII-MDR1 세포는 24-트랜스웰 삽입물로 시딩하기 전에 세포 배양 플라스크에서 95:5 대기:CO₂의 분위기에서 37 ± 1 °C에서 10% (v/v) 소 태아 혈청(FBS)이 보충된 4.5 g/L 글루코스를 갖는 돌베코 변형 이글 배지(DMEM)에서 배양되었다. 형질감염된 MDCKII 세포 및 모 MDCKII 세포는 96시간 동안 정점측에 웰당 400 µL 배지 및 기저측에 24 개 웰 모두에 대한 단일-웰 리시버 트레이에서 25 mL를 갖는 삽입물에서 배양되었다. 실험 24시간 전에 배지를 교체하였다. 실험 전에 단층의 컨플루언시를 확인하기 위해 각각의 웰의 경상피 전기 저항(TEER)을 측정하였다. 투과성 인큐베이션은 37 ± 1°C에서 헵크 완충 염 용액(HBSS)에서 수행되었다. 루시퍼 옐로우(LY)의 정점 대 기저측 투과성은 낮은 투과성 대조군으로 평가되었고 안티피린은 높은 투과성 화합물로서 평가되었다. LY는 또한 M-III의 단층 통합성에 대한 효과를 평가하기 위해 M-III(최고 시험 농도, 100 µM)의 존재 하에서 인큐베이션되었다. LY 샘플은 여기 - 485 nm, 방출 - 520 nm의 파장으로 형광을 측정하여 분석되고, 안티피린 샘플은 LC-MS/MS로 분석되었다.

[0715] 또 다른 후속 조치로서, MDCKII-MDR1 기질 실험이 10 µM M-III에서 반복되었다. M-III 및 M-IV의 양은 인큐베이션 시간 종료 시 결정되었다. 또한, 검정 종료 시 세포를 갖는 필터 삽입물을 꺼내어 MeOH:H₂O(2:1)에 담갔다.

[0716] **결과**

[0717] 상기 시험의 결과는 두 세포주 MDCKII-MDR1 및 MDCKII-Mock에서 M-III 투여 120분 후 M-III의 투과성을 보여주는 도 10에 나타나 있다. M-III의 회수는 M-III(MIN-102 또는 M-IV의 주요 대사산물)의 M-IV로의 예기치 않은 전환으로 인해 좋지 않았다(30-60%). 두 화합물의 백분율은 함께 총 회수율(100% ± 20%)에 도달하였다.

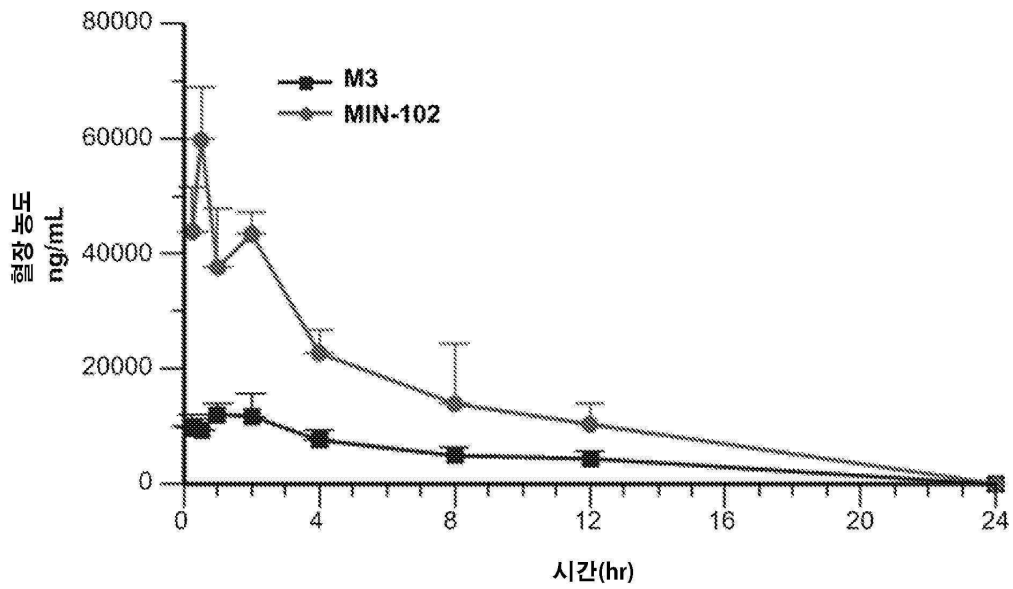
[0718] 이제 본 개시내용을 완전히 설명하였으므로, 본 발명 또는 이의 임의의 실시양태의 범위에 영향을 주지 않으면서 광범위하고 동등한 범위의 조건, 제형 및 다른 파라미터 내에서 동일한 것이 수행될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.

[0719] 본 개시내용의 다른 실시양태는 본원에 개시된 본 발명의 명세서 및 실시를 고려함으로써 당업자에게 명백할 것이다. 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 간주되며, 본 발명의 진정한 범위 및 취지는 하기 청구범위에 지시된다.

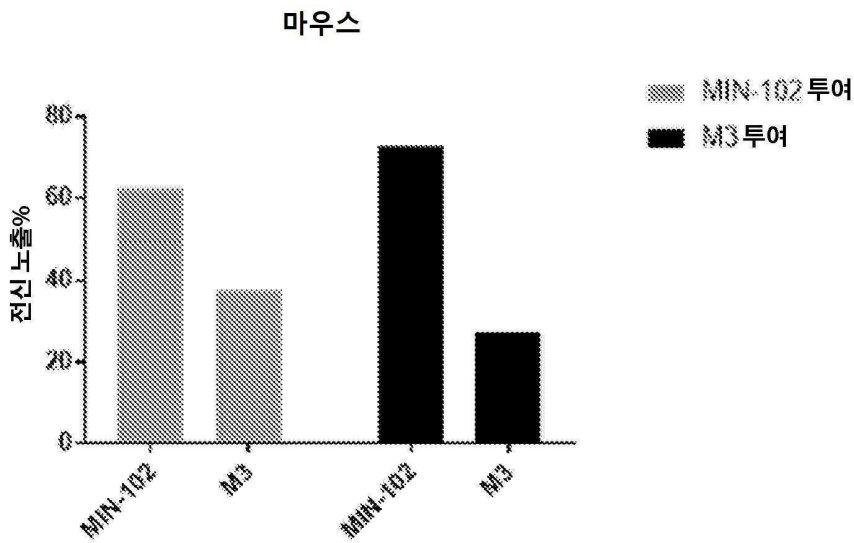
[0720] 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공개문은 그 전체가 본원에 참조로 완전히 포함된다.

도면

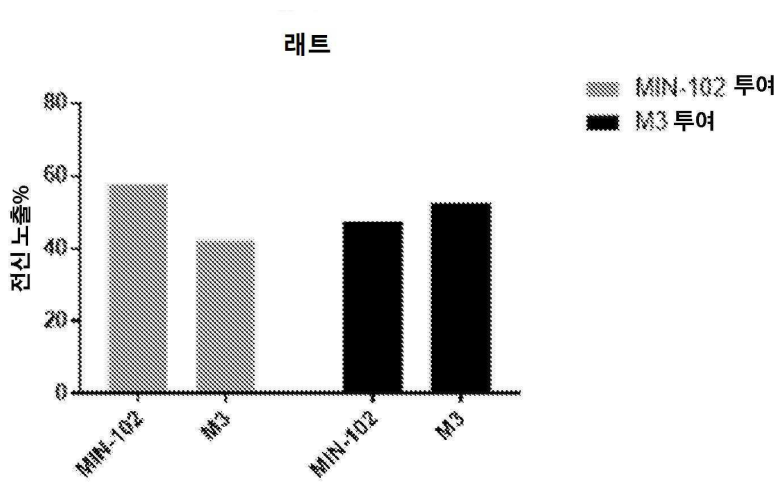
도면1



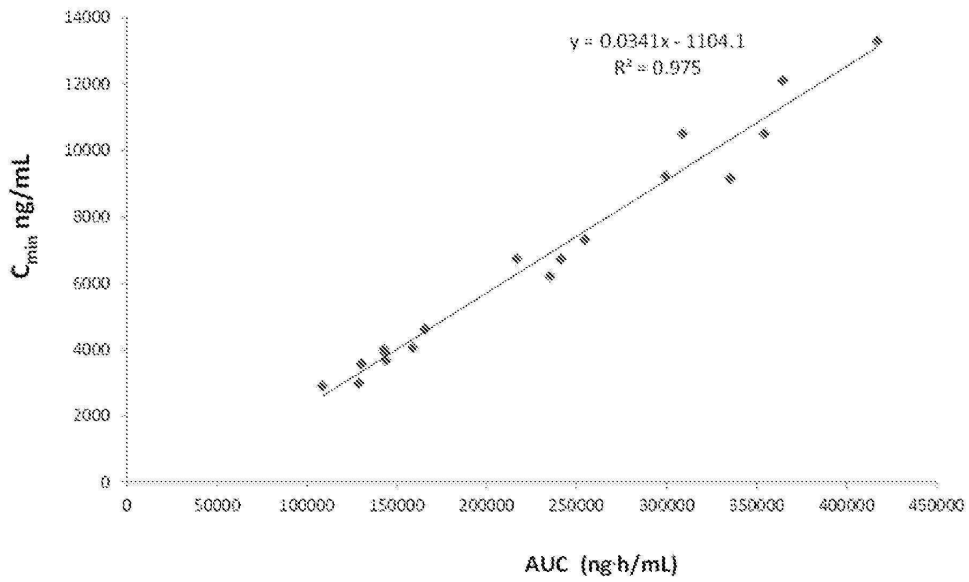
도면2



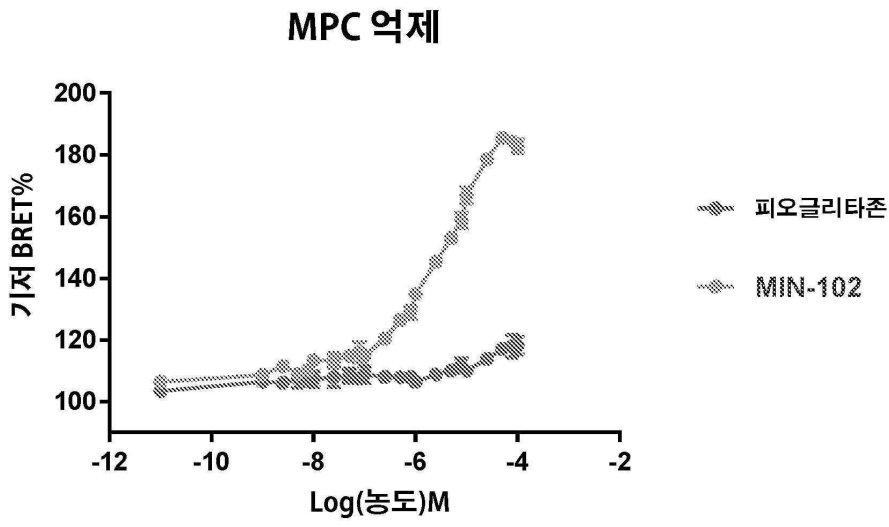
도면3



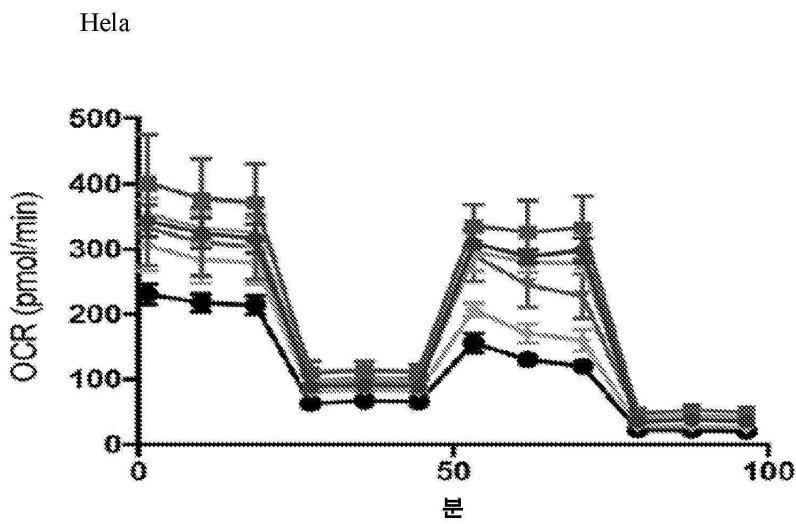
도면4



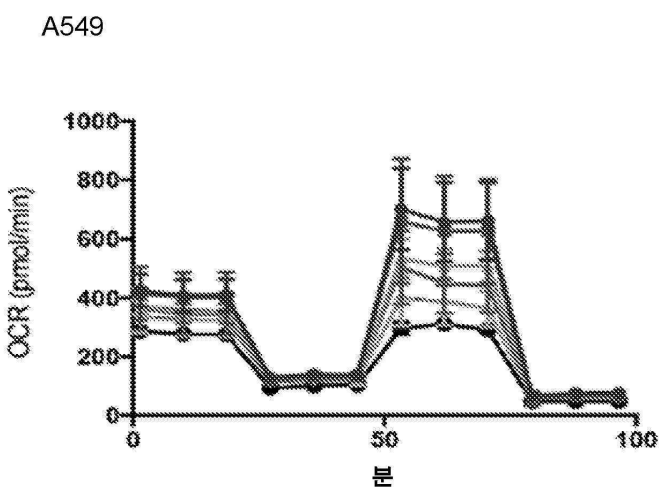
도면5



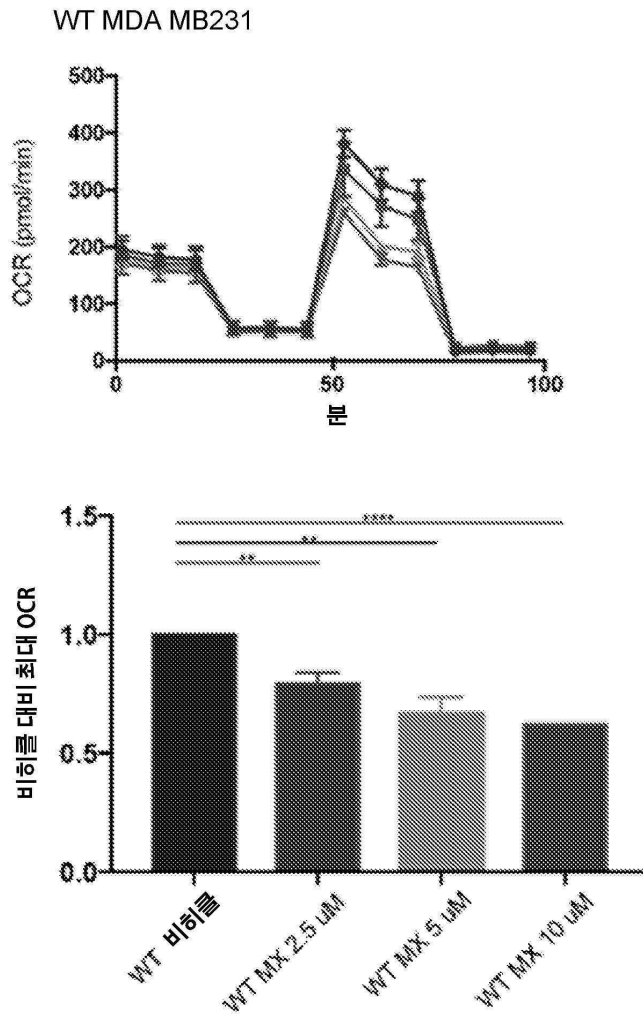
도면6a



도면6b

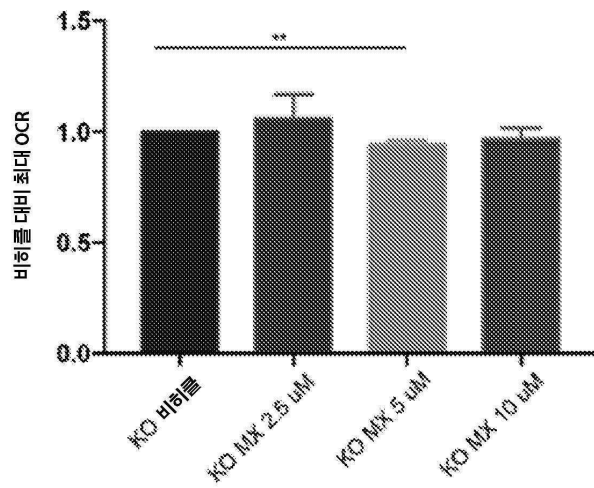
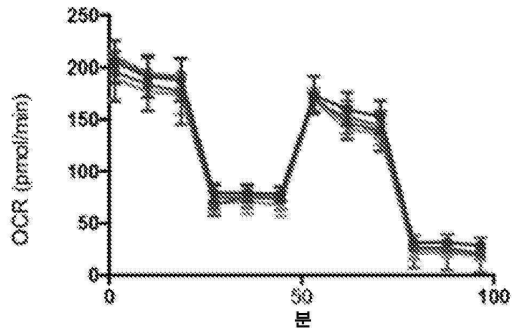


도면7a

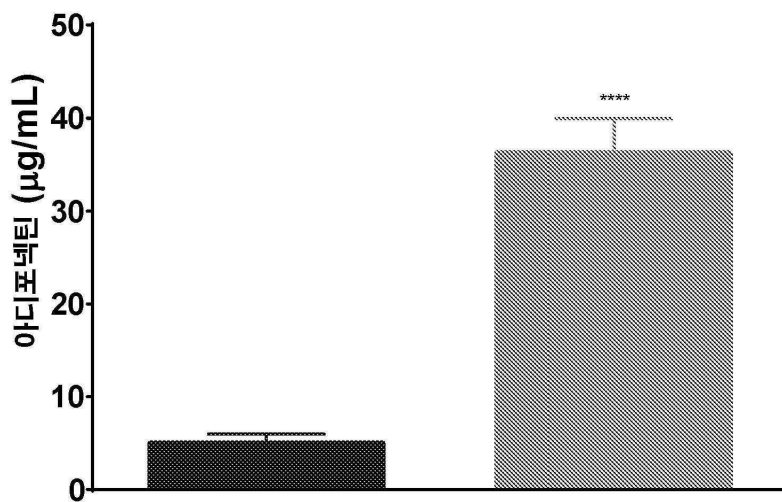


도면7b

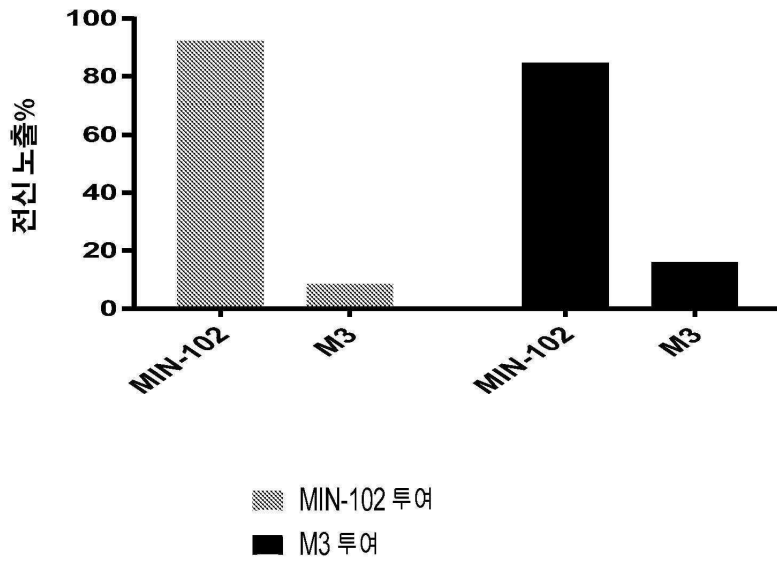
KO MDA MB231



도면8



도면9



도면10

