

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7510170号
(P7510170)

(45)発行日 令和6年7月3日(2024.7.3)

(24)登録日 令和6年6月25日(2024.6.25)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00

請求項の数 38 (全89頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-567972(P2020-567972)	(73)特許権者	516293978 ミノリックス セラピューティクス エセ .エレ. スペイン国 エ - 0 8 3 0 2 パルセロナ 、 マタロ、 アウベ. エルネスト リュ ク 3 2
(86)(22)出願日	令和1年6月6日(2019.6.6)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(65)公表番号	特表2021-527061(P2021-527061 A)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(43)公表日	令和3年10月11日(2021.10.11)	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/054744	(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87)国際公開番号	WO2019/234690	(74)代理人	230113332
(87)国際公開日	令和1年12月12日(2019.12.12)		
審査請求日	令和4年6月6日(2022.6.6)		
(31)優先権主張番号	18382402.8		
(32)優先日	平成30年6月6日(2018.6.6)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] ベンジル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよびその塩の使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者における疾患または障害を処置または予防するための剤形であって、前記剤形は、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含み、前記疾患または障害が、ミトコンドリア性疾患であり、前記ミトコンドリア性疾患が、a) レット症候群、アルパーズ病；レーバー遺伝性視神経萎縮症（LHON）；カーズ・セイヤー症候群（KSS）；リー症候群；リー様症候群；母系遺伝性リー症候群（MILS）；ミトコンドリア枯渇症候群（MDS）；ミトコンドリアDNA枯渇症候群（MDDS）；ミトコンドリア脳筋症；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症（MELAS）；ラッグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん（MERRF）；ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群（MNGIE）；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性（NARP）；ピアソン症候群；慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）；優性視神経萎縮症（DOA）；常染色体優性視神経萎縮症（ADOA）；ミトコンドリアミオパチー；心筋症；ミトコンドリア脳症；ミオクローヌステんかん；母系遺伝性糖尿病および難聴（MIDD）；運動失調ニューロパチースペクトル；3 - メチルグルタコン酸酸性尿症；感音性難聴；リー様症候群の神経放射線学的所見（MEGDEL）；SURF1（複合体IV surfeitタンパク質欠損症に起因するCOX欠損リー症候群）；酸化リン酸化障害；パーズ症候群；致死性小児心筋症（LIC）；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；POLG突然変異；ピルビン酸酸

化の乱れおよび ATP + PCr 産生率を含む現在未解決の遺伝的欠陥による孤立または混合性 OXPHOS 欠乏症；POLG2 突然変異；カルニチン - アシル - カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチニン欠乏症症候群；補酵素 Q10 欠損症；複合体 I 欠損症；複合体 II 欠損症；複合体 III 欠損症；複合体 IV 欠損症；複合体 V 欠損症；乳酸アシドーシス；脳幹および脊髄の障害と乳酸上昇とを伴う白質脳症 (LBSL)；ルフト病；カルニチン パルミトイルトランスフェラーゼ (CPT I または CPT II) 欠損症；短鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (SCAD)；短鎖 3 - ヒドロキシアセチル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (SCHAD)；中鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (MCAD)；多種アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (MADD)；長鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (LCAD)；超長鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (VLCAD)；三機能性タンパク質 (TFP) 欠損症；およびグルタル酸尿症 II 型からなる群から選択される原発性ミトコンドリア性障害、あるいは b) デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)；ベッカー型筋ジストロフィー (BMD)；筋緊張性ジストロフィー (BMD)；先天性ミオパチー；糖原貯蔵障害；球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)；アルギニノコハク酸尿症；自閉症スペクトル障害 (ASD)；皮膚の自己免疫疾患 (例えば、尋常性天疱瘡およびループス)；メチルマロン酸およびプロピオン酸酸性尿症；プリンおよび/またはピリミジン合成の障害；顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD)；先天性筋ジストロフィー；コラーゲン VI 筋ジストロフィー (例えば、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ベスレムミオパチー、眼咽頭遠位およびエメリ・ドレフュス型)；ディジョージ症候群；および神経筋障害 (例えば、肢帯型筋ジストロフィー、炎症性ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース (CMT) ニューロパチーおよび薬物誘発性末梢神経障害) からなる群から選択される続発性ミトコンドリア性障害であり、

5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含む前記剤形は、経口投与され、前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンは、前記患者への経口投与後に代謝されて、1 日当たり、前記剤形の前記患者への少なくとも 5 日間の投与後に測定して $30 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 300 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ の前記患者中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度を提供し、前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン 1 モル当たりの水素原子の総数の 1 % 以下が、 ^2H 同位体の形態である、剤形。

10

20

30

【請求項 2】

患者における中枢神経系障害を処置または予防するための経口剤形であって、前記剤形は、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含み、前記剤形は、50 mg ~ 500 mg の前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含み、経口投与され、前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンは、前記患者への経口投与後に代謝されて、1 日当たり、前記剤形の前記患者への少なくとも 5 日間の投与後に測定して $100 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 300 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ の前記患者中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度を提供し、前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン 1 モル当たりの水素原子の総数の 1 % 以下が、 ^2H 同位体の形態である、剤形。

40

【請求項 3】

前記血漿濃度が、 $100 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 200 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ または $150 \mu\text{g} \cdot \text{時}$

50

/mL ~ 250 μg・時/mLである、請求項2に記載の剤形。

【請求項4】

前記中枢神経系障害が、神経変性疾患、脳血管疾患、発作、てんかん、ウイルス性疾患、神経炎症性疾患、脳腫瘍、外傷性脳損傷、および稀な代謝疾患からなる群から選択される、請求項2または3に記載の剤形。

【請求項5】

前記中枢神経系障害が、神経変性疾患であり、前記神経変性疾患が、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、変性運動失調症、多系統萎縮症、運動ニューロン疾患、視神経脊髄炎、NBI A(神経変性および脳鉄蓄積障害)、およびニューロミオパチーからなる群から選択される、請求項4に記載の剤形。

10

【請求項6】

前記白質ジストロフィーが、副腎白質ジストロフィー(ALDまたはX-ALD)である；前記変性運動失調症が、フリードライヒ運動失調症である；ならびに前記運動ニューロン疾患が、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症(PLS)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症(SMA)、ポリオ後症候群(PPS)-マリー・トゥース疾患、ギラン・バレー症候群、および副腎脊髄ニューロパチー(AMN)からなる群から選択される、請求項5に記載の剤形。

【請求項7】

前記中枢神経系障害が、全脳虚血または局所的虚血、脳内出血、脳卒中、および血管性認知症からなる群から選択される脳血管疾患である；前記中枢神経系障害が、髄膜炎、脳炎、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、急性灰白髄炎、単純ヘルペス、および水痘帯状疱疹からなる群から選択されるウイルス性疾患である；あるいは前記中枢神経系障害が、有機酸血症、脂肪酸障害、および遺伝性ミトコンドリア障害からなる群から選択される稀代謝性疾患である、請求項4に記載の剤形。

20

【請求項8】

前記剤形が、10mg ~ 500mgまたは50mg ~ 500mgの5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容される塩の1日用量で投与されることを特徴とする、請求項1に記載の剤形。

30

【請求項9】

検出可能な量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが、投与後に前記患者の中枢神経系(CNS)において見出される、請求項2から8のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項10】

5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、患者における非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)または非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の処置または予防のための、剤形であって、前記剤形が、経口投与され、前記5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが代謝されて、1日当たり、前記剤形の前記患者への少なくとも5日間の投与後に測定して30 μg・時/mL ~ 300 μg・時/mLの前記患者中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度を提供し、前記5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン1モル当たりの水素原子の総数の1%以下が、²H同位体の形態である、剤形。

40

【請求項11】

前記血漿濃度が、30 μg・時/mL ~ 100 μg・時/mLまたは100 μg・時/

50

mL ~ 300 μg・時/mLである、請求項10に記載の剤形。

【請求項12】

前記ミトコンドリア性疾患が、レット症候群、アルパース病；レーバー遺伝性視神経萎縮症（LHON）；カーンズ・セイヤー症候群（KSS）；リー症候群；リー様症候群；母系遺伝性リー症候群（MILS）；ミトコンドリア枯渇症候群（MDS）；ミトコンドリアDNA枯渇症候群（MDDS）；ミトコンドリア脳筋症；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症（MELAS）；ラッグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん（MERRF）；ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群（MNGIE）；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性（NARP）；ピアソン症候群；慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）；優性視神経萎縮症（DOA）；常染色体優性視神経萎縮症（ADOA）；ミトコンドリアミオパチー；心筋症；ミトコンドリア脳症；ミオクローヌステんかん；母系遺伝性糖尿病および難聴（MIDD）；運動失調ニューロパチー；スペクトル；3-メチルグルタコン酸酸性尿症；感音性難聴；リー様症候群の神経放射線学的所見（MEGDEL）；SURF1（複合体IV *surf* *e* *i* *t* タンパク質欠損症に起因するCOX欠損リー症候群）；酸化リン酸化障害；パース症候群；致死性小児心筋症（LIC）；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；POLG突然変異；ピルビン酸酸化の乱れおよびATP+PCr産生率を含む現在未解決の遺伝的欠陥による孤立または混合性OXPHOS欠乏症；POLG2突然変異；カルニチン-アシル-カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチニン欠乏症症候群；補酵素Q10欠損症；複合体I欠損症；複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体IV欠損症；複合体V欠損症；乳酸アシドーシス；脳幹および脊髄の障害と乳酸上昇を伴う白質脳症（LBSL）；ルフト病；カルニチン パルミトイルトランスフェラーゼ（CPT IまたはCPT II）欠損症；短鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（SCAD）；短鎖3-ヒドロキシアセチル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（SCHAD）；中鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（MCAD）；多種アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（MADD）；長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（LCAD）；超長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（VLCAD）；三機能性タンパク質（TFP）欠損症；およびグルタル酸尿症II型からなる群から選択される原発性ミトコンドリア性障害である、請求項1または8に記載の剤形。

【請求項13】

前記ミトコンドリア性疾患が、レット症候群；優性視神経萎縮症（DOA）；常染色体優性視神経萎縮症（ADOA）；複合体I欠損症；レーバー遺伝性視神経症（LHON）；カーンズ・セイヤー症候群（KSS）；リー症候群；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症（MELAS）；ラッグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん（MERRF）；ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群（MNGIE）；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性（NARP）；ピアソン症候群；および慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）からなる群から選択される、請求項12に記載の剤形。

【請求項14】

前記ミトコンドリア性疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）；ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）；筋緊張性ジストロフィー（BMD）；先天性ミオパチー；糖原貯蔵障害；球脊髄性筋萎縮症（SBMA）；アルギニノコハク酸尿症；自閉症スペクトル障害（ASD）；皮膚の自己免疫疾患（例えば、尋常性天疱瘡およびループス）；メチルマロン酸およびプロピオン酸酸性尿症；プリンおよび/またはピリミジン合成の障害；顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）；先天性筋ジストロフィー；コラーゲンVI筋ジストロフィー（例えば、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ベスレムミオパチー、眼咽頭遠位およびエメリ・ドレフュス型）；ディジョージ症候群；および神経筋障害（例えば、肢帯型筋ジストロフィー、炎症性ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース（CMT）ニューロパチーおよび薬物誘発性末梢神経障害）からなる群から選択される続発性ミトコンドリア性障害である、請求項1または8に記載の剤形。

【請求項15】

10

20

30

40

50

前記剤形が、別の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 16】

前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン 1 モル当たりの水素原子の総数の 0 . 0 1 5 % 以下が、²H 同位体の形態である、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 17】

それを必要とする患者において中枢神経系疾患または障害、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、および非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) からなる群から選択される疾患または障害を処置するための組成物であって、前記組成物は、50 mg ~ 500 mg の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含み、前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンは、前記患者に投与され、経口投与後に前記患者において 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンに代謝され、

(a) 前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの定常状態曲線下面積 (A U C _{ss}) が、34 μg · 時 / mL ~ 300 μg · 時 / mL であるか；

(b) 前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 (C _{min ss}) が、55 ~ 9126 ng / mL であるか；または

(c) 前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの A U C _{ss} が、34 μg · 時 / mL ~ 300 μg · 時 / mL であり、かつ前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの C _{min ss} が、55 ~ 9126 ng / mL であり；

(a) の A U C _{ss}、(b) の C _{min ss}、または (c) の A U C _{ss} および C _{min ss} が、1 日当たり、前記組成物の前記患者への経口投与の少なくとも 5 日後に測定され、前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン 1 モル当たりの水素原子の総数の 1 % 以下が、²H 同位体の形態である、組成物。

【請求項 18】

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの A U C _{ss} が、100 μg · 時 / mL ~ 300 μg · 時 / mL、または 150 μg · 時 / mL ~ 250 μg · 時 / mL、または 175 μg · 時 / mL ~ 225 μg · 時 / mL、または 200 μg · 時 / mL、または 30 μg · 時 / mL ~ 100 μg · 時 / mL、または 50 μg · 時 / mL ~ 200 μg · 時 / mL である、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの C _{min ss} が、2306 ~ 9126 ng / mL、または 5000 ~ 6500 ng / mL、または 5500 ~ 6000 ng / mL、または 5716 ng / mL である、請求項 17 または 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

A U C _{ss}、C _{min ss}、または A U C _{ss} および C _{min ss} が、少なくとも 7 日後

に、または少なくとも10日後に、または少なくとも14日後に測定される、請求項17から19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項21】

5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩が、それを必要とする前記患者に投与されることを特徴とする、請求項17から20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項22】

前記組成物が、1 mL当たり5 ~ 15 mgの5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩を含む懸濁液である、請求項21に記載の組成物。

10

【請求項23】

前記疾患または障害が、中枢神経系疾患または障害からなる群から選択される、請求項17から22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項24】

前記中枢神経系障害が、神経変性疾患、脳血管疾患、発作、てんかん、ウイルス性疾患、神経炎症性疾患、脳腫瘍、外傷性脳損傷、および稀な代謝疾患からなる群から選択される、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

前記神経変性疾患が、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、変性運動失調症、多系統萎縮症、運動ニューロン疾患、視神経脊髄炎、NBI A (神経変性および脳鉄蓄積障害)、およびニューロミオパチーからなる群から選択される、請求項24に記載の組成物。

20

【請求項26】

前記白質ジストロフィーが、副腎白質ジストロフィー (ALDまたはX-ALD) である；前記変性運動失調症が、フリードライヒ運動失調症である；ならびに前記運動ニューロン疾患が、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症 (PLS)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、ポリオ後症候群 (PPS) - マリー・トゥース疾患、ギラン・バレー症候群、および副腎脊髄ニューロパチー (AMN) からなる群から選択される、請求項25に記載の組成物。

【請求項27】

前記中枢神経系障害が、全脳虚血または局所的虚血、脳内出血、脳卒中、および血管性認知症からなる群から選択される脳血管疾患、髄膜炎、脳炎、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、急性灰白髄炎、単純ヘルペス、および水痘帯状疱疹からなる群から選択されるウイルス性疾患、または有機酸血症、脂肪酸障害、および遺伝性ミトコンドリア障害からなる群から選択される稀代謝性疾患である、請求項24に記載の組成物。

30

【請求項28】

前記疾患または障害が、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) または非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である、請求項17から22のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項29】

50 mg ~ 500 mg の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む、中枢神経系疾患または障害の処置のための経口剤形であって、前記経口剤形が、それを必要とするヒト患者に、以下：

40

(a) 100 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 300 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ の、患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの定常状態曲線下面積 (AUC_{ss}) ;

(b) 2306 ~ 9126 ng / mL の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 (C_{min}_{ss}) ;

50

または

(c) $100 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 300 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの AUC_{ss} 、および $2306 \sim 9126 \text{ ng} / \text{mL}$ の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{min,ss}$

を提供し、

(a) の AUC_{ss} 、(b) の $C_{min,ss}$ 、または (c) の AUC_{ss} および $C_{min,ss}$ が、1日1回の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩の前記患者への経口投与の少なくとも5日後に測定され、前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン 1 モル当たりの水素原子の総数の 1 % 以下が、 ^2H 同位体の形態である、経口剤形。

【請求項 30】

$100 \sim 200 \text{ mg}$ の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 29 に記載の経口剤形。

【請求項 31】

前記経口剤形が、固体である、請求項 29 から 30 のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 32】

前記経口固体剤形が、錠剤、カプセル剤、丸剤、または複数の顆粒剤である、請求項 31 に記載の経口剤形。

【請求項 33】

経口溶液剤または経口懸濁液剤である、請求項 29 から 30 のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 34】

前記中枢神経系疾患または障害が、神経変性疾患であり、前記神経変性疾患が、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、変性運動失調症、多系統萎縮症、運動ニューロン疾患、視神経脊髄炎、NBI A (神経変性および脳鉄蓄積障害)、およびニューロミオパチーからなる群から選択される、請求項 29 から 33 のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 35】

前記中枢神経系障害が、副腎白質ジストロフィー (ALD または X-ALD)、フリードライヒ運動失調症または多系統萎縮症である、請求項 29 から 33 のいずれか一項に記載の経口剤形。

【請求項 36】

治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物であって、前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン 1 モル当たりの水素原子の総数の 1 % 以下が、 ^2H 同位体の形態であり、前記組成物は、治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に提供することによる、中枢神経系障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、および炎症性および自己免疫性疾患、および炎症性呼吸器疾患からなる群から選択される疾患の処置および / または予防の方法における使用のためのものであり、前記方法は、

10

20

30

40

50

(i) 1日当たり、所定量の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、前記患者に投与するステップ；

(i i) (i) による投与の少なくとも 4 日後に、前記患者から血漿試料を得るステップ；

(i i i) (i i) で得られた前記血漿試料中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度を決定するステップ；および

(i v) 1日当たり、式 1 ；

【数 1 3】

$$\text{新しい量 (mg)} = \text{SD} \times \left(\frac{\text{CMT}}{\text{PC}} \right)$$

式 1,

(式中、

SD は、(i) において前記患者に投与された 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩の量 (mg) であり、

CMT は、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{\min \text{ target}}$ (ng / mL) であり；

$C_{\min \text{ target}} = (\text{目標 AUC (ng } \cdot \text{ 時 / mL)} \times 0.0341 \pm 20\%) - 1104 \pm 20\%$ であり；

PC は、(i i i) で決定された 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの前記血漿濃度 (ng / mL) である)

に従って決定した通りの再計算された量 (ミリグラム) の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、前記患者に投与するステップを含む、組成物。

【請求項 3 7】

前記目標 AUC が、 $100 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 300 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ または $30 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である、請求項 3 6 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3 8】

50 mg ~ 500 mg の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物であって、前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン 1 モル当たりの水素原子の総数の 1 % 以下が、 ^2H 同位体の形態であり、前記組成物は、治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に提供することによる、中枢神経系障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、および炎症性および自己免疫性疾患、および炎症性呼吸器疾患からなる群から選択される疾患の処置および / または予防の方法における使用のためのものであり、前記方法は、初期用量の前記組成物を、1 日 1 回、5 日間またはそれよりも長く、前記患者に投与するステップを含み；

(a) 前記患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの

10

20

30

40

50

血漿濃度が $149 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、より高用量の前記組成物を、1日1回、前記患者に投与し；

(b) 前記患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $241 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、より低用量の前記組成物を、1日1回、前記患者に投与し；または

(c) 前記患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $150 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 240 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、非変用量の前記組成物を、1日に1回、前記患者に投与する、組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2018年6月6日に出願された欧州出願番号EP18382402.8への優先権を主張し、その全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

開示の分野

本開示は、中枢神経系障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、炎症性呼吸器疾患、ならびにミトコンドリア性疾患からなる群から選択される疾患または障害の処置または予防における、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよびその薬学的に許容される塩の使用に関する。本開示はまた、治療有効量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を患者に投与する方法を提供する。

20

【背景技術】

【0003】

背景

ピオグリタゾンは、2型糖尿病の処置における使用のために市販されている薬物である。ピオグリタゾンは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ (P P A R -) のための強力なアゴニストである。しかし、ピオグリタゾンは、薬物間相互作用の可能性、心臓血管系作用、体液貯留、体重増加および膀胱がんを含む望ましくない副作用と関連する (例えば、Kus et al., PLoS ONE 6(11): e27126 (2011)を参照されたい)。したがって、ピオグリタゾンの高用量および/または慢性投与は、高い全身曝露が深刻な副作用をもたらす可能性があるため、望ましくない。

30

【0004】

ピオグリタゾンは、*in vivo*において多くの代謝物質に変換される「ダーティ」薬物である。経口投与後のピオグリタゾンの代謝経路は、いくつかの動物種において、およびヒトにおいて研究されており、代謝物質は、文献に記載されている (例えば、Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. 43(12):2168-2172 (1995)およびMaeshiba et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. 47(I):29-35 (1997)を参照されたい)。M - I ~ M - V I と称される少なくとも6つの代謝物質が識別されている。これらの代謝物質のうち、M - I I、M - I I I および M - I V は、糖尿病前臨床モデルにおいてある程度の薬理活性を示すが、ピオグリタゾンよりも活性が低い。

40

【0005】

ピオグリタゾンの代謝経路において、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 ,

50

4 - ジオン (代謝物質 M - I V) は、ピリジン - 2 - イル環中の脂肪族メチレン基のヒドロキシル化によって形成され、これはさらに、酸化を受けて 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (代謝物質 M - I I I) が形成される。例えば、M a e s h i d a ら、上掲を参照されたい。これらの化合物の両方が、選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ (P P A R -) アゴニスト活性を示すと記載されている。

【 0 0 0 6 】

W O 2 0 1 5 / 1 5 0 4 7 6 A 1 は、中枢神経系疾患または障害の処置における使用のための 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび薬学的に許容されるその塩を開示している。W O 2 0 1 5 / 1 5 0 4 7 6 A 1 は、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンが、血液脳関門 (B B B) を通過し得ると記載している。国際出願第 P C T / I B 2 0 1 7 / 0 5 7 5 8 7 号は、非アルコール性脂肪肝疾患 (「 N A F L D 」) 、非アルコール性脂肪性肝炎 (「 N A S H 」) 、ならびに他の疾患および障害の処置のための 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび薬学的に許容されるその塩を開示している。

【 0 0 0 7 】

中枢神経系 (C N S) 障害は、脳および脊髄の任意の部分の疾患である。C N S 障害には、疾患の進行全体の間に関与する神経系が冒される障害、例えば、神経変性疾患 (例えば、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) 、変性運動失調症、例えば、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、多系統萎縮症および白質ジストロフィー) 、脳血管疾患 (例えば、全脳虚血または局所的虚血、脳内出血、脳卒中) 、発作およびてんかん、ウイルス性疾患 (例えば、髄膜炎、脳炎) 、脳腫瘍、ならびに神経炎症疾患が含まれる。C N S 障害にはまた、障害の発達の最後のステージの間に関与するのみ神経系が冒される障害が含まれる。これらの障害は、稀代謝性疾患、例えば、有機酸血症または脂肪酸障害および遺伝性ミトコンドリア障害を含む。

【 0 0 0 8 】

多種多様な重水素富化 2 , 4 - チアゾリジンジオンが、U S 2 0 1 4 / 0 2 7 5 1 8 0 に記載されている。この文献はまた、種々の異なる疾患の処置におけるその予防的使用を開示している。

【 0 0 0 9 】

ミトコンドリアは、赤血球を除く人体のあらゆる細胞の内部に存在する、極小のサブユニットである。ミトコンドリアの主な役割は、細胞に進入する食物および酸素を細胞に有用なエネルギーに変換することである。ミトコンドリア内膜を通じたピルビン酸取込みは、解糖と酸化リン酸化をバランスし、異化および同化代謝を釣り合わせる能力による細胞のエネルギー代謝の中心的分岐点である (例えば、Divakaruni et al., PNAS 110(14):5422-5427 (2013)を参照されたい)。ミトコンドリアのピルビン酸キャリア (M P C) は、細胞質からミトコンドリアへのピルビン酸取込みを促進する内膜輸送体である。これは、ミトコンドリアの基質利用の中心的制御因子であり、ミトコンドリアのピルビン酸取込みの制限は、脂肪酸の使用およびアミノ酸の範囲を増強して細胞エネルギーおよび生合成を促進し得る (例えば、Divakaruni et al., J. Cell Biol. (2017)を参照されたい)。

【 0 0 1 0 】

M P C は、2 種のタンパク質、M P C 1 および M P C 2 を含有し、これは、ミトコンドリア内膜において複合キャリアを形成する。M P C は、ピルビン酸をミトコンドリアマトリクスに輸送し、これは、ピルビン酸代謝に必要であり、代謝経路において重要である (例えば、McCommis et al., Biochem. J. 466: 443-454 (2015)を参照されたい)。

ミトコンドリア性疾患は、その各々がミトコンドリア機能不全と関連する障害の群であ

10

20

30

40

50

る。ミトコンドリア性疾患は、慢性、遺伝性、および多くの場合先天性の障害であり、これは、ミトコンドリアが、身体が適切に機能するのに十分なエネルギーを生成できない場合に起こる。ミトコンドリア性疾患は、出生時に存在し得るが、また、何歳であっても起こり得る。これらの疾患は、脳、神経、筋肉、腎臓、心臓、肝臓、眼、耳および/または膵臓の細胞を冒し得る。ミトコンドリア機能不全は、ミトコンドリアが機能しない場合に起こるだけでなく、別の疾患または状態に起因することもある。ミトコンドリア性疾患とは、原発性および続発性ミトコンドリア性障害を含む障害の異種群を指す（例えば、Niyazov et al., Mol. Syndromol. 7:122-137 (2016)を参照されたい）。原発性ミトコンドリア性障害は、OXPHOS（酸化リン酸化）タンパク質を直接コードするか、またはそれらがOXPHOSプロセスを動かすために必要な複合体機構の産生に影響を及ぼすことによってOXPHOS機能を冒すかのいずれかによる、ミトコンドリアDNA（mtDNA）および/または核DNA（nDNA）遺伝子の生殖細胞系列変異に起因し得る。これとは対照的に、続発性ミトコンドリア性障害は、非OXPHOS遺伝子における生殖細胞系列変異による先天性疾患を含む、OXPHOSが関与しない多くの病理プロセスにおいて起こる。続発性ミトコンドリア性障害はまた、酸化ストレスを引き起こし得る有害環境効果に続いて獲得され得る。多くの状態は、自閉症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋ジストロフィー、ルー・ゲーリック病、糖尿病およびがんを含む続発性ミトコンドリア機能不全につながり得る。

ロシグリタゾン、チアゾリジンジオンは、生理学的濃度でミトコンドリアピルビン酸キャリア（MPC）に結合し、ピルビン酸代謝を急速に抑制すると報告されている（例えば、Colca et al., PLOS ONE 8(5):e61551-e61551 (2013)を参照されたい）。Divakaruniらは、図3Cを参照して、チアゾリジンジオンが、MPCの急性特異的阻害剤であると記載している。Divakaruni et al., PNAS 110(14):5424 (2013)を参照されたい。しかしながら、ピオグリタゾンは、この公開において言及されているものの、図3Cは、ピオグリタゾンのMPC阻害に対して何の結果も提供していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】国際公開第2015/150476号

【非特許文献】

【0012】

【文献】Kus et al., PLoS ONE 6(11): e27126 (2011)

【文献】Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. 43(12):2168-2172 (1995)

【文献】Maeshiba et al., Arzneim.-Forsch/Drug Res. 47(I):29-35 (1997)

【文献】Divakaruni et al., PNAS 110(14):5422-5427 (2013)

【文献】Divakaruni et al., J. Cell Biol. (2017)

【文献】McCommis et al., Biochem. J. 466: 443-454 (2015)

【文献】Niyazov et al., Mol. Syndromol. 7:122-137 (2016)

【文献】Colca et al., PLOS ONE 8(5):e61551-e61551 (2013)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

要旨

本開示は、中枢神経系障害、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、炎症性呼吸器疾患、ならびにミトコンドリア性疾患からなる群から選択される疾患または障害を処置または予防する方法を提供する。

【0014】

5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル

10

20

30

40

50

] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンに代謝されることが、以前に記載されている。さらに、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたはその薬学的に許容される塩の投与が、中枢神経系障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、炎症性呼吸器疾患、ならびにミトコンドリア性疾患からなる群から選択される疾患または障害の処置または予防において使用されることが、以前に記載されている。

10

【 0 0 1 5 】

本発明者らは、驚くべきことに、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンおよびその薬学的に許容される塩（本明細書において、「化合物（1）」と呼ばれる）が、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンに代謝されることを見出した。i n v i v oにおけるこの変換は、これまでに記載されていない。しかしながら、反対の変換、すなわち、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンへの代謝は、例えば、M a e s h i d aら、上掲によって記載されている。

20

【 0 0 1 6 】

さらに、W O 2 0 1 5 / 1 5 0 4 7 6 A 1は、化合物（1）がBBBを通過しないことを記載している。したがって、本発明者らは、化合物（1）および薬学的に許容されるその塩が、BBBを通過するその代謝物質である5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンによってCNS障害を処置するために効果的に使用できることを予想外に見出した。

【 0 0 1 7 】

化合物（1）は、1つの不斉中心を有する一方、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンは、2つの不斉中心を有する。したがって、疾患または障害の処置のための本質的に同じ曝露レベルおよび/または治療有効性を達成するための、それを必要とする患者への、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩ではなく化合物（1）または薬学的に許容されるその塩の投与により、化学、製造および品質管理（CMC）の観点から予想外の利益が提示される。

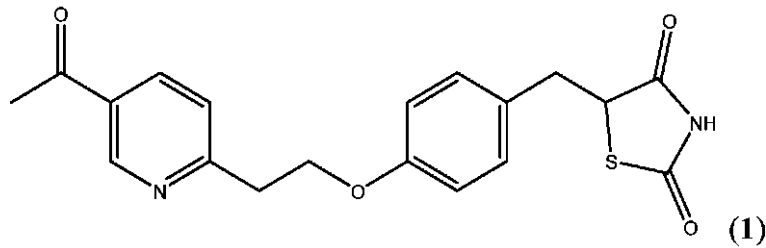
30

【 0 0 1 8 】

一態様では、本開示は、治療有効量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、化合物（1）

40

【化 1】



10

または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0019】

別の態様では、方法は、約7：3の（5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン：化合物(1)）の比の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの曝露を提供する。本発明者らは、複数漸増用量(MAD)研究に基づき、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩の投薬時、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(M - IV)および5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(M - III)間の比が7：3(M - IV：M - III)であることを見出した。

20

【0020】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含み、患者において5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンに代謝され、

30

(a) 患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの定常状態曲線下面積(AUC_{ss})が、約34 μg・時/mL ~ 約300 μg・時/mLであるか；

(b) 患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度(C_{min ss})が、約55 ~ 約9126 ng/mLであるか；または

40

(c) 患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}が、約34 μg・時/mL ~ 約300 μg・時/mLであり、かつ患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのC_{min ss}が、約55 ~ 約9126 ng/mLであり；

(i)のAUC_{ss}、(ii)のC_{min ss}、または(c)のAUC_{ss}およびC_{min ss}が、1日当たり、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の患者への経口投与の少なくとも5日後に測定される、方法を提供する。

50

【 0 0 2 1 】

別の態様では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含み、患者において5-[[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンに代謝され、

(a) 患者由来の血漿中の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの定常状態曲線下面積 (A U C _{ss}) が、約 1 0 0 μ g ・ 時 / m L ~ 約 3 0 0 μ g ・ 時 / m L であるか；

10

(b) 患者由来の血漿中の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 (C _{min ss}) が、約 2 3 0 6 ~ 約 9 1 2 6 n g / m L であるか；または

(c) 患者由来の血漿中の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの A U C _{ss} が、約 1 0 0 μ g ・ 時 / m L ~ 約 3 0 0 μ g ・ 時 / m L であり、かつ患者由来の血漿中の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C _{min ss} が、約 2 3 0 6 ~ 約 9 1 2 6 n g / m L であり；

20

(i) の A U C _{ss}、(i i) の C _{min ss}、または (c) の A U C _{ss} および C _{min ss} が、1日当たり、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の患者への経口投与の少なくとも5日後に測定される、方法を提供する。

【 0 0 2 2 】

本開示のこの態様の一実施形態では、疾患または障害は、C N S 疾患または障害である。

【 0 0 2 3 】

別の態様では、本開示は、疾患または障害を処置または予防する方法であって、疾患または障害を処置または予防するのに有効な量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、疾患または障害が、中枢神経系障害、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、炎症性呼吸器疾患、ならびにミトコンドリア性疾患からなる群から選択される、方法を提供する。

30

【 0 0 2 4 】

別の実施形態では、本開示は、有効量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を含む経口剤形であって、有効量が、以下：

(a) 約 3 4 μ g ・ 時 / m L ~ 約 3 0 0 μ g ・ 時 / m L の、患者由来の血漿中の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの定常状態曲線下面積 (A U C _{ss}) ；

40

(b) 約 5 5 ~ 約 9 1 2 6 n g / m L の、患者由来の血漿中の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 (C _{min ss}) ；または

(c) 約 3 4 μ g ・ 時 / m L ~ 約 3 0 0 μ g ・ 時 / m L の、患者由来の血漿中の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの A U C _{ss}、および約 5 5 ~ 約 9 1 2 6 n g / m L の、患者由来の血漿中の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2

50

, 4 - ジオンの $C_{min ss}$ を提供し;

(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min ss}$ 、または (c) の AUC_{ss} および $C_{min ss}$ が、1日当たり、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩の患者への経口投与の少なくとも5日後に測定される、経口剤形を提供する。別の実施形態では、(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min ss}$ 、または (iii) の AUC_{ss} および $C_{min ss}$ は、1日1回の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の3~15日後、例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15日後に測定される。別の実施形態では、(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min ss}$ 、または (iii) の AUC_{ss} および $C_{min ss}$ は、1日1回の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の4日後に測定される。別の実施形態では、(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min ss}$ 、または (iii) の AUC_{ss} および $C_{min ss}$ が、1日1回の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の5日後に測定される。

10

【0025】

別の実施形態では、本開示は、有効量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を含む経口剤形であって、有効量が、以下:

(a) 約 $100 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ の、患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの定常状態曲線下面積 (AUC_{ss}) ;

20

(b) 約 $2306 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ の、患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 ($C_{min ss}$) ; または

(c) 約 $100 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ の、患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} 、および約 $2306 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ の、患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min ss}$ を提供し;

30

(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min ss}$ 、または (c) の AUC_{ss} および $C_{min ss}$ が、1日当たり、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩の患者への経口投与の少なくとも5日後に測定される、経口剤形を提供する。別の実施形態では、(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min ss}$ 、または (iii) の AUC_{ss} および $C_{min ss}$ は、1日1回の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の3~15日後、例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15日後に測定される。別の実施形態では、(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min ss}$ 、または (iii) の AUC_{ss} および $C_{min ss}$ は、1日1回の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の4日後に測定される。別の実施形態では、(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min ss}$ 、または (iii) の AUC_{ss} および $C_{min ss}$ が、1日1回の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の5日後に測定される。

40

【0026】

本開示のさらなる実施形態および利点は、一部は以下の記載に示され、記載から生じ、または本開示の実施によって知ることができる。本開示の実施形態および利点は、特に添付の特許請求の範囲において指し示すエレメントおよび組合せによって実現および達成さ

50

れる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

治療有効量の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、5-[[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。

(項目2)

約7:3の(5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン : 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン)の比の前記患者の血漿中の前記5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび5-[[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの曝露を提供する、項目1に記載の方法。

(項目3)

疾患または障害を処置または予防する方法であって、有効量の5-[[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含む剤形を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、前記疾患または障害が、中枢神経系障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、炎症性呼吸器疾患、ならびにミトコンドリア性疾患からなる群から選択される、方法。

(項目4)

前記中枢神経系障害が、神経変性疾患、脳血管疾患、発作、てんかん、ウイルス性疾患、神経炎症性疾患、脳腫瘍、外傷性脳損傷、および稀な代謝疾患からなる群から選択される、項目3に記載の方法。

(項目5)

前記神経変性疾患が、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、変性運動失調症、多系統萎縮症、運動ニューロン疾患、視神経脊髄炎、NBIA(神経変性および脳鉄蓄積障害)、およびニューロミオパチーからなる群から選択される、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記白質ジストロフィーが、副腎白質ジストロフィー(ALDまたはX-ALD)である、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記変性運動失調症が、フリードライヒ運動失調症である、項目5に記載の方法。

(項目8)

前記運動ニューロン疾患が、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症(PLS)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症(SMA)、ポリオ後症候群(PPS)-マリー・トウス疾患、ギラン・バレー症候群、および副腎脊髄ニューロパチー(AMN)からなる群から選択される、項目5に記載の方法。

(項目9)

前記中枢神経系障害が、全脳虚血または局所的虚血、脳内出血、脳卒中、および血管性認知症からなる群から選択される脳血管疾患である、項目4に記載の方法。

(項目10)

前記中枢神経系障害が、髄膜炎、脳炎、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、急性灰白髄炎

10

20

30

40

50

、単純ヘルペス、および水痘帯状疱疹からなる群から選択される、ウイルス性疾患である、項目 4 に記載の方法。

(項目 1 1)

稀代謝性疾患が、有機酸血症、脂肪酸障害、および遺伝性ミトコンドリア障害からなる群から選択される、項目 4 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容される塩が、約 1 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の 1 日用量で投与される、項目 3 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3)

前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容される塩が、約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の 1 日用量で投与される、項目 3 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

検出可能な量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンが、投与後に前記対象の中枢神経系 (C N S) において見出される、項目 9 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンが、ある用量の前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩の経口投与後、1 時間後に少なくとも約 1 0 0 μ g ・時 / m L の曝露で前記対象の C N S において見出され、前記用量が約 1 0 m g ~ 約 5 0 0 m g である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記疾患または障害が、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) または非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である、項目 9 、 1 2 または 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記疾患または障害が、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、または炎症性呼吸器疾患である、項目 9 、 1 2 または 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記ミトコンドリア性疾患が、レット症候群、アルパーズ病；レーバー遺伝性視神経萎縮症 (L H O N) ；カーンズ・セイヤー症候群 (K S S) ；リー症候群；リー様症候群；母系遺伝性リー症候群 (M I L S) ；ミトコンドリア枯渇症候群 (M D S) ；ミトコンドリア D N A 枯渇症候群 (M D D S) ；ミトコンドリア脳筋症；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症 (M E L A S) ；ラッグドレッド線維を伴うミオクロームスτένかん (M E R R F) ；ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群 (M N G I E) ；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性 (N A R P) ；ピアソン症候群；慢性進行性外眼筋麻痺 (C P E O) ；優性視神経萎縮症 (D O A) ；常染色体優性視神経萎縮症 (A D O A) ；ミトコンドリアミオパチー；心筋症；ミトコンドリア脳症；ミオクロームスτένかん；母系遺伝性糖尿病および難聴 (M I D D) ；運動失調ニューロパチー；スペクトル；3 - メチルグルタコン酸酸性尿症；感音性難聴；リー様症候群の神経放射線学的所見 (M E G D E L) ；S U R F 1 (複合体 I V s u r f e i t タンパク質欠損症に起因する C O X 欠損リー症候群) ；酸化リン酸化障害；パーズ症候群；致死性小児心筋症 (L I C) ；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損

10

20

30

40

50

症；POLG突然変異；ピルビン酸酸化の乱れおよびATP+PCr産生率を含む現在未解決の遺伝的欠陥による孤立または混合性OXPHOS欠乏症；POLG2突然変異；カルニチン-アシル-カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチニン欠乏症症候群；補酵素Q10欠損症；複合体I欠損症；複合体I I欠損症；複合体I I I欠損症；複合体I V欠損症；複合体V欠損症；乳酸アシドーシス；脳幹および脊髄の障害と乳酸上昇とを伴う白質脳症(LBSL)；ルフト病；カルニチン パルミトイルトランスフェラーゼ(CPT IまたはCPT II)欠損症；短鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(SCAD)；短鎖3-ヒドロキシアセチル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(SCHAD)；中鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(MCAD)；多種アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(MADD)；長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(LCAD)；超長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(VLCAD)；三機能性タンパク質(TFP)欠損症；およびグルタル酸尿症II型からなる群から選択される原発性ミトコンドリア性障害である、項目9、12または13のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目19)

前記ミトコンドリア性疾患が、レット症候群；優性視神経萎縮症(DOA)；常染色体優性視神経萎縮症(ADOA)；複合体I欠損症；レーバー遺伝性視神経症(LHON)；カーンズ・セイヤー症候群(KSS)；リー症候群；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症(MELAS)；ラッグドレッド線維を伴うミオクロオヌステんかん(MERRF)；ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群(MNGIE)；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性(NARP)；ピアソン症候群；および慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)からなる群から選択される、項目18に記載の方法。

20

(項目20)

前記ミトコンドリア性疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)；ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)；筋緊張性ジストロフィー(BMD)；先天性ミオパチー；糖原貯蔵障害；球脊髄性筋萎縮症(SBMA)；アルギニノコハク酸尿症；自閉症スペクトル障害(ASD)；皮膚の自己免疫疾患(例えば、尋常性天疱瘡およびループス)；メチルマロン酸およびプロピオン酸酸性尿症；プリンおよび/またはピリミジン合成の障害；顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)；先天性筋ジストロフィー；コラーゲンVI筋ジストロフィー(例えば、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ベスレムミオパチー、眼咽頭遠位およびエメリ・ドレフュス型)；ディジョージ症候群；および神経筋障害(例えば、肢帯型筋ジストロフィー、炎症性ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース(CMT)ニューロパチーおよび薬物誘発性末梢神経障害)からなる群から選択される続発性ミトコンドリア性障害である、項目9、12または13のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目21)

別の治療剤を投与するステップをさらに含む、項目9から20のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記5-[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン1モル当たりの水素原子の総数の1%以下が、²H同位体の形態である、項目1から21のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目23)

前記5-[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンまたは薬学的に許容されるその塩が、前記対象に、経口、口腔内、局所、皮膚上、皮下、経皮、筋肉内、非経口、眼、直腸、膣、吸入、頬側、舌下、または鼻腔内剤形で投与される、項目1から22のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記剤形が、経口剤形である、項目23に記載の方法。

(項目25)

50

前記経口剤形が、固体である、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記経口固体剤形が、錠剤、カプセル剤、丸剤、または複数の顆粒剤である、項目25に記載の方法。

(項目27)

前記経口剤形が、経口溶液剤または経口懸濁液剤である、項目24に記載の方法。

(項目28)

それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与するステップを含み、前記患者において5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンに代謝され、

10

(a) 前記患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの定常状態曲線下面積 (AUC_{ss}) が、約 $34 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ であるか；

(b) 前記患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 ($C_{min,ss}$) が、約 $55 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ であるか；または

20

(c) 前記患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $34 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ であり、かつ前記患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min,ss}$ が、約 $55 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ であり；

(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min,ss}$ 、または (c) の AUC_{ss} および $C_{min,ss}$ が、1日当たり、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩の前記患者への経口投与の少なくとも5日後に測定される、方法。

30

(項目29)

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $100 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である、項目28に記載の方法。

(項目30)

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $150 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $250 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である、項目29に記載の方法。

40

(項目31)

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $175 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $225 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である、項目30に記載の方法。

(項目32)

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $200 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である、項目31に記載の方法。

(項目33)

50

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{min\ ss}$ が、約 2.3 06 ~ 約 9.126 ng / mL である、項目 28 から 32 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 34)

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{min\ ss}$ が、約 5.0 00 ~ 約 6.500 ng / mL である、項目 28 から 33 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 35)

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{min\ ss}$ が、約 5.5 00 ~ 約 6.000 ng / mL である、項目 28 から 34 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 36)

10

5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{min\ ss}$ が、約 5.7 16 ng / mL である、項目 28 から 35 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 37)

AUC_{ss} 、 $C_{min\ ss}$ 、または AUC_{ss} および $C_{min\ ss}$ が、少なくとも 7 日後に測定される、項目 28 から 36 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 38)

AUC_{ss} 、 $C_{min\ ss}$ 、または AUC_{ss} および $C_{min\ ss}$ が、少なくとも 10 日後に測定される、項目 37 に記載の方法。
(項目 39)

20

AUC_{ss} 、 $C_{min\ ss}$ 、または AUC_{ss} および $C_{min\ ss}$ が、少なくとも 14 日後に測定される、項目 38 に記載の方法。
(項目 40)

5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩が、それを必要とする前記患者に投与される、項目 28 から 39 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 41)

前記 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩が、1 mL 当たり約 5 ~ 15 mg の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩を含む懸濁液として前記患者に投与される、項目 40 に記載の方法。
(項目 42)

30

前記疾患または障害が、中枢神経系疾患または障害、ミトコンドリア性疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、ならびに炎症性呼吸器疾患からなる群から選択される、項目 28 から 41 のいずれか一項に記載の方法。
(項目 43)

40

前記中枢神経系障害が、神経変性疾患、脳血管疾患、発作、てんかん、ウイルス性疾患、神経炎症性疾患、脳腫瘍、外傷性脳損傷、および稀な代謝疾患からなる群から選択される、項目 42 に記載の方法。
(項目 44)

前記神経変性疾患が、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、変性運動失調症、多系統萎縮症、運動ニューロン疾患、視神経脊髄炎、NBIA (神経変性および脳鉄蓄積障害)、およびニューロミオパチーからなる群から選択される、項目 43 に記載の方法。
(項目 45)

50

ナーゼ欠損症 (MADD) ; 長鎖アシル - CoAデヒドロゲナーゼ欠損症 (LCAD) ; 超長鎖アシル - CoAデヒドロゲナーゼ欠損症 (VLCAD) ; 三機能性タンパク質 (TFP) 欠損症 ; ならびにグルタル酸尿症 II 型からなる群から選択される原発性ミトコンドリア障害である、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記ミトコンドリア性疾患が、レット症候群 ; 優性視神経萎縮症 (DOA) ; 常染色体優性視神経萎縮症 (ADOA) ; 複合体 I 欠損症 ; レーバー遺伝性視神経症 (LHON) ; カーンズ・セイヤー症候群 (KSS) ; リー症候群 ; 乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症 (MELAS) ; ラグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF) ; ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群 (MNGIE) ; ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性 (NARP) ; ピアソン症候群 ; ならびに慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO) からなる群から選択される、項目 5 3 に記載の方法。

10

(項目 5 5)

前記ミトコンドリア性疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) ; ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) ; 筋緊張性ジストロフィー (BMD) ; 先天性ミオパチー ; 糖原貯蔵障害 ; 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) ; アルギニノコハク酸尿症 ; 自閉症スペクトル障害 (ASD) ; 皮膚の自己免疫疾患 (例えば、尋常性天疱瘡およびループス) ; メチルマロン酸およびプロピオン酸酸性尿症 ; プリンおよび / またはピリミジン合成の障害 ; 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) ; 先天性筋ジストロフィー ; コラーゲン VI 筋ジストロフィー (例えば、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ベスレムミオパチー、眼咽頭遠位およびエメリ・ドレフュス型) ; デイジョージ症候群 ; ならびに神経筋障害 (例えば、肢帯型筋ジストロフィー、炎症性ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース (CMT) ニューロパチーおよび薬物誘発性末梢神経障害) からなる群から選択される続発性ミトコンドリア障害である、項目 4 2 に記載の方法。

20

(項目 5 6)

有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含む経口剤形であって、前記有効量が、以下 :

(a) 約 3 4 μ g · 時 / m L ~ 約 3 0 0 μ g · 時 / m L の、患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの定常状態曲線下面積 (A U C _{ss}) ;

30

(b) 約 5 5 ~ 約 9 1 2 6 n g / m L の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 (C _{min ss}) ; または

(c) 約 3 4 μ g · 時 / m L ~ 約 3 0 0 μ g · 時 / m L の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの A U C _{ss}、および約 5 5 ~ 約 9 1 2 6 n g / m L の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの C _{min ss}

40

を提供し、

(i) の A U C _{ss}、(i i) の C _{min ss}、または (c) の A U C _{ss} および C _{min ss} が、1 日当たり、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩の前記患者への経口投与の少なくとも 5 日後に測定される、経口剤形。

(項目 5 7)

約 1 0 ~ 約 5 0 0 m g の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容

50

されるその塩を含む、項目 5 6 に記載の経口剤形。

(項目 5 8)

約 5 0 ~ 約 5 0 0 m g の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を含む、項目 5 6 または 5 7 に記載の経口剤形。

(項目 5 9)

前記経口剤形が、固体である、項目 5 6 から 5 8 のいずれか一項に記載の経口剤形。

(項目 6 0)

前記経口固体剤形が、錠剤、カプセル剤、丸剤、または複数の顆粒剤である、項目 5 9 に記載の経口剤形。

(項目 6 1)

経口溶液剤または経口懸濁液剤である、項目 5 6 から 5 8 のいずれか一項に記載の経口剤形。

(項目 6 2)

治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、前記患者から得られた試料中の P P A R - 結合バイオマーカーの血漿濃度を決定して、前記 P P A R - 結合バイオマーカーのベースライン濃度を与えるステップ；および

(a) 1 日当たり、所定量の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、前記患者に投与するステップ；

(b) (a) による投与の 5 日後またはそれよりも後に、前記患者から血漿試料を得るステップ；

(c) (b) で得られた前記血漿試料中の前記 P P A R - 結合バイオマーカーの血漿濃度を決定するステップ；および

(d) (c) で得られた前記血漿試料中の前記 P P A R - 結合バイオマーカーの濃度に基づいて、再計算した量 (ミリグラム) の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含み、

(i) 前記 P P A R - 結合バイオマーカーの前記ベースライン濃度と比べた、(c) における前記 P P A R - 結合バイオマーカーの約 2 0 0 % またはそれ未満の増加が、1 日当たり、より多い量 (m g) の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与することを含み；

(i i) 前記 P P A R - 結合バイオマーカーの前記ベースライン濃度と比べた、(c) における前記 P P A R - 結合バイオマーカーの約 6 0 0 % またはそれを超える増加が、1 日当たり、より少ない量 (m g) の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与することを含み；

(i i i) 前記 P P A R - 結合バイオマーカーのベースライン濃度と比べた、(c) における前記 P P A R - 結合バイオマーカーの約 2 0 0 % ~ 約 6 0 0 % の増加が、1 日当たり、同量 (m g) の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与することを含み、方法。

(項目 6 3)

前記 P P A R - 結合バイオマーカーが、アディポネクチンである、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

10

20

30

40

50

治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、

(i) 1 日当たり、所定量の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、前記患者に投与するステップ；

(i i) (i) による投与の少なくとも 4 日後に、前記患者から血漿試料を得るステップ；

(i i i) (i i) で得られた前記血漿試料中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度を決定するステップ；および

(i v) 1 日当たり、式 1 ；

【数 1 3】

$$\text{新しい量 (mg)} = \text{SD} \times \left(\frac{\text{CMT}}{\text{PC}} \right) \quad \text{式 1,}$$

(式中、

SD は、(i) において前記患者に投与された 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩の量 (mg) であり、

CMT は、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{\min \text{ target}}$ (ng / mL) であり；

$C_{\min \text{ target}} = (\text{目標 AUC (ng} \cdot \text{時 / mL)} \times 0.0341 \pm 20\%) - 1.104 \pm 20\%$ であり；

PC は、(i i i) で決定された 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの前記血漿濃度 (ng / mL) である)

に従って決定した通りの再計算された量 (ミリグラム) の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、前記患者に投与するステップを含む、方法。

(項目 6 5)

治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、初期用量の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、1 日 1 回、5 日間またはそれよりも長く、前記患者に投与するステップを含み；

(a) 前記患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $149 \mu\text{g} \cdot \text{時 / mL}$ 未満である場合、より高用量の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、1 日 1 回、前記患者に投与し；

(b) 前記患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $241 \mu\text{g} \cdot \text{時 / mL}$ を超える場合、より低用量の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン -

10

20

30

40

50

2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、1日1回、前記患者に投与し；または
 (c) 前記患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン
 - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの
 血漿濃度が150 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 240 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、非変用量の5 -
 [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1,
 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、1日に1回、
 前記患者に投与する、方法。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】図1は、マウスへの50 mg / kgの5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン
 - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン
 の経口投与後の5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェ
 ニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(四角で示される)および5 -
 [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニ
 ル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(丸で示される)の血漿レベルを
 示す。

10

【0028】

【図2】図2は、雄性マウスへのMIN - 102またはM3のいずれかの単回経口用量投
 与(用量: 4.5 mg / kg)後の5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イ
 ル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(図中、M
 3と標識)および5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イ
 ル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(図中、M
 IN - 102と標識)の全身曝露(AUC)のパーセンテージを示す。

20

【0029】

【図3】図3は、雄性ラットへのMIN - 102またはM - IIIのいずれかの単回経口
 用量投与(用量: 10 mg / kg)後の5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2
 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(図中
 、M3と標識)および5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2
 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(図中
 、MIN - 102と標識)の全身曝露(AUC)のパーセンテージを示す。

30

【0030】

【図4】図4は、ヒト患者への135 mgおよび270 mgの5 - [[4 - [2 - [5 -
 (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3
 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩の毎日の経口投薬後の、定常状態におけるトラフ
 値(図中、 $C_{\text{min}} \text{ ng} / \text{mL}$ と標識)と定常状態における曲線下面積(図中、 AUC
 $\text{ ng} \cdot \text{時} / \text{mL}$ と標識)との関係を示す折れ線グラフである。

【0031】

【図5】図5は、HEK細胞におけるBRET - アッセイを使用した、*in vitro*
 MPC阻害活性モデルにおけるMIN - 102およびピオグリタゾンのMPC阻害効果の
 比較を示す。

40

【0032】

【図6A】図6Aは、HeLa細胞におけるOCRに対するMIN - 102の効果を示す。

【0033】

【図6B】図6Bは、A549細胞におけるOCRに対するMIN - 102の効果を示す。

【0034】

【図7A】図7Aは、野生型MDS MB231細胞におけるOCRに対するMIN - 1
 02の効果を示す。

【0035】

【図7B】図7Bは、MDS MB231 KO細胞におけるOCRに対するMIN - 10
 2の効果を示す。

50

【 0 0 3 6 】

【図 8】図 8 は、MIN - 1 0 2 による処置後の Sprague Dawley ラットにおけるアディポネクチンレベルの比較を示す。

【 0 0 3 7 】

【図 9】図 9 は、雄性イヌへの 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは MIN - 1 0 2 のいずれかの単回経口用量投与 (用量 : 3 mg / kg) 後の 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (図中、M 3 と標識) および 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (図中、MIN - 1 0 2 と標識) の全身曝露 (AUC) のパーセンテージを示す。

10

【 0 0 3 8 】

【図 1 0】図 1 0 は、1 2 0 分のインキュベーション後の M D C K I I 細胞培養物における 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (図中、M - I I I と標識) から 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (図中、M - I V と標識) への変換を示す。

【 発明を実施するための形態 】

20

【 0 0 3 9 】

詳細な説明

本開示の方法は、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含む。ヒトまたは動物の体内で 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (5 - { 4 - [2 - (5 - アセチルピリジン - 2 - イル) エトキシ] ベンジル } - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、ケトピオグリタゾン、ケトピオグリタゾンまたは M - I I I と呼ばれる) および薬学的に許容されるその塩が、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (5 - (4 - (2 - (5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル) エトキシ) ベンジル) チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン、ヒドロキシピオグリタゾン、ヒドロキシピオグリタゾンまたは M - I V) に代謝されることが予想外に発見された。

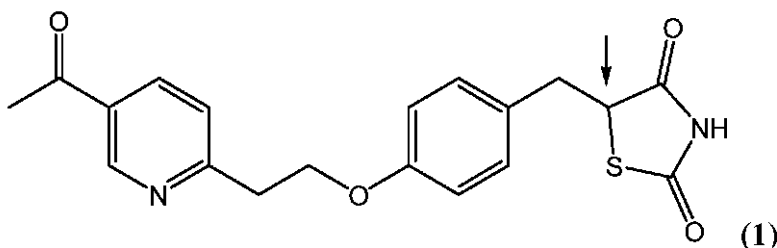
30

【 0 0 4 0 】

5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンは、矢印で示される通り、チアゾリジン - ジオン環の 5 位に 1 つのキラル中心を有する。

【 化 2 】

40



【 0 0 4 1 】

50

本明細書で使用される場合、用語「5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン」または「化合物 (1) 」は、すべての可能な立体異性体 (以下の化合物 (2) および (3) を参照されたい) 、および 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンのラセミ混合物を含むその混合物を含む。

【 0 0 4 2 】

別の実施形態では、化合物 (1) は、(R) - 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (化合物 (2)) または薬学的に許容されるその塩である。

10

【 0 0 4 3 】

別の実施形態では、化合物 (1) は、(S) - 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (化合物 (3)) または薬学的に許容されるその塩である。

【 0 0 4 4 】

本開示の化合物 (1) ~ (3) への参照は、化合物 (1) ~ (3) を、主にその同位体 ^1H の形態である、すなわち、化合物 1 モル当たりの水素原子の総数の 1 % 以下が ^2H 同位体 (重水素) の形態である水素原子を有するものとして示すことを意図する。一実施形態では、化合物 1 モル当たりの水素原子の総数の 0 . 0 1 5 % 以下 (これは、重水素の自然存在比である) が、 ^2H 同位体 (重水素) の形態である。

20

【 0 0 4 5 】

一実施形態では、患者は、非等モル量の各化合物 (2) および (3) または薬学的に許容されるその塩を含む混合物を投与され得る。別の実施形態では、混合物は、4 5 % ± 1 0 % w / w の量の化合物 (2) および (3) の各々、または薬学的に許容されるその塩を含む。別の実施形態では、混合物は、5 0 % ± 5 % w / w の量の化合物 (2) および (3) の各々、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【 0 0 4 6 】

別の実施形態では、患者は、各化合物 (2) および (3) または薬学的に許容されるその塩を含む混合物であって、鏡像体過剰の化合物 (2) または (3) の 1 種を含む混合物を投与され得る。別の実施形態では、患者は、等モル量の各化合物 (2) および (3) または薬学的に許容されるその塩、すなわち、5 0 % w / w の量の各化合物を含む混合物を投与され得る。

30

【 0 0 4 7 】

化合物 (2) または (3) の混合物の別の実施形態では、言及した 2 種の化合物は、等モル量で存在する。前記混合物はまた、1 種の化合物 (2) または (3) に関して鏡像異性体的に富化され得る。

【 0 0 4 8 】

本開示の別の態様では、好適な化合物 (1) の薬学的に許容される塩には、例えば、本開示の化合物の薬学的に許容される酸付加塩が含まれ、これは、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、硝酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、イソクエン酸、キシナホ酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、パモ酸、プロピオン酸、アントラニル酸、メシル酸、ナパジシル酸、オキサリ酢酸、オレイン酸、ステアリン酸、サリチル酸、p - ヒドロキシ安息香酸、ニコチン酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (パモ酸) 、メタンスルホン酸、リン酸、ホスホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、硫酸、サリチル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン酸、 - ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸およびガラクトuron酸を限定なしに含む酸から調製できる。ある実施形態では、薬学的に許容される塩は、塩酸および臭化

40

50

水素酸の塩を含む。ある実施形態では、薬学的に許容される塩は、塩酸の塩を含む。

【0049】

化合物(1)およびその塩は、当技術分野で公知の任意の好適な方法、例えば、Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. 43(12):2168-2172 (1995); Tanis et al., J. Med. Chem. 39:5053-5063 (1996); およびWO 93 / 224454 A1に記載の方法によって調製できる。5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンはまた、例えば、Santa Cruz Biotechnology and Toronto Research Chemicals (Toronto, Ontario, Canada)から市販されている。5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンはまた、実施例6に記載の通り、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル] - メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンから合成できる。5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ] - フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンは、例えば、WO 2015 / 150476 A1またはWO 2018 / 116281 A1に記載の通り、調製できる。5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンはまた、例えば、Santa Cruz Biotechnology and Toronto Research Chemicals (Toronto, Ontario, Canada)から市販されている。

【0050】

本開示の方法および使用

一態様では、本開示は、治療有効量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与方法であって、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0051】

別の実施形態では、方法は、約7 : 3の(5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン : 化合物(1))の比の患者の血漿中の前記5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび化合物(1)の曝露を提供する。

【0052】

別の実施形態では、約10 mg ~ 約500 mgの化合物(1)または薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される。

【0053】

別の実施形態では、約100 mg ~ 約200 mgの化合物(1)または薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される。

【0054】

一態様では、本開示は、治療有効量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与するための濃度制御手法を提供する。この手法は、血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの測定された定常状態曝露、例えば、AUC_{ss}またはC_{min,ss}に基づく。この手法を使用して、初期、例えば、最初の5 ~ 14日間の、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の投薬量の計算された調整は、毒性および望ましくない副作用に対する5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの治療有効性をバランスして、経時的に、例えば、数週間、数か月間または数年間にわたって、患者に最大の利益をもたらす。そのような患者を代表するのは、ヒト対象である。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

別の態様では、本開示は、患者における処置の全期間の間、患者における化合物（１）曝露を周期的にモニタリングする濃度制御手法を提供する。この手法を使用して、化合物（１）または薬学的に許容されるその塩の投薬量の計算された調整は、化合物（１）または薬学的に許容されるその塩による処置の間の任意の時点、例えば、約４週間後、約６週間後、約８週間後、約１０週間後、約１２週間後、約４ヶ月後、約６ヶ月後、約８ヶ月後、約１０ヶ月後、もしくは約１年後、またはそれよりも後に行われてもよい。

【 0 0 5 6 】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、

(i) 1 日当たり、所定量の化合物（１）または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ；

(i i) (a) による投与の少なくとも 5 日後に、患者から血漿試料を得るステップ；

(i i i) (i i) で得られた血漿試料中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度を決定するステップ；および

(i v) 1 日当たり、再計算された量（ミリグラム）の化合物（１）または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ

を含む、方法を提供する。

【 0 0 5 7 】

別の実施形態では、(i v) における化合物（１）または薬学的に許容されるその塩の再計算された量（ミリグラム）（「新しい量（mg）」）は、式 1：

【 数 1 】

$$\text{新しい量(mg)} = \text{SD} \times \left(\frac{\text{CMT}}{\text{PC}} \right) \quad \text{式 1,}$$

(式中、

SD は、(i) において患者に投与された化合物（１）または薬学的に許容されるその塩の量（mg）（上記を参照されたい）であり；

CMT は、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{\min \text{ target}}$ (ng / mL) であり；

$C_{\min \text{ target}} = (\text{目標 AUC} (\text{ng} \cdot \text{時} / \text{mL}) \times 0 . 0 3 4 1 \pm 2 0 \%) - 1 0 4 \pm 2 0 \% \text{ であり；}$

PC は、(i i i) で決定された 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度（ng / mL）である）

に従って計算される。

【 0 0 5 8 】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、

(i) 1 日当たり、所定量の化合物（１）または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ；

(i i) (a) による投与の 3 ~ 1 5 日後、例えば、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 または 1 4 日後に、患者から血漿試料を得るステップ；

(i i i) (i i) で得られた血漿試料中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシ

10

20

30

40

50

シエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度を決定するステップ;および

(i v) 1日当たり、式 1 に従って再計算された量 (ミリグラム) の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【 0 0 5 9 】

別の実施形態では、式 1 中、CMT または $(C_{min\ target}) = (目標 AUC (ng \cdot 時 / mL) \times 0 . 0341 \pm 10\%) - 1104 \pm 10\%$ である。

【 0 0 6 0 】

別の実施形態では、式 1 中、CMT または $(C_{min\ target}) = (目標 AUC (ng \cdot 時 / mL) \times 0 . 0341 \pm 5\%) - 1104 \pm 5\%$ である。

10

【 0 0 6 1 】

別の実施形態では、式 1 中、CMT または $(C_{min\ target}) = (目標 AUC (ng \cdot 時 / mL) \times 0 . 0341 - 1104$ である。

【 0 0 6 2 】

別の実施形態では、目標 AUC は、約 $100 \mu g \cdot 時 / mL$ ~ 約 $300 \mu g \cdot 時 / mL$ である。

【 0 0 6 3 】

別の実施形態では、目標 AUC は、約 $100 \mu g \cdot 時 / mL$ ~ 約 $200 \mu g \cdot 時 / mL$ である。

20

【 0 0 6 4 】

別の実施形態では、目標 AUC は、約 $100 \mu g \cdot 時 / mL$ 、約 $110 \mu g \cdot 時 / mL$ 、約 $120 \mu g \cdot 時 / mL$ 、約 $130 \mu g \cdot 時 / mL$ 、約 $140 \mu g \cdot 時 / mL$ 、約 $150 \mu g \cdot 時 / mL$ 、約 $160 \mu g \cdot 時 / mL$ 、約 $170 \mu g \cdot 時 / mL$ 、約 $180 \mu g \cdot 時 / mL$ 、約 $190 \mu g \cdot 時 / mL$ 、または約 $200 \mu g \cdot 時 / mL$ である。

【 0 0 6 5 】

別の実施形態では、(i) において患者に投与される化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の量は、約 $10 mg$ ~ 約 $500 mg$ である。

【 0 0 6 6 】

別の実施形態では、(i) において患者に投与される化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の量は、約 $50 mg$ ~ 約 $500 mg$ である。

30

【 0 0 6 7 】

別の実施形態では、(i) において患者に投与される化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の量は、約 $100 mg$ ~ 約 $200 mg$ である。

【 0 0 6 8 】

別の実施形態では、(i) において患者に投与される化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の量は、約 $100 mg$ 、約 $110 mg$ 、約 $120 mg$ 、約 $130 mg$ 、約 $140 mg$ 、約 $150 mg$ 、約 $160 mg$ 、約 $170 mg$ 、約 $180 mg$ 、約 $190 mg$ 、または約 $200 mg$ である。

【 0 0 6 9 】

別の実施形態では、目標 AUC は、約 $200 \mu g \cdot 時 / mL$ であり、(i) において患者に投与される化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の量は、約 $150 mg$ である。

40

【 0 0 7 0 】

別の実施形態では、血漿試料は、(i) による投与の少なくとも 7 日後に患者から得られる。

【 0 0 7 1 】

別の実施形態では、血漿試料は、(i) による投与の少なくとも 10 日後に、患者から得られる。

【 0 0 7 2 】

50

別の実施形態では、血漿試料は、(i) による投与の少なくとも 14 日後に、患者から得られる。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態では、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩は、(i) および (i v) において、患者に経口投与される。

【 0 0 7 4 】

別の実施形態では、(i) および (i v) において、1 日当たり、化合物 (1) H C l が、患者に投与される。

【 0 0 7 5 】

別の実施形態では、(i) において、1 日当たり、約 10 m g ~ 約 100 m g の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される。別の実施形態では、この投薬量は、非 C N S 疾患のために投与される。

10

【 0 0 7 6 】

別の実施形態では、(i) において、1 日当たり、約 90 m g の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される。

【 0 0 7 7 】

別の実施形態では、(i) において、1 日当たり、約 120 m g の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される。

【 0 0 7 8 】

別の実施形態では、(i) において、1 日当たり、約 150 m g の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される。

20

【 0 0 7 9 】

別の実施形態では、(i) において、1 日当たり、約 180 m g の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される。

【 0 0 8 0 】

別の実施形態では、(i) において、1 日当たり、約 210 m g の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩が、患者に投与される。

【 0 0 8 1 】

別の実施形態では、(i) において、1 日当たり、約 150 m g の化合物 (1) H C l が、患者に投与される。

30

【 0 0 8 2 】

別の実施形態では、(i v) において、1 日当たり、再計算された量の化合物 (1) H C l が、患者に投与される。

【 0 0 8 3 】

別の実施形態では、(i) および (i v) において、化合物 (1) H C l は、1 m L 当たり約 5 ~ 15 m g の化合物 (1) H C l を含む懸濁液として患者に投与される。

【 0 0 8 4 】

別の実施形態では、(i) および (i v) において、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩、例えば、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩が、疾患または障害を有する患者に投与される。

40

【 0 0 8 5 】

別の態様では、本開示は、患者から得られた試料中のバイオマーカー、例えば、P P A R - 結合バイオマーカーの血漿および / または脳脊髄液 (C S F) 濃度に基づいて、治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【 0 0 8 6 】

50

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、

(a) 患者から得られた試料中のバイオマーカーの血漿または脳脊髄液 (C S F) 濃度を決定するステップ ;

(b) 1 日当たり、所定量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ ;

(c) (b) による投与の少なくとも 5 日後に、患者から血漿または C S F 試料を得るステップ ;

(d) (c) において得られた血漿または C S F 試料中のバイオマーカーの血漿または C S F 濃度を決定するステップ ; および

(e) (d) において得られた血漿または C S F 試料中のバイオマーカー濃度に基づいて再計算された量 (ミリグラム) の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含む、方法を提供する。

【 0 0 8 7 】

別の実施形態では、バイオマーカーは、血漿中 P P A R - 結合バイオマーカーである。

【 0 0 8 8 】

別の実施形態では、バイオマーカーは、C S F 中 P P A R - 結合バイオマーカーである。

【 0 0 8 9 】

別の実施形態では、C S F 中 P P A R - 結合バイオマーカーは、アディポネクチンまたは F A B P 4 であり、アディポネクチンおよび / または F A B P 4 の濃度は、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の結果、増加する。

【 0 0 9 0 】

別の実施形態では、バイオマーカーは、C S F 中炎症性バイオマーカーである。

【 0 0 9 1 】

別の実施形態では、C S F 中炎症性バイオマーカーは、I P 1 0、I L 6、I L 8、または M C P - 1 であり、I P 1 0、I L 6、I L 8、および / または M C P - 1 の濃度は、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の結果、減少する。

【 0 0 9 2 】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、患者から得られた試料中のアディポネクチンの血漿濃度を決定するステップ ; および

(a) 1 日当たり、所定量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ ;

(b) (a) による投与の少なくとも 5 日後に、患者から血漿試料を得るステップ ;

(c) (b) で得られた血漿試料中のアディポネクチンの血漿濃度を決定するステップ ; および

(d) (c) において得られた血漿試料中のアディポネクチンの濃度に基づいて再計算された量 (ミリグラム) の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含み、

(i) (a) と比べた、(c) におけるアディポネクチンの約 2 0 0 % またはそれ未満の増加が、1 日当たり、より多い量 (m g) の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを含み ;

(i i) (a) と比べた、(c) におけるアディポネクチンの約 6 0 0 % またはそれを超える増加が、1 日当たり、より少ない量 (m g) の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを含み ;

10

20

30

40

50

(i i i) (a) と比べた、(c) におけるアディポネクチンの約 200% ~ 約 600% の増加が、1 日当たり、同量 (mg) の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを含む、方法を提供する。

【 0093 】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物 (1)) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含み、患者において 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンに代謝され、

10

(a) 患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $34 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ であるか；

(b) 患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min,ss}$ が、約 $55 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ であるか；または

(c) 患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $34 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ であり、かつ患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min,ss}$ が、約 $55 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ であり；

20

(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min,ss}$ 、または (c) の AUC_{ss} および $C_{min,ss}$ が、1 日当たり、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の少なくとも 5 日後に測定される、方法を提供する。

【 0094 】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害、例えば、CNS 疾患または障害を処置する方法であって、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物 (1)) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含み、患者において 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンに代謝され、

30

(a) 患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $100 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ であるか；

(b) 患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min,ss}$ が、約 $2306 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ であるか；または

40

(c) 患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $100 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ であり、かつ患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min,ss}$ が、約 $2306 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ であり；

(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min,ss}$ 、または (c) の AUC_{ss} および $C_{min,ss}$ が、1 日当たり、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の患者への投与の

50

少なくとも5日後に測定される、方法を提供する。

【0095】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約100 μg・時/mL ~ 約300 μg・時/mLである。

【0096】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約100 μg・時/mL ~ 約200 μg・時/mLである。

10

【0097】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約130 μg・時/mL ~ 約200 μg・時/mLである。

【0098】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約150 μg・時/mL ~ 約250 μg・時/mLである。

20

【0099】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約175 μg・時/mL ~ 約225 μg・時/mLである。

【0100】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約100 μg・時/mL、約110 μg・時/mL、約120 μg・時/mL、約130 μg・時/mL、約140 μg・時/mL、約150 μg・時/mL、約160 μg・時/mL、約170 μg・時/mL、約180 μg・時/mL、または約190 μg・時/mLである。

30

【0101】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害、例えば、非CNS疾患または障害、例えばNASHを処置する方法であって、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(化合物(1))または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含み、

(a) 患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}が、約30 μg・時/mL ~ 約300 μg・時/mLであり；

40

(b) AUC_{ss}が、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与した後に測定される、方法を提供する。

【0102】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約30 μg・時/mL ~ 約250 μg・時/mLである。

【0103】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約30 μg・時/mL ~ 約200 μg・時/mLである。

【0104】

50

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約30 μg・時/mL ~ 約175 μg・時/mLである。

【0105】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約30 μg・時/mL ~ 約150 μg・時/mLである。

【0106】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約30 μg・時/mL ~ 約125 μg・時/mLである。

【0107】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約30 μg・時/mL ~ 約100 μg・時/mLである。

10

【0108】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約50 μg・時/mL ~ 約225 μg・時/mLである。

【0109】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約50 μg・時/mL ~ 約200 μg・時/mLである。

【0110】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約100 μg・時/mL ~ 約190 μg・時/mLである。

20

【0111】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約120 μg・時/mL ~ 約220 μg・時/mLである。

【0112】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約150 μg・時/mL ~ 約190 μg・時/mLである。

【0113】

別の実施形態では、患者由来の血漿中化合物(1)のAUC_{ss}は、約30 μg・時/mL、約40 μg・時/mL、約50 μg・時/mL、約60 μg・時/mL、約70 μg・時/mL、約80 μg・時/mL、約90 μg・時/mL、約100 μg・時/mL、約110 μg・時/mL、約120 μg・時/mL、約130 μg・時/mL、約140 μg・時/mL、約150 μg・時/mL、約160 μg・時/mL、約170 μg・時/mL、約180 μg・時/mL、約190 μg・時/mL、約200 μg・時/mL、約210 μg・時/mL、または約220 μg・時/mLである。

30

【0114】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのAUC_{ss}は、約200 μg・時/mLである。

【0115】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのC_{min}_{ss}は、約2306 ng/mL ~ 約9126 ng/mLである。

40

【0116】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのC_{min}_{ss}は、約3329 ng/mL ~ 約5716 ng/mLである。

【0117】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための5-[[4-[2-[5-(1-

50

ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C_{min} は、約 4011 ng/mL ~ 約 7421 ng/mL である。

【0118】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C_{min} は、約 4864 ng/mL ~ 約 6569 ng/mL である。

【0119】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C_{min} は、約 5034 ng/mL ~ 約 6569 ng/mL である。

10

【0120】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C_{min} は、約 5375 ng/mL ~ 約 6569 ng/mL である。

【0121】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C_{min} は、約 2306 ng/mL、約 2647 ng/mL、約 2988 ng/mL、約 3329 ng/mL、約 3670 ng/mL、約 4011 ng/mL、約 4352 ng/mL、約 4693 ng/mL、約 4864 ng/mL、約 5034 ng/mL、約 5375 ng/mL、約 5716 ng/mL、約 6569 ng/mL、約 7421 ng/mL、約 8274 ng/mL、または約 9126 ng/mL である。

20

【0122】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C_{min} は、約 4352 ng/mL である。

30

【0123】

別の実施形態では、疾患または障害を処置するための 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C_{min} は、約 5716 ng/mL である。

【0124】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害、例えば、非 CNS 疾患もしくは障害または小児における疾患もしくは障害を処置する方法であって、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン(化合物(1))または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップを含み、患者において5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンに代謝され、

40

(a) 患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 34 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 80 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ であるか；

(b) 患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C_{min} が、約 55 ~ 約 1624 ng/mL であるか；または

50

(c) 患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}が、約34 μg・時/mL ~ 約80 μg・時/mLであり、かつ患者由来の血漿中の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのC_{min ss}が、約55 ~ 約1624 ng/mLであり;

(i)のAUC_{ss}、(ii)のC_{min ss}、または(c)のAUC_{ss}およびC_{min ss}が、1日当たり、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンまたは薬学的に許容されるその塩の患者への投与の少なくとも5日後に測定される、方法を提供する。

10

【0125】

別の実施形態では、疾患または障害のための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約40 μg・時/mLである。

【0126】

別の実施形態では、疾患または障害のための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約50 μg・時/mLである。

【0127】

別の実施形態では、疾患または障害のための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約60 μg・時/mLである。

20

【0128】

別の実施形態では、疾患または障害のための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約70 μg・時/mLである。

【0129】

別の実施形態では、疾患または障害のための5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンのAUC_{ss}は、約80 μg・時/mLである。

30

【0130】

別の実施形態では、AUC_{ss}、C_{min ss}、またはAUC_{ss}およびC_{min ss}は、少なくとも7日後に測定される。

【0131】

別の実施形態では、AUC_{ss}、C_{min ss}、またはAUC_{ss}およびC_{min ss}は、少なくとも10日後に測定される。

【0132】

別の実施形態では、AUC_{ss}、C_{min ss}、またはAUC_{ss}およびC_{min ss}は、少なくとも14日後に測定される。

40

【0133】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、

(a) 1日当たり、所定量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ;

(b) (a)による投与の5日後またはそれよりも後に、患者から血漿試料を得るステップ;

(c) (b)で得られた血漿試料中5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4

50

- ジオンの $C_{min\ ss}$ を決定するステップ ; および

(d) 1日当たり、式 4 :

【数 2】

$$\text{用量}_{v1} = \text{用量}_{pre-v1} \times \frac{C_{minTAR}}{C_{minv1}} \quad \text{式 4,}$$

(式中、

用量 v_1 は、(d) において 1日当たり、患者に投与される化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の再計算された量であり ;

用量 $pre-v_1$ は、(a) において患者に投与された化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の量であり ;

C_{minv1} は、最後の投与の 22 ~ 26 時間後に採取された (c) において決定された 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{min\ ss}$ (ng / mL) であり ;

C_{minTAR} は、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの目標濃度 (ng / mL) であり ;

(A) (b) の血漿試料が (a) における化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与の 18 時間 ~ 19 . 9 時間後に得られた場合、 C_{minTAR} は、式 5 A :

$$C_{minTAR} = 7700 - (88.5 \times \text{用量}_{pre-v1}) \quad \text{式 5 A}$$

に従って計算され ;

(B) (b) の血漿試料が (a) における化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与の 20 時間 ~ 21 . 9 時間後に得られた場合、 C_{minTAR} は、式 5 B :

$$C_{minTAR} = 7440 - (103.4 \times \text{用量}_{pre-v1}) \quad \text{式 5 B}$$

に従って計算され ;

(C) (b) の血漿試料が (a) における化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与の 22 時間 ~ 25 . 9 時間後に得られた場合、 C_{minTAR} は、5716 であり ;

(D) (b) の血漿試料が (a) における化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与の 26 時間 ~ 27 . 9 時間後に得られた場合、 C_{minTAR} は、式 5 D :

$$C_{minTAR} = 6740 - (138.6 \times \text{用量}_{pre-v1}) \quad \text{式 5 D}$$

に従って計算され ;

(E) (b) の血漿試料が (a) における化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与の 28 時間 ~ 30 時間後に得られた場合、 C_{minTAR} は、式 5 E :

$$C_{minTAR} = 6520 - (148.0 \times \text{用量}_{pre-v1}) \quad \text{式 5 E}$$

に従って計算される)

に従って決定した通りの、再計算された量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、患者に投与するステップ

を含む、方法を提供する。

【 0 1 3 4 】

直前の実施形態と関連する別の実施形態では、本開示は、

(i) (d) において、1日当たり、再計算された量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与した 5 日後またはそれよりも後に、患者から血漿試料を得るステップ ;

(ii) 式 6 :

【数 3】

10

20

30

40

50

$$C_{min\text{calcd}} = \frac{\text{用量}_{V1} \times C_{minV2}}{\text{用量}_{\text{last taken}}} \quad \text{式 6;}$$

に従って (i) で得た血漿試料中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)
ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 -
ジオンの $C_{min\text{calcd}}$ (ng / mL) を決定するステップ ;

(iii) (i) で決定した $C_{min\text{calcd}}$ に基づいて、5 - [[4 - [2 - [5 -
(1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 ,
3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの AUC_{calcd} ($\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$) を決定するステ
ップであって、

(A) (i) の血漿試料が化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与後
18 時間 ~ 19 . 9 時間の間に得られた場合、 AUC_{calcd} は、式 7 A :

【数 4】

$$AUC_{\text{calcd}} = \frac{C_{min\text{calcd}} + (88.5 \times \text{用量}_{\text{last taken}})}{38.5} \quad \text{式 7A,}$$

に従って計算され ;

(B) (i) の血漿試料が化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与
の 20 時間 ~ 21 . 9 時間後に得られた場合、 AUC_{calcd} は、式 7 B :

【数 5】

$$AUC_{\text{calcd}} = \frac{C_{min\text{calcd}} + (103.4 \times \text{用量}_{\text{last taken}})}{37.2} \quad \text{式 7B,}$$

に従って計算され ;

(C) (i) の血漿試料が化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与
の 22 時間 ~ 25 . 9 時間後に得られた場合、 AUC_{calcd} は、式 7 C :

【数 6】

$$AUC_{\text{calcd}} = \frac{C_{min\text{calcd}} + 1104.1}{34.1} \quad \text{式 7C,}$$

に従って計算され ;

(D) (i) の血漿試料が化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与
の 26 時間 ~ 27 . 9 時間後に得られた場合、 AUC_{calcd} は、式 7 D :

【数 7】

$$AUC_{\text{calcd}} = \frac{C_{min\text{calcd}} + (138.6 \times \text{用量}_{\text{last taken}})}{33.7} \quad \text{式 7D,}$$

に従って計算され ;

(E) (i) の血漿試料が化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の最後の投与の
28 時間 ~ 30 時間後に得られた場合、 AUC_{calcd} は、式 7 E :

【数 8】

$$AUC_{\text{calcd}} = \frac{C_{min\text{calcd}} + (148 \times \text{用量}_{\text{last taken}})}{32.6} \quad \text{式 7E,}$$

に従って計算される、ステップ ;

(iv) AUC_{calcd} が $150 \sim 240 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、1 日当たり、(i)
におけるのと同じ再計算された量の化合物 (1) もしくは薬学的に許容されるその塩
を、5 日間もしくはそれよりも長く、患者に投与し、必要に応じて (i) ~ (iii) を

10

20

30

40

50

繰り返すステップ；または

(v)(i)において、 AUC_{Ca1cd} が150未満または $240 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、1日当たり、新しい量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ

をさらに含む、方法を提供する。

【0135】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、数日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップを含み；

10

(a)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が $149 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、より高用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；

(b)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が、 $241 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、より低用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；または

(c)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が $150 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 240 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、非変更用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与する、方法を提供する。

20

【0136】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、数日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップを含み；

(a)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が $159 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、より高用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；

30

(b)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が、 $231 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、より低用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；または

(c)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が $160 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 230 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、非変更用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与する、方法を提供する。

40

【0137】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップを含み；

(a)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が $179 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、より高用量の化合物(1)または薬学的に

50

許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；

(b) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が、221 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、より低用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；または

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が180 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 220 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、非変用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与する、方法を提供する。

【 0 1 3 8 】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、初期用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップを含み；

(a) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が189 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、より高用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；

(b) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が、211 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、より低用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；または

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が190 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 210 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、非変用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与する、方法を提供する。

【 0 1 3 9 】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、初期用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与ステップを含み；

(a) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が149 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を増加し；

(b) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が、241 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を低減し；または

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が150 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 240 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を変更せず、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の増加、減少または非変用量が、1日1回、少なくとも5日間、患者に投与される、方法を提供する。

【 0 1 4 0 】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン

10

20

30

40

50

- 2, 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、初期用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与ステップを含み；

(a) 患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が $159 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を増加し；

(b) 患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が、 $231 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を低減し；または

(c) 患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が $160 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 230 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を変更せず、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の増加、減少または非変用量が、1日1回、少なくとも5日間、患者に投与される、方法を提供する。

【 0 1 4 1 】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、初期用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与ステップを含み；

(a) 患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が $179 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を増加し；

(b) 患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が、 $221 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を低減し；または

(c) 患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が $180 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 220 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を変更せず、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の増加、減少または非変用量が、1日1回、少なくとも5日間、患者に投与される、方法を提供する。

【 0 1 4 2 】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、初期用量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与ステップを含み；

(a) 患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が $189 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を増加し；

(b) 患者における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が、 $211 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるそ

10

20

30

40

50

の塩の初期用量を低減し；または

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $190 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 210 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量を変更せず、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の増加、減少または非変用量が、1日1回、少なくとも5日間、患者に投与される、方法を提供する。

【 0 1 4 3 】

別の実施形態では、本開示は、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与するステップを含む方法であって、

10

(a) 患者への、1日1回、5日間またはそれよりも長い化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量；

(b) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $149 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量が増加され；

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が、 $241 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量が低減され；または

20

(d) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $150 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 240 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量が変更されず；

(e) 化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の増加、減少または非変用量が、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与される、方法を提供する。

【 0 1 4 4 】

別の実施形態では、本開示は、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与するステップを含む方法であって、

30

(a) 1日1回、5日間またはそれよりも長い化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量が患者へ投与され；

(b) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $159 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量が増加され；

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が、 $231 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量が低減され；または

40

(d) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $160 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 230 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の初期用量が変更されず；

(e) 化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の増加、減少または非変用量が、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与される、方法を提供する。

【 0 1 4 5 】

別の実施形態では、本開示は、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジ

50

オンを、それを必要とする患者に投与するステップを含む方法であって、

(a) 1日1回、5日間またはそれよりも長い化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の初期用量が患者へ投与され；

(b) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $179 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の初期用量が増加され；

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が、 $221 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の初期用量が低減され；または

(d) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $180 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 220 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の初期用量が変更されず；

(e) 化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の増加、減少または非変用量が、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与される、方法を提供する。

【 0 1 4 6 】

別の実施形態では、本開示は、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与するステップを含む方法であって、

(a) 1日1回、5日間またはそれよりも長い化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の初期用量が患者へ投与され；

(b) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $189 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の初期用量が増加され；

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が、 $211 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の初期用量が低減され；または

(d) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $190 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL} \sim 210 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ である場合、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の初期用量が変更されず；

(e) 化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の増加、減少または非変用量が、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与される、方法を提供する。

【 0 1 4 7 】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップを含み；

(a) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が $149 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満である場合、より高用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；

(b) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度が、 $241 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える場合、より低用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；または

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2

10

20

30

40

50

-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が150 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ ~240 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ である場合、非変更用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与する、方法を提供する。

【0148】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップを含み；

(a)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が159 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ 未満である場合、より高用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；

10

(b)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が、231 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ を超える場合、より低用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；または

(c)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が160 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ ~230 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ である場合、非変更用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与する、方法を提供する。

【0149】

20

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップを含み；

(a)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が159 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ 未満である場合、より高用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；

(b)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が、231 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ を超える場合、より低用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；または

30

(c)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が160 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ ~230 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ である場合、非変更用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与する、方法を提供する。

【0150】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップを含み；

(a)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が179 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ 未満である場合、より高用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；

40

(b)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が、221 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ を超える場合、より低用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；または

(c)患者における5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度が180 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ ~220 $\mu\text{g}\cdot\text{時}/\text{mL}$ である場合、非変更用量の化合物(

50

1) または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与する、方法を提供する。

【0151】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップを含み；

(a) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が189 μg・時/mL未満である場合、より高用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；

(b) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が、211 μg・時/mLを超える場合、より低用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与し；または

(c) 患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度が190 μg・時/mL ~ 210 μg・時/mLである場合、非変用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、患者に投与する、方法を提供する。

【0152】

本開示の一部の実施形態では、方法は、患者における5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの血漿濃度を、例えば、初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与した後に決定するステップをさらに含む。

【0153】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の化合物(1)を、それを必要とする患者に投与する方法であって、

(a) 初期用量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩を、1日1回、5日またはそれよりも長い日数の間、患者に投与するステップ；および

(b) (i) 式8a：

$$D_{recal} = D_{initial} * (AUC_{Tar} / AUC_{0t}) \quad \text{式8a}$$

(式中、

D_{recal} は、患者に投与される5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩の再計算された用量(ミリグラム)であり；

$D_{initial}$ は、患者に投与された5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩の初期用量(ミリグラム)であり；

AUC_{Tar} は、(a)における最後の投与の24時間後の患者における化合物(1)の目標曝露($ng \cdot \text{時} / ml$)であり；

AUC_{0t} は、(a)における最後の投与の24時間後の患者における化合物(1)の計算された曝露($ng \cdot \text{時} / ml$)である)、

(ii) 式8b：

$$AUC_{0t} = (28.31 + 0.472 * T) * C + (34410 + 2234 * T) * D_{initial} / 150 \quad \text{式8b}$$

(式中、

AUC_{0t} は、(a)における最後の投与の24時間後の患者における化合物(1)の計算された曝露($ng \cdot \text{時} / ml$)であり；

$D_{initial}$ は、患者に投与された5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2,

10

20

30

40

50

4 - ジオン塩酸塩の初期用量（ミリグラム）であり；

Cは、患者における化合物（1）の血漿濃度（ng/ml）であり、血漿試料は、（a）における最後の投与の24 ± 6時間後に患者から採取され；

Tは、血漿試料が患者から採取された時間と、（a）における最後の投与の24時間後との間の差（時）である）、

に従って再計算された用量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩を投与するステップ

を含み、目標曝露は、50,000 ng・時/mL ~ 250,000 ng・時/mLである、方法。

【0154】

例えば、Tに関して、血漿試料が、最後の投与の24.5時間後に採取された場合、

Tは0.5時間になる。同様に、血漿試料が、最後の投与の23時間後に採取された場合、Tは1時間になる。

【0155】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、

（a）初期用量の化合物（1）または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップ；および

（b）式8aおよび8bに従って再計算された用量の化合物（1）または薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含み、目標曝露が、100,000 ng・時/mL ~ 200,000 ng・時/mLである、方法を提供する。

【0156】

別の実施形態では、本開示は、治療有効量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、

（a）初期用量の化合物（1）または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップ；および

（b）式8aおよび8bに従って再計算された用量の化合物（1）または薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含み、目標曝露が、100,000 ng・時/mL、120,000 ng・時/mL、130,000 ng・時/mL、140,000 ng・時/mL、150,000 ng・時/mL、160,000 ng・時/mL、175,000 ng・時/mL、180,000 ng・時/mL、190,000 ng・時/mL、20200,000 ng・時/mLである、方法を提供する。

【0157】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、

（a）初期用量の化合物（1）または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップ；および

（b）式8aおよび8bに従って再計算された用量の化合物（1）または薬学的に許容されるその塩を投与するステップ

を含み、目標曝露が、50,000 ng・時/mL ~ 250,000 ng・時/mLである、方法を提供する。

【0158】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者の疾患または障害を処置する方法であって、

（a）初期用量の化合物（1）または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間

10

20

30

40

50

またはそれよりも長く、患者に投与するステップ；および

(b)式8aおよび8bに従って再計算された用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を投与するステップ
を含み、目標曝露が、100,000 ng・時/mL ~ 200,000 ng・時/mLである、方法を提供する。

【0159】

別の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者の疾患または障害を処置する方法であって、

(a)初期用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、1日1回、5日間またはそれよりも長く、患者に投与するステップ；および

(b)式8aおよび8bに従って再計算された用量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を投与するステップ
を含み、目標曝露が、100,000 ng・時/mL、120,000 ng・時/mL、130,000 ng・時/mL、140,000 ng・時/mL、150,000 ng・時/mL、160,000 ng・時/mL、175,000 ng・時/mL、180,000 ng・時/mL、190,000 ng・時/mL、または200,000 ng・時/mLである、方法を提供する。

【0160】

別の実施形態では、5-[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩が、それを必要とする患者に投与される。5-[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩は、本明細書において、「化合物(1)HCl」とも呼ばれる。

【0161】

別の実施形態では、化合物(1)HClは、1mL当たり約5~15mgの化合物(1)HClを含む懸濁液として患者に投与される。

【0162】

定義

ここで開示される本発明の主題の種々の例および実施形態が可能であり、本開示の利益を考慮することで当業者に明らかとなる。本開示では、「一部の実施形態」、「ある特定の実施形態」、「ある特定の例示的实施形態」、「特定の实施形態」および類似の語句への参照は各々、それらの実施形態が、本発明の主題の非限定例であり、除外されない代替の実施形態が存在することを意味する。

【0163】

冠詞「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、本明細書において、1つまたは1つより多い(すなわち少なくとも1つの)、冠詞の文法上の目的語を指すために使用される。例として、「1つのエレメント」は、1つのエレメントまたは1つよりも多いエレメントを指す。

【0164】

語「含むこと」は、そのオープンエンドの意味と一致するように使用され、つまり、所与の生成物またはプロセスが、必要に応じて、明示的に記載されたものの他に追加の特徴またはエレメントも有し得ることを意味する。実施形態が、言葉「含むこと」を用いて記載される場合は必ず、「からなる」および/または「から本質的になる」に関して記載される、それ以外の点は類似の実施形態もまた本開示の範囲内であることが企図されることが理解される。

【0165】

本開示の文脈における用語「改善する(ameliorate)」は、処置される患者の状況に対する任意の改善(improvement)を意味すると理解される。

【0166】

用語「bid投与」または「BID」は、治療剤の1日2回の投与を意味する。

10

20

30

40

50

【0167】

用語「SAD」は、治療剤の単回経口投与を意味する。

【0168】

本開示において、用語「式(1)の化合物」、「ケトピオグリタゾン」、「ケトピオグリタゾン(M-III)」、「ケトピオグリタゾン」および「5-{4-[2-(5-アセチルピリジン-2-イル)エトキシ]ベンジル}-チアゾリジン-2,4-ジオン」の各々は、5-[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを指し、これは、上で示した構造およびその任意の立体異性体を有する。

【0169】

本開示において、用語「ヒドロキシピオグリタゾン」、「ヒドロキシピオグリタゾン(M-IV)」、「ヒドロキシピオグリタゾン」および「5-[4-[2-(5-(1-ヒドロキシエチル)-2-ピリジニル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン」の各々は、5-[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを指し、これは、上で示した構造およびその任意の立体異性体を有する。用語「MIN-102」とは、ラセミ5-[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの塩酸塩を指す。

【0170】

「有効」量または「治療有効量」の薬物または医薬活性剤は、非毒性であるが、薬物または薬剤が所望の効果をもたらすのに十分である量を意味する。「有効」である量は、個体の年齢および全身状態、1種または複数の特定の活性剤などに応じて対象毎に変動する。従って、正確な「有効量」を特定することが常に可能であるとは限らない。しかしながら、任意の個々の場合における適切な「有効」量は、通常の実験法を使用して、当業者により決定され得る。

【0171】

本明細書の文脈における用語「処置」または「処置する」は、疾患または前記疾患に関連する1つもしくは複数の徴候を改善または除去することを意味する。「処置」はまた、疾患の生理学的後遺症を改善または除去することも包含する。

【0172】

本明細書で使用される場合、句「PK変動性」または「薬物動態変動性」とは、異なる患者への同じ用量の投与後の異なる血漿濃度-時間プロファイルをもたらす、薬物の薬物動態パラメーターの個体間の変動を指す。

【0173】

本明細書で使用される場合、用語「定常状態」とは、薬物投与の速度が薬物排出の速度と等しい場合の薬物動態状況を指す。

【0174】

本明細書で使用される場合、用語「定常状態におけるAUC」または「AUC_{ss}」とは、定常状態における血漿中薬物の全量を指す。

【0175】

本明細書で使用される場合、用語「定常状態におけるトラフ値」または「C_{min,ss}」とは、投薬間隔の間の最小定常状態血漿薬物濃度を指す。

【0176】

用語「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容される無機および有機酸から調製された塩を指す。

【0177】

用語「予防」または「予防する」とは、所与の疾患もしくは障害を獲得するもしくは発症するリスクの低減、または疾患もしくは障害の再発の低減もしくは阻害を指す。

【0178】

本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」は、それらの原子の空間配向のみが異

10

20

30

40

50

なる個々の分子のすべての異性体についての一般用語である。これには、鏡像異性体および互いに鏡像ではない、1つよりも多いキラル中心を有する化合物の異性体（ジアステレオマー）が含まれる。

【0179】

用語「キラル中心」または「不斉炭素原子」とは、4つの異なる基が結合した炭素原子を指す。

【0180】

用語「鏡像異性体」および「鏡像異性体の」とは、その鏡像に重ねることができない、したがって、光学活性である分子を指し、ここで鏡像異性体が偏光面を一方向に回転させ、その鏡像化合物が偏光面を反対方向に回転させる。

10

【0181】

用語「ラセミ」とは、鏡像異性体の等部の混合物を指し、この混合物は、光学不活性である。

【0182】

用語「絶対配置」とは、キラル分子実体（または群）の原子の空間配置、およびその立体化学的記載、例えばRまたはSを指す。

【0183】

本明細書において使用される立体化学的用語および慣習は、他に示されない限り、Pure & Appl. Chem 68:2193 (1996)に記載されているものと一致することが意味される。

【0184】

用語「鏡像異性体過剰率」または「 e_e 」とは、1つの鏡像異性体が他と比較してどの程度多く存在するかの尺度を指す。RおよびS鏡像異性体の混合物について、パーセント鏡像異性体過剰率は、 $(R - S) / (R + S) * 100$ として定義され、RおよびSは、混合物中の鏡像異性体のそれぞれのモルまたは重量分率であり、 $R + S = 1$ である。キラル物質の旋光度の知識により、パーセント鏡像異性体過剰率は、 $([\alpha]_{obs} / [\alpha]_{max}) * 100$ として定義され、 $[\alpha]_{obs}$ は、鏡像異性体の混合物の旋光度であり、 $[\alpha]_{max}$ は、純粋な鏡像異性体の旋光度である。鏡像異性体過剰率の決定は、NMR分光、キラルカラムクロマトグラフィーまたは旋光分析を含む種々の分析技術を使用して可能である。

20

【0185】

用語「鏡像異性体純粋」または「エナンチオピュア」とは、その分子のすべて（検出の限界以内）が同じキラリティーの意味を有するキラル物質の試料を指す。

30

【0186】

用語「鏡像異性体的に富化された」または「エナンチオ富化された」とは、その鏡像異性体比が50:50を超えるキラル物質の試料を指す。鏡像異性体的に富化された化合物は、鏡像異性体純粋であり得る。

【0187】

用語「原発性ミトコンドリア障害」または「PMD」とは、電子伝達鎖(ETC)タンパク質をコードするミトコンドリアDNA(mtDNA)および/または核DNA(nDNA)遺伝子中の生殖細胞系列変異、したがって、主細胞エネルギー担体であるアデノシン-三リン酸(ATP)の生成に起因して生じ得るミトコンドリア性疾患を指す。

40

【0188】

用語「続発性ミトコンドリア障害」または「SMD」とは、非OXPHOS遺伝子における生殖細胞系列変異による先天性疾患を含む、酸化的リン酸化(OXPHOS)を含まない多くの病理プロセスを伴うミトコンドリア疾患を指す。SMDはまた、酸化ストレスを引き起こし得る有害環境効果に続いて獲得され得る。

【0189】

疾患および障害

本開示の方法および使用は、種々の疾患または障害を処置するために、5-[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンまたは薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に

50

投与するステップを含む。方法および使用は、患者において5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンが5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンに代謝されるという発見に基づく。

【 0 1 9 0 】

一実施形態では、疾患または障害は、ペルオキシソーム増殖因子 - 活性化受容体ガンマ (P P A R -) によって制御される。P P A R - は、とりわけ、脂肪酸保存およびグルコース代謝を制御し、多数の疾患および障害の病理に関係している。

【 0 1 9 1 】

別の実施形態では、疾患または障害は、中枢神経系疾患または障害、ミトコンドリア性疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D)、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、ならびに炎症性呼吸器疾患からなる群から選択される。

【 0 1 9 2 】

別の実施形態では、疾患または障害は、中枢神経系疾患または障害である。一実施形態では、中枢神経系障害は、神経変性疾患、脳血管疾患、発作、てんかん、ウイルス性疾患、神経炎症性疾患、脳腫瘍、外傷性脳損傷、および稀な代謝疾患からなる群から選択される。

【 0 1 9 3 】

別の実施形態では、疾患または障害は、神経変性疾患である。

【 0 1 9 4 】

別の実施形態では、疾患または障害は、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、変性運動失調症、多系統萎縮症、および運動ニューロン疾患からなる群から選択される。

【 0 1 9 5 】

別の実施形態では、疾患または障害は、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、変性運動失調症、多系統萎縮症、運動ニューロン疾患、視神経脊髄炎、N B I A (神経変性および脳鉄蓄積障害)、およびニューロミオパチーからなる群から選択される。

【 0 1 9 6 】

別の実施形態では、疾患または障害は、白質ジストロフィーであり、特に、疾患または障害は、副腎白質ジストロフィー (A L D または X - A L D) である。

【 0 1 9 7 】

別の実施形態では、疾患または障害は、変性運動失調症、例えば、フリードライヒ運動失調症である。

【 0 1 9 8 】

別の実施形態では、疾患または障害は、運動ニューロン疾患である。

【 0 1 9 9 】

別の実施形態では、疾患または障害は、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症 (P L S)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症 (S M A)、ポリオ後症候群 (P P S) - マリー・トゥース疾患、ギラン・バレー症候群、および副腎脊髄ニューロパチー (A M N) からなる群から選択される。

【 0 2 0 0 】

別の実施形態では、疾患または障害は、全脳虚血または局所的虚血、脳内出血、脳卒中、および血管性認知症からなる群から選択される脳血管疾患である。

【 0 2 0 1 】

別の実施形態では、疾患または障害は、髄膜炎、脳炎、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、急性灰白髄炎、単純ヘルペス、および水痘帯状疱疹からなる群から選択されるウイルス

10

20

30

40

50

性疾患からなる群から選択される中枢神経系障害である。

【0202】

別の実施形態では、疾患または障害は、有機酸血症、脂肪酸障害および遺伝性ミトコンドリア障害からなる群から選択される稀代謝性疾患である。

【0203】

別の実施形態では、疾患または障害は、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) または非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である。

【0204】

別の実施形態では、疾患または障害は、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、または炎症性呼吸器疾患である。

10

【0205】

別の実施形態では、疾患または障害は、ミトコンドリアピルビン酸キャリア (MPC) の阻害によって調節される。ミトコンドリア性疾患は、その各々がミトコンドリア機能不全に関連する障害の群である。5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンは、MPC阻害活性を示すことが本発明者らによって見出されており、したがって、これは、ミトコンドリア性疾患の処置に有用である。ミトコンドリア性疾患の処置における 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの活性は、例えば、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 Han. 4/18:121-130 (2008); Bostick et al., Molecular Therapy 17(2):253-261 (2009); Zano et al., J. Physiol. 593.17:3849-3863 (2010); および Signorini et al., Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2014, Article ID 195935, 10 pages (2014) に記載されているものなどの適切な *in vitro* または *in vivo* アッセイで実証され得る。

20

【0206】

別の実施形態では、ミトコンドリア性疾患は、レット症候群、アルパーズ病；レーバー遺伝性視神経萎縮症 (LHON)；カーンズ・セイヤー症候群 (KSS)；リー症候群；リー様症候群；母系遺伝性リー症候群 (MILS)；ミトコンドリア枯渇症候群 (MDS)；ミトコンドリアDNA枯渇症候群 (MDDS)；ミトコンドリア脳筋症；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症 (MELAS)；ラッグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF)；ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群 (MNGIE)；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性 (NARP)；ピアソン症候群；慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO)；優性視神経萎縮症 (DOA)；常染色体優性視神経萎縮症 (ADOA)；ミトコンドリアミオパチー；心筋症；ミトコンドリア脳症；ミオクローヌステんかん；母系遺伝性糖尿病および難聴 (MIDD)；運動失調ニューロパチースペクトル；3 - メチルグルタコン酸酸性尿症；感音性難聴；リー様症候群の神経放射線学的所見 (MEGDEL)；SURF1 (複合体IV *surfeit* タンパク質欠損症に起因するCOX欠損リー症候群)；酸化リン酸化障害；パーズ症候群；致死性小児心筋症 (LIC)；ピルビン酸カルボキシルーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；POLG突然変異；ピルビン酸酸化の乱れおよびATP + PCr産生率を含む現在未解決の遺伝的欠陥による孤立または混合性OXPHOS欠乏症；POLG2突然変異；カルニチン - アシル - カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチニン欠乏症症候群；補酵素Q10欠損症；複合体I欠損症；複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体IV欠損症；複合体V欠損症；乳酸アシドーシス；脳幹および脊髄の障害と乳酸上昇とを伴う白質脳症 (LBSL)；ルフト病；カルニチン パルミトイルトランスフェラーゼ (CPT I または CPT II) 欠損症；短鎖アシル - CoAデヒドロゲナ

30

40

50

ーゼ欠損症（SCAD）；短鎖3-ヒドロキシアセチル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（SCHAD）；中鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（MCAD）；多種アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（MADD）；長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（LCAD）；超長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（VLCAD）；三機能性タンパク質（TFP）欠損症；およびグルタル酸尿症II型からなる群から選択される原発性ミトコンドリア性障害である。

【0207】

別の実施形態では、疾患または障害は、レット症候群；優性視神経萎縮症（DOA）；常染色体優性視神経萎縮症（ADOA）；複合体I欠損症；レーバー遺伝性視神経症（LHON）；カーズ・セイヤー症候群（KSS）；リー症候群；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症（MELAS）；ラッグドレッド線維を伴うミオクロームステんかん（MERRF）；ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群（MNGIE）；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性（NARP）；ピアソン症候群；および慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）からなる群から選択される。

10

【0208】

別の実施形態では、疾患または障害は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）；ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）；筋緊張性ジストロフィー（BMD）；先天性ミオパチー；糖原貯蔵障害；球脊髄性筋萎縮症（SBMA）；アルギニノコハク酸尿症；自閉症スペクトル障害（ASD）；皮膚の自己免疫疾患（例えば、尋常性天疱瘡およびループス）；メチルマロン酸およびプロピオン酸酸性尿症；プリンおよび/またはピリミジン合成の障害；顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）；先天性筋ジストロフィー；コラーゲンVI筋ジストロフィー（例えば、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーおよびベスレムミオパチー）；ディジョージ症候群；および神経筋障害（例えば、肢帯型筋ジストロフィー、炎症性ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース（CMT）ニューロパチーおよび薬物誘発性末梢神経障害）からなる群から選択される続発性ミトコンドリア性障害である。別の実施形態では、コラーゲンVI筋ジストロフィーは、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ベスレムミオパチー、眼咽頭遠位、およびエメリ・ドレフュス型から選択される。

20

【0209】

別の実施形態では、疾患または障害は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）およびベッカー型筋ジストロフィー（BMD）からなる群から選択される続発性ミトコンドリア障害である。

30

【0210】

医薬組成物および医薬としての使用

化合物（1）または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物は、任意の好適な投与経路によって投与できる。例えば、経口、口腔内、局所、皮膚上、皮下、経皮、筋肉内、非経口、眼、直腸、腔、吸入、頬側、舌下および鼻腔内送達経路のうちの任意のものが好適であり得る。

【0211】

本開示はまた、それを必要とする患者において疾患または障害を処置または予防するための医薬の製造における化合物（1）または薬学的に許容されるその塩の使用に関する。

40

【0212】

一実施形態では、化合物（1）または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物は、経口投与され得る。医薬組成物の経口形態は、固体または液体であり得る。好適な経口剤形には、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤または液剤が含まれる。医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤または顆粒剤から選択される固体形態であってもよい。ある実施形態では、経口形態は錠剤である。別の実施形態では、経口形態は、経口溶液または懸濁液である。これらは、患者が、例えば、疾患の結果として、または高齢者および小児使用の場合に、嚥下困難である場合、有利である。舌下配合物もまた有利である。

50

【 0 2 1 3 】

「有効」である量は、個体の年齢および全身状態、1種または複数の特定の活性剤などに応じて対象毎に変動する。従って、正確な「有効量」を特定することが常に可能であるとは限らない。しかしながら、任意の個々の場合における適切な「有効」量は、通常の実験法を使用して、当業者により決定され得る。従って、活性剤の用量は、状態の性質および程度、患者の年齢および状態、ならびに当業者に公知の他の要因に依存する。成人向けの化合物(1)または薬学的に許容される塩の典型的な1日用量は、約10mg～約500mgである。一実施形態では、成人向け1日用量は、約50mg～約500mgである。一実施形態では、成人向け1日用量は、約100mg～約200mgである。小児および十代向けのより低い1日用量は、例えば、10mg～100mgで使用できる。

10

【 0 2 1 4 】

医薬組成物は、当技術分野で公知の従来賦形剤を含有してもよく、従来の方法によって調製されてもよい。具体的な化合物または化合物の混合物は、特定の送達経路のために選択できる。

【 0 2 1 5 】

経口剤形は、従来薬学調剤技術に従って、少なくとも1種の賦形剤との密接混合物中、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を合わせることによって、調製できる。賦形剤は、投与のために望ましい組成物の形態に応じて多種多様な形態であり得る。例えば、経口液体またはエアロゾル剤形での使用に好適な賦形剤には、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤および着色剤が含まれるが、これらに限定されない。固体経口剤形(例えば、散剤、錠剤、カプセル剤およびカプレット錠)での使用に好適な賦形剤の例には、デンプン、糖、微結晶セルロース、カオリン、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、安定化剤および崩壊剤が含まれるが、これらに限定されない。

20

【 0 2 1 6 】

それらの投与の容易さに起因して、錠剤、カプレット剤、およびカプセル剤(例えば、硬質ゼラチン、HPMCまたはデンプンカプセル)は、固体経口単位剤形の実施形態を表し、この場合、固体医薬賦形剤が使用される。望ましい場合、錠剤またはカプレット剤は、標準的な水性または非水性技術によってコーティングできる。これらの剤形は、調剤方法のうちの任意のものによって調製できる。一般に、医薬組成物および剤形は、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、液体担体、微粉化固体担体またはその両方と均一および密接に混合し、次いで必要な場合、生成物を所望の配合物に形成することによって調製される。

30

【 0 2 1 7 】

例えば、錠剤は、圧縮または成型によって調製できる。圧縮錠剤は、必要に応じて、1種または複数の賦形剤と混合された自由流動形態、例えば、粉末または顆粒の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を好適な機械において圧縮することによって調製できる。湿製錠剤は、不活性液体希釈剤により湿らせた粉末化合物の混合物を、好適な機械において成形することによって作製できる。

【 0 2 1 8 】

医薬組成物は、1種または複数の他の治療剤をさらに含み得る。組合せ処置は、同時に、連続的に、もしくは別々に、同じもしくは異なる経路によって、または手術もしくは介入手順の前、間および後に、投与されてもよい。

40

【 0 2 1 9 】

一実施形態では、本開示は、化合物(1)HClを水性懸濁液として含む医薬組成物を提供する。

【 0 2 2 0 】

別の実施形態では、本開示は、化合物(1)HCl、ポリソルベート80、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および水を含む医薬組成物を提供する。

【 0 2 2 1 】

別の実施形態では、本開示は、化合物(1)HCl、コロイド状結晶セルロース、およ

50

びカルボキシメチルセルロースナトリウムを含む医薬組成物を提供する。

【0222】

化合物(1) HClを含む本開示の医薬組成物はまた、必要に応じて、甘味剤、例えば、ソルビトール粉末、サッカリンナトリウム、保存剤、例えば、安息香酸ナトリウム、香料、pH調節剤、例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸一水和物を含み得る。

【0223】

化合物(1)または薬学的に許容されるその塩は、患者が、抗炎症および鎮痛剤、抗糖尿病剤(例えば、メトホルミン)、ドーパミンアゴニスト(例えば、レボドパ)、MAO-B阻害剤、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ(COMT)阻害剤、抗コリン薬、他の抗パーキンソン病薬(例えば、アマンタジン)、抗NMDA受容体(例えば、メマンチン)、コリンエステラーゼ阻害剤、ACE阻害剤、グルタミン酸アンタゴニスト(例えば、リルゾール)、抗酸化剤、免疫調節剤(例えば、フィンゴリモド、抗CD52、CD25およびCD20モノクローナル抗体、インターフェロン- γ 、ナタリズマブ、ラキニモド、フマル酸ジメチル)、化学療法剤、酵素置換治療剤、基質還元治療剤、コルチコステロイド、抗増殖剤(例えば、メトトレキサート)、抗けいれん薬、抗凝血薬、降圧剤および神経保護薬から選択される1種または複数の別の治療剤も組み合わせて投与される場合、本開示に従って使用できる。本開示の化合物はまた、患者が、遺伝子治療、骨髄移植、深部脳刺激または放射線療法を受けている場合、使用されてもよい。

10

【0224】

1種または複数の治療剤には、スルホニル尿素(例えば、グリメピリド、グリピジド、グリブリド)、グリニジン(メグリチニドとして公知)、チアゾリジンジオン(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、ロベグリタゾン)、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP4)阻害剤(例えば、シタグリブチン、ビルダグリブチン、サキサグリブチン、リナグリブチン、ゲミグリブチン、アナグリブチン、テネリグリブチン、アログリブチン、トレラグリブチン、デュトグリブチン、オマリグリブチン)、ナトリウム/グルコース共輸送体2(SGLT2)阻害剤(例えば、カナグリフロジン、ダパグリフロジン)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP1)受容体アゴニスト(例えば、エキセナチド、リラグルチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド、セマグルチド)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、およびインスリン(例えば、ウシまたはブタの膵臓から抽出した動物インスリン配合物; *Escherichia coli*または酵母を使用した遺伝子操作によって合成したヒトインスリン配合物; インスリン亜鉛; プロタミンインスリン亜鉛; インスリン断片または誘導体(例えば、INS-1)および経口インスリン配合物)が含まれる。

20

30

【0225】

本開示の特定の実施形態

本開示はまた、それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法に関する以下の特定の実施形態を提供する。

【0226】

実施形態1. 治療有効量の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を患者へ投与するステップを含む、方法。

40

【0227】

実施形態2. 約7:3の(5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン:化合物(1)の比の前記患者の血漿中の前記5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンおよび化合物(1)の曝露を提供する、実施形態1に記載の方法。

【0228】

実施形態3. 疾患または障害を処置または予防する方法であって、有効量の化合物(

50

1) または薬学的に許容されるその塩を含む剤形を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、前記疾患または障害が、中枢神経系障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、炎症性呼吸器疾患、ならびにミトコンドリア性疾患からなる群から選択される、方法。

【0229】

実施形態4 . 中枢神経系障害が、神経変性疾患、脳血管疾患、発作、てんかん、ウイルス性疾患、神経炎症性疾患、脳腫瘍、外傷性脳損傷、および稀な代謝疾患からなる群から選択される、実施形態3に記載の方法。

10

【0230】

実施形態5 . 神経変性疾患が、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、変性運動失調症、多系統萎縮症および運動ニューロン疾患からなる群から選択される、実施形態4に記載の方法。

【0231】

実施形態6 . 白質ジストロフィーが、副腎白質ジストロフィー (ALDまたはX-ALD) である、実施形態5に記載の方法。

【0232】

実施形態7 . 変性運動失調症が、フリードライヒ運動失調症である、実施形態5に記載の方法。

20

【0233】

実施形態8 . 運動ニューロン疾患が、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症 (PLS)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、ポリオ後症候群 (PPS) - マリー・トゥース疾患、ギラン・バレー症候群、および副腎脊髄ニューロパチー (AMN) からなる群から選択される、実施形態5に記載の方法。

【0234】

実施形態9 . 中枢神経系障害が、全脳虚血または局所的虚血、脳内出血、脳卒中、および血管性認知症からなる群から選択される脳血管疾患である、実施形態4に記載の方法。

【0235】

実施形態10 . 中枢神経系障害が、髄膜炎、脳炎、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、急性灰白髄炎、単純ヘルペス、および水痘帯状疱疹からなる群から選択される、ウイルス性疾患である、実施形態4に記載の方法。

30

【0236】

実施形態11 . 稀代謝性疾患が、有機酸血症、脂肪酸障害、および遺伝性ミトコンドリア障害からなる群から選択される、実施形態4に記載の方法。

【0237】

実施形態12 . 前記化合物(1)または薬学的に許容される塩が、約10mg ~ 約500mgの1日用量で投与される、実施形態3から11のいずれか1つに記載の方法。

【0238】

実施形態13 . 前記化合物(1)または薬学的に許容される塩が、約50mg ~ 約500mgの1日用量で投与される、実施形態3から12のいずれか1つに記載の方法。

40

【0239】

実施形態14 . 検出可能な量の5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが、投与後に前記対象の中枢神経系 (CNS) において見出される、実施形態9から13のいずれか1つに記載の方法。

【0240】

実施形態15 . 前記5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが、

50

ある用量の前記化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の経口投与後、1時間後に少なくとも約100 μ g・時/mLの曝露で前記対象のCNSにおいて見出され、前記用量が約10mg~約500mgである、実施形態14に記載の方法。

【0241】

実施形態16. 疾患または障害が、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)または非アルコール性脂肪性肝炎(NAFH)である、実施形態9、12または13のいずれか1つに記載の方法。

【0242】

実施形態17. 疾患または障害が、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、または炎症性呼吸器疾患である、実施形態9、12または13のいずれか1つに記載の方法。

【0243】

実施形態18. ミトコンドリア性疾患が、レット症候群、アルパース病；レーバー遺伝性視神経萎縮症(LHON)；カーンズ・セイヤー症候群(KSS)；リー症候群；リー様症候群；母系遺伝性リー症候群(MILS)；ミトコンドリア枯渇症候群(MDS)；ミトコンドリアDNA枯渇症候群(MDDS)；ミトコンドリア脳筋症；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症(MELAS)；ラッグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん(MERRF)；ミトコンドリア神経胃腸脳症候群(MNGIE)；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性(NARP)；ピアソン症候群；慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)；優性視神経萎縮症(DOA)；常染色体優性視神経萎縮症(ADOA)；ミトコンドリアミオパチー；心筋症；ミトコンドリア脳症；ミオクローヌステんかん；母系遺伝性糖尿病および難聴(MIDD)；運動失調ニューロパチースペクトル；3-メチルグルタコン酸酸性尿症；感音性難聴；リー様症候群の神経放射線学的所見(MEGDEL)；SURF1(複合体IV surfeitタンパク質欠損症に起因するCOX欠損リー症候群)；酸化的リン酸化障害；バース症候群；致死性小児心筋症(LIC)；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；POLG突然変異；ピルビン酸酸化の乱れおよびATP+PCr産生率を含む現在未解決の遺伝的欠陥による孤立または混合性OXPHOS欠乏症；POLG2突然変異；カルニチン-アシル-カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチニン欠乏症症候群；補酵素Q10欠損症；複合体I欠損症；複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体IV欠損症；複合体V欠損症；乳酸アシドーシス；脳幹および脊髄の障害と乳酸上昇とを伴う白質脳症(LBSL)；ルフト病；カルニチン パルミトイルトランスフェラーゼ(CPT IまたはCPT II)欠損症；短鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(SCAD)；短鎖3-ヒドロキシアセチル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(SHAD)；中鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(MCAD)；多種アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(MADD)；長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(LCAD)；超長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症(VLCAD)；三機能性タンパク質(TFP)欠損症；およびグルタル酸尿症II型からなる群から選択される原発性ミトコンドリア性障害である、実施形態9、12または13のいずれか1つに記載の方法。

【0244】

実施形態19. ミトコンドリア性疾患が、レット症候群；優性視神経萎縮症(DOA)；常染色体優性視神経萎縮症(ADOA)；複合体I欠損症；レーバー遺伝性視神経症(LHON)；カーンズ・セイヤー症候群(KSS)；リー症候群；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症(MELAS)；ラッグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん(MERRF)；ミトコンドリア神経胃腸脳症候群(MNGIE)；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性(NARP)；ピアソン症候群；および慢性進行性外眼筋麻痺(CPEO)からなる群から選択される、実施形態18に記載の方法。

10

20

30

40

50

【 0 2 4 5 】

実施形態 20 . ミトコンドリア性疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (D M D) ; ベッカー型筋ジストロフィー (B M D) ; 筋緊張性ジストロフィー (B M D) ; 先天性ミオパチー ; 糖原貯蔵障害 ; 球脊髄性筋萎縮症 (S B M A) ; アルギニノコハク酸尿症 ; 自閉症スペクトル障害 (A S D) ; 皮膚の自己免疫疾患 (例えば、尋常性天疱瘡およびループス) ; メチルマロン酸およびプロピオン酸酸性尿症 ; プリンおよび / またはピリミジン合成の障害 ; 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (F S H D) ; 先天性筋ジストロフィー ; コラーゲン V I 筋ジストロフィー (例えば、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーおよびベスレムミオパチー) ; デイジョージ症候群 ; および神経筋障害 (例えば、肢帯型筋ジストロフィー、炎症性ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース (C M T) ニューロパチーおよび薬物誘発性末梢神経障害) からなる群から選択される続発性ミトコンドリア性障害である、実施形態 9、12 または 13 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【 0 2 4 6 】

実施形態 21 . 別の治療剤を投与するステップをさらに含む、実施形態 9 から 20 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 4 7 】

実施形態 22 . 前記化合物 (1) 1 モル当たりの水素原子の総数の 1 % 以下が、²H 同位体の形態である、実施形態 1 から 21 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 4 8 】

実施形態 23 . 前記化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩が、前記対象に、経口、口腔内、局所、皮膚上、皮下、経皮、筋肉内、非経口、眼、直腸、膺、吸入、頬側、舌下、または鼻腔内剤形で投与される、実施形態 1 から 22 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【 0 2 4 9 】

実施形態 24 . 剤形が、経口剤形である、実施形態 23 に記載の方法。

【 0 2 5 0 】

実施形態 25 . 経口剤形が、固体である、実施形態 24 に記載の方法。

【 0 2 5 1 】

実施形態 26 . 経口固体剤形が、錠剤、カプセル剤、丸剤、または複数の顆粒剤である、実施形態 25 に記載の方法。

30

【 0 2 5 2 】

実施形態 27 . 経口剤形が、経口溶液剤または経口懸濁液剤である、実施形態 24 に記載の方法。

【 0 2 5 3 】

実施形態 28 . 治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、

(i) 1 日当たり、所定量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ ;

(i i) (i) による投与の少なくとも 5 日後に、患者から血漿試料を得るステップ ;

(i i i) (i i) で得られた血漿試料中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度を決定するステップ ;

40

(i v) 1 日当たり、以下のように式 1 :

【 数 9 】

$$\text{新しい量 (mg)} = \text{SD} \times \left(\frac{\text{CMT}}{\text{PC}} \right)$$

式 1,

50

(式中、

SDは、(i)において患者に投与された化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の量(mg)であり；

CMTは、5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのC_{min target}(ng/mL)であり；

C_{min target} = (目標AUC (ng・時) / mL × 0.0341 ± 20%) - 1104 ± 20%であり；

PCは、(iii)で決定された5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジ

10

オンの血漿濃度(ng/mL)である)に従って決定された通りの再計算された量(ミリグラム)の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ

を含む方法。一部の実施形態では、式1中、CMTまたはC_{min target} = (目標AUC (ng・時/mL) × 0.0341 ± 10%) - 1104 ± 10%である。一部の実施形態では、式1中、CMTまたはC_{min target} = (目標AUC (ng・時/mL) × 0.0341 ± 5%) - 1104 ± 5%である。一部の実施形態では、式1中、CMTまたはC_{min target} = (目標AUC (ng・時/mL) × 0.0341) - 1104である。

【0254】

20

実施形態29. 治療有効量の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンを、それを必要とする患者に投与する方法であって、

(i) 1日当たり、所定量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ；

(ii) (i)による投与の少なくとも5日後に、患者から血漿試料を得るステップ；

(iii) (ii)で得られた血漿試料中の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度を決定するステップ；

(iv) 1日当たり、式1：

30

【数10】

$$\text{新しい量(mg)} = \text{SD} \times \left(\frac{\text{CMT}}{\text{PC}} \right)$$

式1,

(式中、

SDは、(i)において患者に投与された化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の量(mg)であり；

CMTは、5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのC_{min target}(ng/mL)であり；

40

C_{min target} = (目標AUC (ng・時) / mL × A) + Bであり、ここで、AおよびBは、ヒトへの化合物(1)の経口投与時、C_{min}およびAUCの線形回帰から決定され；

PCは、(iii)で決定された5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジ

オンの血漿濃度(ng/mL)である)に従って決定した通りの再計算された量(ミリグラム)の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、患者に投与するステップ

50

を含む、方法。

【0255】

実施形態30. 血漿試料が、(i)による投与の少なくとも7日後に、患者から得られる、実施形態28または29に記載の方法。

【0256】

実施形態31. 血漿試料が、(i)による投与のすくなくとも10日後に患者から得られる、実施形態30の方法。

【0257】

実施形態32. 血漿試料が、(i)による投与のすくなくとも14日後に患者から得られる、実施形態31の方法。

10

【0258】

実施形態33. 化合物(1)または薬学的に許容されるその塩が、(i)および(iv)において、患者に経口投与される、実施形態29~32のいずれかの方法。

【0259】

実施形態34. (i)および(iv)において、1日当たり、5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩が、患者に投与される、実施形態29~33のいずれか1つの方法。

【0260】

実施形態35. (i)において1日当たり、約10~約500mgの5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩が患者に投与される、実施形態34の方法。

20

【0261】

実施形態36. (i)において1日当たり、約50~約500mgの5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩が患者に投与される、実施形態35の方法。

【0262】

実施形態37. (iv)において、1日当たり、再計算された量の5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩が患者に投与される、実施形態29の方法。

30

【0263】

実施形態38. (i)および(iv)において、5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩が、1mL当たり約5~15mgの5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩を含む懸濁液として患者に投与される、実施形態29~33のいずれか1つの方法。

【0264】

実施形態39. 患者が、疾患または障害を有する、実施形態29~38のいずれか1つの方法。

40

【0265】

実施形態40. それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与するステップを含み、前記患者において5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンが5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンに代謝され、

(a)前記患者由来の血漿中の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピ

50

リジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの定常状態曲線下面積 (AUC_{ss}) が、約 $34 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ であるか；

(b) 前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 ($C_{min,ss}$) が、約 $55 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ であるか；または

(c) 前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $100 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ であり、かつ前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min,ss}$ が、約 $55 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ であり；

(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min,ss}$ 、または (c) の AUC_{ss} および $C_{min,ss}$ が、1 日当たり、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の前記患者への経口投与の少なくとも 5 日後に測定される、方法。

【0266】

実施形態 41 . 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $100 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である、実施形態 40 に記載の方法。

【0267】

実施形態 42 . 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $150 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $250 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である、実施形態 41 に記載の方法。

【0268】

実施形態 43 . 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $175 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $225 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である、実施形態 42 に記載の方法。

【0269】

実施形態 44 . 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの AUC_{ss} が、約 $200 \mu g \cdot \text{時} / \text{mL}$ である、請求項 43 に記載の方法。

【0270】

実施形態 45 . 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min,ss}$ が、約 $2306 \sim$ 約 $9126 \text{ ng} / \text{mL}$ である、実施形態 40 から 44 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0271】

実施形態 46 . 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min,ss}$ が、約 $5000 \sim$ 約 $6500 \text{ ng} / \text{mL}$ である、実施形態 40 から 45 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0272】

実施形態 47 . 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min,ss}$ が、約 $5500 \sim$ 約 $6000 \text{ ng} / \text{mL}$ である、実施形態 40 から 46 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0273】

実施形態48. 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの C_{min} $_{ss}$ が、約 5716 ng / mL である、実施形態40から47のいずれか1つに記載の方法。

【0274】

実施形態49. AUC_{ss} 、 C_{min} $_{ss}$ 、または AUC_{ss} および C_{min} $_{ss}$ が、少なくとも7日後に測定される、実施形態40から48のいずれか1つに記載の方法。

【0275】

実施形態50. AUC_{ss} 、 C_{min} $_{ss}$ 、または AUC_{ss} および C_{min} $_{ss}$ が、少なくとも10日後に測定される、実施形態49に記載の方法。

10

【0276】

実施形態51. AUC_{ss} 、 C_{min} $_{ss}$ 、または AUC_{ss} および C_{min} $_{ss}$ が、少なくとも14日後に測定される、実施形態50に記載の方法。

【0277】

実施形態52. 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩が、それを必要とする前記患者に投与される、実施形態40から51のいずれか1つに記載の方法。

【0278】

実施形態53. 前記5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩が、1 mL 当たり約5 ~ 15 mg の5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩を含む懸濁液として前記患者に投与される、実施形態52に記載の方法。

20

【0279】

実施形態54. 疾患または障害が、中枢神経系疾患または障害、ミトコンドリア性疾患、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、ならびに炎症性呼吸器疾患からなる群から選択される、実施形態39から53のいずれか1つに記載の方法。

30

【0280】

実施形態55. 中枢神経系障害が、神経変性疾患、脳血管疾患、発作、てんかん、ウイルス性疾患、神経炎症性疾患、脳腫瘍、外傷性脳損傷、および稀な代謝疾患からなる群から選択される、実施形態54に記載の方法。

【0281】

実施形態56. 神経変性疾患が、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、変性運動失調症、多系統萎縮症および運動ニューロン疾患からなる群から選択される、実施形態55に記載の方法。

40

【0282】

実施形態57. 白質ジストロフィーが、副腎白質ジストロフィー (ALD または X - ALD) である、実施形態56に記載の方法。

【0283】

実施形態58. 変性運動失調症が、フリードライヒ運動失調症である、実施形態56に記載の方法。

【0284】

実施形態59. 運動ニューロン疾患が、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症 (PLS)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、ポリオ後症候群 (PPS) - マリー・トゥース疾患、ギラン・バレー症候群、および副腎脊髄ニューロパチー (AM

40

N) からなる群から選択される、実施形態 5 6 に記載の方法。

【0285】

実施形態 6 0 . 中枢神経系障害が、全脳虚血または局所的虚血、脳内出血、脳卒中、および血管性認知症からなる群から選択される脳血管疾患である、実施形態 5 5 に記載の方法。

【0286】

実施形態 6 1 . 中枢神経系障害が、髄膜炎、脳炎、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、急性灰白髄炎、単純ヘルペス、および水痘帯状疱疹からなる群から選択される、ウイルス性疾患である、実施形態 5 5 に記載の方法。

【0287】

実施形態 6 2 . 稀代謝性疾患が、有機酸血症、脂肪酸障害、および遺伝性ミトコンドリア障害からなる群から選択される、実施形態 5 5 に記載の方法。

【0288】

実施形態 6 3 . 疾患または障害が、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) または非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である、実施形態 5 4 に記載の方法。

【0289】

実施形態 6 4 . 疾患または障害が、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、または炎症性呼吸器疾患である、実施形態 5 4 に記載の方法。

【0290】

実施形態 6 5 . ミトコンドリア性疾患が、レット症候群、アルパース病；レーバー遺伝性視神経萎縮症 (LHON)；カーンズ・セイヤー症候群 (KSS)；リー症候群；リー様症候群；母系遺伝性リー症候群 (MILS)；ミトコンドリア枯渇症候群 (MDS)；ミトコンドリア DNA 枯渇症候群 (MDDS)；ミトコンドリア脳筋症；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症 (MELAS)；ラッグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF)；ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群 (MNGIE)；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性 (NARP)；ピアソン症候群；慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO)；優性視神経萎縮症 (DOA)；常染色体優性視神経萎縮症 (ADOA)；ミトコンドリアミオパチー；心筋症；ミトコンドリア脳症；ミオクローヌステんかん；母系遺伝性糖尿病および難聴 (MIDD)；運動失調ニューロパチースペクトル；3 - メチルグルタコン酸酸性尿症；感音性難聴；リー様症候群の神経放射線学的所見 (MEGDEL)；SURF1 (複合体 I V s u r f e i t タンパク質欠損症に起因する COX 欠乏リー症候群)；酸化的リン酸化障害；パース症候群；致死性小児心筋症 (LIC)；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；POLG 突然変異；ピルビン酸酸化の乱れおよび ATP + PCr 産生率を含む現在未解決の遺伝的欠陥による孤立または混合性 OXPHOS 欠乏症；POLG 2 突然変異；カルニチン - アシル - カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチニン欠乏症症候群；補酵素 Q10 欠損症；複合体 I 欠損症；複合体 II 欠損症；複合体 III 欠損症；複合体 IV 欠損症；複合体 V 欠損症；乳酸アシドーシス；脳幹および脊髄の障害と乳酸上昇とを伴う白質脳症 (LBSL)；ルフト病；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (CPT I または CPT II) 欠損症；短鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (SCAD)；短鎖 3 - ヒドロキシアセチル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (SCHAD)；中鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (MCAD)；多種アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (MADD)；長鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (LCAD)；超長鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損症 (VLCAD)；三機能性タンパク質 (TFP) 欠損症；ならびにグルタル酸尿症 II 型からなる群から選択される原発性ミトコンドリア障害である、実施形態 5 4 に記載の方法。

【0291】

実施形態 6 6 . ミトコンドリア性疾患が、レット症候群；優性視神経萎縮症 (DOA

10

20

30

40

50

); 常染色体優性視神経萎縮症 (A D O A); 複合体 I 欠損症; レーバー遺伝性視神経症 (L H O N); カーンズ・セイヤー症候群 (K S S); リー症候群; 乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症 (M E L A S); ラッグドレッド線維を伴うミオクロヌステんかん (M E R R F); ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群 (M N G I E); ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性 (N A R P); ピアソン症候群; ならびに慢性進行性外眼筋麻痺 (C P E O) からなる群から選択される、実施形態 6 5 に記載の方法。

【0292】

実施形態 6 7 . ミトコンドリア性疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (D M D); ベッカー型筋ジストロフィー (B M D); 筋緊張性ジストロフィー (B M D); 先天性ミオパチー; 糖原貯蔵障害; 球脊髄性筋萎縮症 (S B M A); アルギニノコハク酸尿症; 自閉症スペクトル障害 (A S D); 皮膚の自己免疫疾患 (例えば、尋常性天疱瘡およびループス); メチルマロン酸およびプロピオン酸酸性尿症; プリンおよび/またはピリミジン合成の障害; 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (F S H D); 先天性筋ジストロフィー; コラーゲン V I 筋ジストロフィー (例えば、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーおよびベスレムミオパチー); ディジョージ症候群; ならびに神経筋障害 (例えば、肢帯型筋ジストロフィー、炎症性ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース (C M T) ニューロパチーおよび薬物誘発性末梢神経障害) からなる群から選択される続発性ミトコンドリア障害である、実施形態 5 4 に記載の方法。

【0293】

実施形態 6 8 . 有効量の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を含む経口剤形であって、前記有効量が、以下:

(a) 約 $3.4 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ の、患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの定常状態曲線下面積 (A U C _{ss});

(b) 約 $55 \sim 9126 \text{ ng} / \text{mL}$ の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 (C _{min ss}); または

(c) 約 $3.4 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 $300 \mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの A U C _{ss}、および約 $55 \sim 9126 \text{ ng} / \text{mL}$ の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの C _{min ss}

を提供し、

(i) の A U C _{ss}、(ii) の C _{min ss}、または (c) の A U C _{ss} および C _{min ss} が、1 日当たり、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の前記患者への経口投与の少なくとも 5 日後に測定される、経口剤形。

【0294】

実施形態 6 9 . 約 $10 \sim 500 \text{ mg}$ の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を含む、実施形態 6 8 に記載の経口剤形。

【0295】

実施形態 7 0 . 約 $50 \sim 500 \text{ mg}$ の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を含む、実施形態 6 8 または 6 9 に記載の経口剤形。

【0296】

実施形態 7 1 . 経口剤形が、固体である、実施形態 6 8 から 7 0 のいずれか 1 つに記載の経口剤形。

【0297】

10

20

30

40

50

実施形態 7 2 . 経口固体剤形が、錠剤、カプセル剤、丸剤、または複数の顆粒剤である、実施形態 7 1 に記載の経口剤形。

【 0 2 9 8 】

実施形態 7 3 . 経口溶液剤または経口懸濁液剤である、実施形態 6 8 から 7 0 のいずれか 1 つに記載の経口剤形。

【 0 2 9 9 】

本開示はまた、疾患または障害の処置における使用のための、または治療有効量のこの薬物および/もしくは 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを患者に投与するための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩に関する以下の特定の「使用実施形態」を提供する。

10

【 0 3 0 0 】

使用実施形態 1 . 治療有効量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの患者への投与における使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 0 1 】

使用実施形態 2 . 患者の血漿における前記 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび化合物 (1) の曝露が、約 7 : 3 の (5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン : 化合物 (1)) の比である、使用実施形態 1 における使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

20

【 0 3 0 2 】

使用実施形態 3 . 疾患または障害が、中枢神経系障害、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、炎症性呼吸器疾患、ならびにミトコンドリア性疾患からなる群から選択される、対象において疾患または障害の処置または予防における使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

30

【 0 3 0 3 】

使用実施形態 4 . 中枢神経系障害が、神経変性疾患、脳血管疾患、発作、てんかん、ウイルス性疾患、神経炎症性疾患、脳腫瘍、外傷性脳損傷、および稀な代謝疾患からなる群から選択される、使用実施形態 3 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 0 4 】

使用実施形態 5 . 神経変性疾患が、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、変性運動失調症、多系統萎縮症および運動ニューロン疾患からなる群から選択される、使用実施形態 4 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

40

【 0 3 0 5 】

使用実施形態 6 . 白質ジストロフィーが、副腎白質ジストロフィー (A L D または X - A L D) である、使用実施形態 5 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 0 6 】

使用実施形態 7 . 変性運動失調症が、フリードライヒ運動失調症である、使用実施形態 5 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 0 7 】

使用実施形態 8 . 運動ニューロン疾患が、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症 (P L S)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症 (S M A)、ポリオ後症候群 (P P S

50

) - マリー・トゥース疾患、ギラン・バレー症候群、および副腎脊髄ニューロパチー (A M N) からなる群から選択される、使用実施形態 5 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 0 8 】

使用実施形態 9 . 中枢神経系障害が、全脳虚血または局所的虚血、脳内出血、脳卒中、および血管性認知症からなる群から選択される脳血管疾患である、使用実施形態 4 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 0 9 】

使用実施形態 1 0 . 中枢神経系障害が、髄膜炎、脳炎、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、急性灰白髄炎、単純ヘルペス、および水痘帯状疱疹からなる群から選択される、ウイルス性疾患である、使用実施形態 4 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

10

【 0 3 1 0 】

使用実施形態 1 1 . 稀代謝性疾患が、有機酸血症、脂肪酸障害、および遺伝性ミトコンドリア障害からなる群から選択される、使用実施形態 4 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 1 1 】

使用実施形態 1 2 . 前記化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩が、約 1 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の 1 日用量で投与される、使用実施形態 3 ~ 1 1 のいずれか 1 つの使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

20

【 0 3 1 2 】

使用実施形態 1 3 . 前記化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩が、約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の 1 日用量で投与される、使用実施形態 3 ~ 1 2 のいずれか 1 つの使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 1 3 】

使用実施形態 1 4 . 検出可能な量の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンが、投与後に対象の中枢神経系 (C N S) において見出される、使用実施形態 9 ~ 1 3 のいずれか 1 つの使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 1 4 】

使用実施形態 1 5 . ある用量の前記 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンが、前記化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の経口投与後、1 時間後に少なくとも約 1 0 0 μ g ・時 / m L の曝露で対象の C N S において見出され、前記用量が約 1 0 m g ~ 約 5 0 0 m g である、使用実施形態 1 4 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

30

【 0 3 1 5 】

使用実施形態 1 6 . 疾患または障害が、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) または非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である、使用実施形態 9 、 1 2 または 1 3 のいずれか 1 つの使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

40

【 0 3 1 6 】

使用実施形態 1 7 . 疾患または障害が、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、または炎症性呼吸器疾患である、使用実施形態 9 、 1 2 または 1 3 のいずれか 1 つの使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 1 7 】

使用実施形態 1 8 . ミトコンドリア性疾患が、レット症候群、アルパーズ病 ; レーバー遺伝性視神経萎縮症 (L H O N) ; カーンズ・セイヤー症候群 (K S S) ; リー症候群 ; リー様症候群 ; 母系遺伝性リー症候群 (M I L S) ; ミトコンドリア枯渇症候群 (M D

50

S) ; ミトコンドリアDNA 枯渇症候群 (MDDS) ; ミトコンドリア脳筋症 ; 乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症 (MELAS) ; ラグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF) ; ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群 (MNGIE) ; ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性 (NARP) ; ピアソン症候群 ; 慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO) ; 優性視神経萎縮症 (DOA) ; 常染色体優性視神経萎縮症 (ADOA) ; ミトコンドリアミオパチー ; 心筋症 ; ミトコンドリア脳症 ; ミオクローヌステんかん ; 母系遺伝性糖尿病および難聴 (MIDD) ; 運動失調ニューロパチースペクトル ; 3 - メチルグルタコン酸酸性尿症 ; 感音性難聴 ; リー様症候群の神経放射線学的所見 (MEGDEL) ; SURF1 (複合体IV surfeit タンパク質欠損症に起因するCOX欠損リー症候群) ; 酸化的リン酸化障害 ; パース症候群 ; 致死性小児心筋症 (LIC) ; ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症 ; ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症 ; POLG突然変異 ; ピルビン酸酸化の乱れおよびATP + PCr 産生率を含む現在未解決の遺伝的欠陥による孤立または混合性OXPHOS欠乏症 ; POLG2突然変異 ; カルニチン - アシル - カルニチン欠乏症 ; カルニチン欠乏症 ; クレアチニン欠乏症症候群 ; 補酵素Q10欠損症 ; 複合体I欠損症 ; 複合体II欠損症 ; 複合体III欠損症 ; 複合体IV欠損症 ; 複合体V欠損症 ; 複合体V欠損症 ; 乳酸アシドーシス ; 脳幹および脊髄の障害と乳酸上昇とを伴う白質脳症 (LBSL) ; ルフト病 ; カルニチン バルミトイルトランスフェラーゼ (CPT IまたはCPT II) 欠損症 ; 短鎖アシル - CoAデヒドロゲナーゼ欠損症 (SCAD) ; 短鎖3 - ヒドロキシアセチル - CoAデヒドロゲナーゼ欠損症 (SCHAD) ; 中鎖アシル - CoAデヒドロゲナーゼ欠損症 (MCAD) ; 多種アシル - CoAデヒドロゲナーゼ欠損症 (MADD) ; 長鎖アシル - CoAデヒドロゲナーゼ欠損症 (LCAD) ; 超長鎖アシル - CoAデヒドロゲナーゼ欠損症 (VLCAD) ; 三機能性タンパク質 (TFP) 欠損症 ; およびグルタル酸尿症II型からなる群から選択される原発性ミトコンドリア性障害である、使用実施形態9、12または13のいずれか1つに記載の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0318】

使用実施形態19 . ミトコンドリア性疾患が、レット症候群 ; 優性視神経萎縮症 (DOA) ; 常染色体優性視神経萎縮症 (ADOA) ; 複合体I欠損症 ; レーバー遺伝性視神経症 (LHON) ; カーンズ・セイヤー症候群 (KSS) ; リー症候群 ; 乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症 (MELAS) ; ラグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん (MERRF) ; ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群 (MNGIE) ; ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性 (NARP) ; ピアソン症候群 ; および慢性進行性外眼筋麻痺 (CPEO) からなる群から選択される、使用実施形態18の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0319】

使用実施形態20 . ミトコンドリア性疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DM) ; ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) ; 筋緊張性ジストロフィー (BMD) ; 先天性ミオパチー ; 糖原貯蔵障害 ; 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) ; アルギニノコハク酸尿症 ; 自閉症スペクトル障害 (ASD) ; 皮膚の自己免疫疾患 (例えば、尋常性天疱瘡およびループス) ; メチルマロン酸およびプロピオン酸酸性尿症 ; プリンおよび/またはピリミジン合成の障害 ; 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) ; 先天性筋ジストロフィー ; コラーゲンVI筋ジストロフィー (例えば、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー、ベスレムミオパチー、眼咽頭遠位およびエメリ・ドレフュス型) ; デイジョージ症候群 ; および神経筋障害 (例えば、肢帯型筋ジストロフィー、炎症性ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース (CMT) ニューロパチーおよび薬物誘発性末梢神経障害) からなる群から選択される続発性ミトコンドリア性障害である、使用実施形態9、12または13のいずれか1つの使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0320】

使用実施形態21 . 別の治療剤を投与するステップをさらに含む、使用実施形態9 ~ 20のいずれか1つの使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

10

20

30

40

50

【0321】

使用実施形態22. 前記化合物(1)1モル当たりの水素原子の総数の1%以下が、²H同位体の形態である、使用実施形態1~21のいずれか1つの使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0322】

使用実施形態23. 前記化合物(1)または薬学的に許容されるその塩が、対象に、経口、口腔内、局所、皮膚上、皮下、経皮、筋肉内、非経口、眼、直腸、膺、吸入、頬側、舌下、または鼻腔内剤形で投与される、使用実施形態1~22のいずれか1つの使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0323】

使用実施形態24. 剤形が、経口剤形である、使用実施形態23の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0324】

使用実施形態25. 経口剤形が、固体である、使用実施形態24の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0325】

使用実施形態26. 経口固体剤形が、錠剤、カプセル剤、丸剤、または複数の顆粒剤である、使用実施形態25の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0326】

使用実施形態27. 経口剤形が、経口溶液剤または経口懸濁液剤である、使用実施形態24の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0327】

使用実施形態28. 治療有効量の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンを、それを必要とする患者への投与における使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩であって、方法が、

(i) 1日当たり、所定量の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を患者に投与するステップ；

(i i) (i) による投与の少なくとも5日後に、患者から血漿試料を得るステップ；

(i i i) (i i) で得られた血漿試料中の5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度を決定するステップ；

(i v) 1日当たり、式1：

【数11】

$$\text{新しい量(mg)} = \text{SD} \times \left(\frac{\text{CMT}}{\text{PC}} \right)$$

式1,

(式中、

SDは、(i) において患者に投与された化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の量(mg)であり；

CMTは、5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンのC_{min target}(ng/mL)であり；

C_{min target} = (目標AUC (ng * 時) / mL x 0 . 0341 ± 20%) - 104 ± 20% であり；

PCは、(i i i) で決定された5-[[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの血漿濃度(ng/mL)である)に従って決定した通りの再計算された量(ミリ

10

20

30

40

50

グラム)の化合物(1)または薬学的に許容されるその塩を、患者に投与するステップを含む、使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。一部の実施形態では、式1中、CMTまたは $C_{min\ target} = (\text{目標AUC}(\text{ng} \cdot \text{時}/\text{mL}) \times 0.0341 \pm 10\%) - 1104 \pm 10\%$ である。一部の実施形態では、式1中、CMTまたは $C_{min\ target} = (\text{目標AUC}(\text{ng} \cdot \text{時}/\text{mL}) \times 0.0341 \pm 5\%) - 1104 \pm 5\%$ である。一部の実施形態では、式1中、CMTまたは $C_{min\ target} = (\text{目標AUC}(\text{ng} \cdot \text{時}/\text{mL}) \times 0.0341) - 1104$ である。

【0328】

使用実施形態29. 血漿試料が、(i)による投与の少なくとも7日後に患者から得られる、使用実施形態28の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。 10

【0329】

使用実施形態30. 血漿試料が、(i)による投与の少なくとも10日後に患者から得られる、使用実施形態29の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0330】

使用実施形態31. 血漿試料が、(i)による投与の少なくとも14日後に患者から得られる、使用実施形態30の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0331】

使用実施形態32. 化合物(1)または薬学的に許容されるその塩が、(i)および(i v)において、患者に経口投与される、使用実施形態28~31のいずれか1つの使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。 20

【0332】

使用実施形態33. (i)および(i v)において、1日当たり、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩が、患者に投与される、使用実施形態28~32のいずれか1つの使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0333】

使用実施形態34. (i)において、1日当たり、約10~約500mgの5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩が、患者に投与され、目標AUCが約200 $\mu\text{g} \cdot \text{時}/\text{mL}$ である、使用実施形態33の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。 30

【0334】

使用実施形態35. (i)において、1日当たり、約50~約500mgの5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩が、患者に投与され、目標AUCが約200 $\mu\text{g} \cdot \text{時}/\text{mL}$ である、使用実施形態34の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0335】

使用実施形態36. (i v)において、1日当たり、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩が、患者に投与される、使用実施形態28または33~35の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。 40

【0336】

使用実施形態37. (i)および(i v)において、5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩が、1mL当たり約15mgの5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩を含む懸濁液として患者に投与される、使用実施形態28~32のいずれか1つ 50

の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0337】

使用実施形態38. 患者が、疾患または障害を有する、使用実施形態の28~37のいずれか1つの使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0338】

使用実施形態39. 前記患者において化合物(1)が5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンに代謝され、

(a)前記患者由来の血漿中の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの定常状態曲線下面積(AUC_{ss})が、約34μg・時/mL~約300μg・時/mLであるか;

10

(b)前記患者由来の血漿中の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度(C_{min,ss})が、約55~約9126ng/mLであるか;または

(c)前記患者由来の血漿中の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのAUC_{ss}が、約34μg・時/mL~約300μg・時/mLであり、かつ前記患者由来の血漿中の5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのC_{min,ss}が、約55~約9126ng/mLであり;

20

(i)のAUC_{ss}、(ii)のC_{min,ss}、または(c)のAUC_{ss}およびC_{min,ss}が、1日当たり、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩の前記患者への経口投与の少なくとも5日後に測定される、患者における疾患または障害の処置または予防における使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0339】

使用実施形態40. 5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのAUC_{ss}が、約100μg・時/mL~約300μg・時/mLである、使用実施形態39の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

30

【0340】

使用実施形態41. 5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのAUC_{ss}が、約150μg・時/mL~約250μg・時/mLである、使用実施形態40の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0341】

使用実施形態42. 5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのAUC_{ss}が、約175μg・時/mL~約225μg・時/mLである、使用実施形態41の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

40

【0342】

使用実施形態43. 5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのAUC_{ss}が、約200μg・時/mLである、使用実施形態42の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0343】

使用実施形態44. 5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンのC_{min,ss}が、約2306~約9126ng/mLである、使用実施形態39~43の使

50

用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0344】

使用実施形態45. 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min ss}$ が、約5000 ~ 約6500 ng/mLである、使用実施形態39 ~ 44の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0345】

使用実施形態46. 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min ss}$ が、約5500 ~ 約6000 ng/mLである、使用実施形態39 ~ 45の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

10

【0346】

使用実施形態47. 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル)ピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオンの $C_{min ss}$ が、約5716 ng/mLである、使用実施形態39 ~ 46の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0347】

使用実施形態48. AUC_{ss} 、 $C_{min ss}$ 、または AUC_{ss} および $C_{min ss}$ が、少なくとも7日後に測定される、使用実施形態39 ~ 47のいずれか1つの使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

20

【0348】

使用実施形態49. AUC_{ss} 、 $C_{min ss}$ 、または AUC_{ss} および $C_{min ss}$ が、少なくとも10日後に測定される、使用実施形態48の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0349】

使用実施形態50. AUC_{ss} 、 $C_{min ss}$ 、または AUC_{ss} および $C_{min ss}$ が、少なくとも14日後に測定される、使用実施形態49の使用のための、化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0350】

使用実施形態51. 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩が、それを必要とする患者に投与される、使用実施形態39 ~ 50のいずれか1つの化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

30

【0351】

使用実施形態52. 5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩が、1 mL当たり約15 mgの5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル]エトキシ]フェニル]メチル] - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン塩酸塩を含む懸濁液として患者に投与される、使用実施形態51の使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

40

【0352】

使用実施形態53. 疾患または障害が、中枢神経系疾患または障害、ミトコンドリア性疾患、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、ならびに炎症性呼吸器疾患からなる群から選択される、使用実施形態38 ~ 52のいずれか1つの使用のための化合物(1)または薬学的に許容されるその塩。

【0353】

使用実施形態54. 中枢神経系障害が、神経変性疾患、脳血管疾患、発作、てんかん、ウイルス性疾患、神経炎症性疾患、脳腫瘍、外傷性脳損傷、および稀な代謝疾患からなる

50

群から選択される、使用実施形態 5 3 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 5 4 】

使用実施形態 5 5 . 神経変性疾患が、白質ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、変性運動失調症、多系統萎縮症および運動ニューロン疾患からなる群から選択される、使用実施形態 5 4 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 5 5 】

使用実施形態 5 6 . 白質ジストロフィーが、副腎白質ジストロフィー (A L D または X - A L D) である、使用実施形態 5 5 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

10

【 0 3 5 6 】

使用実施形態 5 7 . 変性運動失調症が、フリードライヒ運動失調症である、使用実施形態 5 5 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 5 7 】

使用実施形態 5 8 . 運動ニューロン疾患が、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症 (P L S)、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症 (S M A)、ポリオ後症候群 (P P S) - マリー・トゥース疾患、ギラン・バレー症候群、および副腎脊髄ニューロパチー (A M N) からなる群から選択される、使用実施形態 5 5 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

20

【 0 3 5 8 】

使用実施形態 5 9 . 中枢神経系障害が、全脳虚血または局所的虚血、脳内出血、脳卒中、および血管性認知症からなる群から選択される脳血管疾患である、使用実施形態 5 4 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 5 9 】

使用実施形態 6 0 . 中枢神経系障害が、髄膜炎、脳炎、狂犬病、麻疹、流行性耳下腺炎、急性灰白髄炎、単純ヘルペス、および水痘帯状疱疹からなる群から選択される、ウイルス性疾患である、使用実施形態 5 4 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 6 0 】

使用実施形態 6 1 . 稀代謝性疾患が、有機酸血症、脂肪酸障害、および遺伝性ミトコンドリア障害からなる群から選択される、使用実施形態 5 4 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

30

【 0 3 6 1 】

使用実施形態 6 2 . 疾患または障害が、非アルコール性脂肪肝疾患 (N A F L D) または非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H) である、使用実施形態 5 3 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

【 0 3 6 2 】

使用実施形態 6 3 . 疾患または障害が、慢性肉芽腫障害、多嚢胞性卵巣症候群、甲状腺癌腫、甲状腺自己免疫性障害、下垂体腺腫、アテローム性動脈硬化症、高血圧、皮膚疾患、炎症性および自己免疫性疾患、または炎症性呼吸器疾患である、使用実施形態 5 3 の使用のための化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩。

40

【 0 3 6 3 】

使用実施形態 6 4 . ミトコンドリア性疾患が、レット症候群、アルパース病；レーバー遺伝性視神経萎縮症 (L H O N)；カーズ・セイヤー症候群 (K S S)；リー症候群；リー様症候群；母系遺伝性リー症候群 (M I L S)；ミトコンドリア枯渇症候群 (M D S)；ミトコンドリア D N A 枯渇症候群 (M D D S)；ミトコンドリア脳筋症；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症 (M E L A S)；ラッグドレッド線維を伴うミオクロームスτένかん (M E R R F)；ミトコンドリア神経胃腸脳症候群 (M N G I E)；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性 (N A R P)；

50

ピアソン症候群；慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）；優性視神経萎縮症（DOA）；常染色体優性視神経萎縮症（ADOA）；ミトコンドリアミオパチー；心筋症；ミトコンドリア脳症；ミオクローヌステんかん；母系遺伝性糖尿病および難聴（MIDD）；運動失調ニューロパチースペクトル；3-メチルグルタコン酸酸性尿症；感音性難聴；リー様症候群の神経放射線学的所見（MEGDEL）；SURF1（複合体IVsurfeitタンパク質欠損症に起因するCOX欠乏リー症候群）；酸化的リン酸化障害；バース症候群；致死性小児心筋症（LIC）；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；POLG突然変異；ピルビン酸酸化の乱れおよびATP+PCr産生率を含む現在未解決の遺伝的欠陥による孤立または混合性OXPHOS欠乏症；POLG2突然変異；カルニチン-アシル-カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチニン欠乏症症候群；補酵素Q10欠損症；複合体I欠損症；複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体IV欠損症；複合体V欠損症；乳酸アシドーシス；脳幹および脊髄の障害と乳酸上昇とを伴う白質脳症（LBSL）；ルフト病；カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（CPT IまたはCPT II）欠損症；短鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（SCAD）；短鎖3-ヒドロキシアセチル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（SCHAD）；中鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（MCAD）；多種アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（MADD）；長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（LCAD）；超長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症（VLCAD）；三機能性タンパク質（TFP）欠損症；ならびにグルタル酸尿症II型からなる群から選択される原発性ミトコンドリア障害である、使用実施形態53の使用のための化合物（1）または薬学的に許容されるその塩。

10

20

【0364】

使用実施形態65．ミトコンドリア性疾患が、レット症候群；優性視神経萎縮症（DOA）；常染色体優性視神経萎縮症（ADOA）；複合体I欠損症；レーバー遺伝性視神経症（LHON）；カーンズ・セイヤー症候群（KSS）；リー症候群；乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソードを伴うミトコンドリア脳筋症（MELAS）；ラッグドレッド線維を伴うミオクローヌステんかん（MERRF）；ミトコンドリア神経胃腸脳症症候群（MNGIE）；ニューロパチー、運動失調および網膜色素変性（NARP）；ピアソン症候群；ならびに慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）からなる群から選択される、使用実施形態64の使用のための化合物（1）または薬学的に許容されるその塩。

30

【0365】

使用実施形態66．ミトコンドリア性疾患が、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DM D）；ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）；筋緊張性ジストロフィー（BMD）；先天性ミオパチー；糖原貯蔵障害；球脊髄性筋萎縮症（SBMA）；アルギニノコハク酸尿症；自閉症スペクトル障害（ASD）；皮膚の自己免疫疾患（例えば、尋常性天疱瘡およびループス）；メチルマロン酸およびプロピオン酸酸性尿症；プリンおよび/またはピリミジン合成の障害；顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー（FSHD）；先天性筋ジストロフィー；コラーゲンVI筋ジストロフィー（例えば、ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィーおよびベスレムミオパチー）；ディジョージ症候群；ならびに神経筋障害（例えば、肢帯型筋ジストロフィー、炎症性ミオパチー、シャルコー・マリー・トゥース（CMT）ニューロパチーおよび薬物誘発性末梢神経障害）からなる群から選択される続発性ミトコンドリア障害である、使用実施形態53の使用のための化合物（1）または薬学的に許容されるその塩。

40

【0366】

使用実施形態67．有効量の化合物（1）または薬学的に許容されるその塩を含む経口剤形であって、前記有効量が、以下：

（a）約34 μ g \cdot 時/mL～約300 μ g \cdot 時/mLの、患者由来の血漿中の5-[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの定常状態曲線下面積（AUC_{ss}）；

50

(b) 約 55 ~ 約 9126 ng/mL の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの最小定常状態血漿薬物濃度 ($C_{min ss}$) ; または

(c) 約 34 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ ~ 約 300 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの AUC_{ss} 、および約 55 ~ 約 9126 ng/mL の、前記患者由来の血漿中の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオンの $C_{min ss}$

10

を提供し、

(i) の AUC_{ss} 、(ii) の $C_{min ss}$ 、または (c) の AUC_{ss} および $C_{min ss}$ が、1 日当たり、化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩の前記患者への経口投与の少なくとも 5 日後に測定される、経口剤形。

【 0 3 6 7 】

使用実施形態 68 . 約 10 ~ 約 500 mg の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を含む、使用実施形態 67 の経口剤形。

【 0 3 6 8 】

使用実施形態 69 . 約 50 ~ 約 500 mg の化合物 (1) または薬学的に許容されるその塩を含む、使用実施形態 67 または 68 の経口剤形。

20

【 0 3 6 9 】

使用実施形態 70 . 経口剤形が固体である、使用実施形態 67 ~ 69 のいずれか 1 つの経口剤形。

【 0 3 7 0 】

使用実施形態 71 . 経口固体剤形が錠剤、カプセル剤、丸剤、または複数の顆粒剤である、使用実施形態 70 の経口剤形。

【 0 3 7 1 】

使用実施形態 72 . 経口固体剤形が経口溶液剤または経口懸濁液剤である、使用実施形態 67 ~ 69 のいずれか 1 つの経口剤形。

【 実施例 】

30

【 0 3 7 2 】

本明細書に記載の処置または予防の方法および使用を、ここで、以下の実施例を参照してさらに詳述する。これらの実施例は、例示の目的でのみ提供され、本明細書に記載の実施形態は、これらの実施例に限定されるとは何ら解釈されない。むしろ、実施形態は、本明細書で提供される教示の結果として明らかになる任意のおよびすべての変形例を包含すると解釈されるべきである。

【 0 3 7 3 】

(実施例 1)

5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (M - I I I) の 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (M - I V) への代謝

40

5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (M - I I I) および 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (M - I V) の血漿薬物動態を、M - I I I の単回経口 (50 mg / kg) 用量投与後、雄性 C 5 7 B L / 6 マウスにおいて決定した。

【 0 3 7 4 】

9 匹の動物に、水 (0 . 5 % w / v) 中 0 . 1 % Tween 80 および 99 . 9 % NaCMC 中 M - I I I の懸濁製剤を 50 mg / kg 用量で経口投与した。投与した投薬

50

体積は、10 mL / kgであった。血液試料を、投薬前、0.25、0.5、1、2、4、8、12および24時間の時点で抗凝血剤としてK₂EDTA溶液を含有する標識したマイクロ遠心管中、各時点において3匹のマウスの組から収集した。血漿試料を、全血の遠心分離によって分離し、生体分析まで-70 ± 10 未満で保存した。すべての試料を、アセトニトリルを使用してタンパク質沈殿によって分析のために処理し、目的に適したLC-MS/MS法(M-IIIについてLLOQ = 2.46 ng/mLおよびM-IVについて2.49 ng/mL)で分析した。薬物動態パラメーターを、Phoenix WinNonlin(登録商標)(Version 6.3)の非コンパートメント分析ツールを使用して計算した。

【0375】

雄性C57BL/6マウスへのM-IIIの単回経口用量投与(用量: 50 mg/kg)後のM-IIIおよびM-IVの平均血漿濃度-時間プロファイルを図1に示す。図1に見られる通り、経口投与後、M-IIIはM-IVに代謝される。曝露(AUC)に関して、M-IVは、約75%の総曝露を示し、M-IIIは、約25%の総曝露を示す。

【0376】

(実施例2)

5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(M-III)および5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(M-IV)の血漿薬物動態を、M-IIIまたはMIN-102(5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩)のいずれかの単回経口(4.5 mg/kg)用量後、雄性C57BL/6マウスにおいて決定した。

【0377】

動物に、水(0.5% w/v)中0.1% Tween 80および99.9% NaCMC中M-IIIまたはMIN-102のいずれかの懸濁製剤を4.5 mg/kg用量で経口投与した。血液試料を、投薬前、0.25、0.5、1、2、4、8、12および24時間の時点で抗凝血剤としてK₂EDTA溶液を含有する標識したマイクロ遠心管中、各時点において3匹のマウスの組から収集した。血漿試料を、全血の遠心分離によって分離し、生体分析まで-70 ± 10 未満で保存した。すべての試料を、アセトニトリルを使用してタンパク質沈殿によって分析のために処理し、目的に適したLC-MS/MS法(M-IIIについてLLOQ = 2.46 ng/mLおよびM-IVについて2.49 ng/mL)で分析した。薬物動態パラメーターを、Phoenix WinNonlin(登録商標)(Version 6.3)の非コンパートメント分析ツールを使用して計算した。

【0378】

雄性マウスへのMIN-102またはM-IIIのいずれかの単回経口用量投与(用量: 4.5 mg/kg)後のM-IIIおよびM-IVの全身曝露(AUC)のパーセンテージを図2に示す。図2に見られる通り、経口投与後、M-IIIはM-IVに代謝され、M-IVはM-IIIに代謝される。曝露(AUC)に関して、MIN-102またはM-IIIのいずれかの投与後、M-IVは、約62および75%の総曝露を示し、M-IIIは、約38%および27%の総曝露を示す。

【0379】

(実施例3)

5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(M-III; M3)および5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(M-IV; M4)の血漿薬物動態を、M-IIIまたはMIN-102の単回経口(10 mg/kg)用量投与後、雄性Sprag

10

20

30

40

50

ue Dawleyにおいて決定した。

【0380】

6匹の動物に、0.1% Tween 80および99.9% CMC (RO水中0.5% w/v溶液)中M-IIIまたはMIN-102のいずれかの懸濁製剤を10mg/kgで経口投薬した。

【0381】

投与した投薬体積は、10mL/kgであった。血液試料(およそ60μL)を、0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、12および24時間(IV)、ならびに投薬前、0.25、0.5、1、2、4、8、12および24時間の時点で3匹のラットの後眼窩叢から収集した。試料を、抗凝血剤としてK₂EDTA溶液(20% K₂EDTA溶液)を含有する標識したマイクロチューブに収集した。血漿を、4±2、4000rpmで10分間遠心分離することによって血液から直ちに回収し、生体分析まで-70℃未満で保存した。

10

【0382】

ラット血漿試料中M-IIIおよびM-IVの濃度を、目的に適したLC-MS/MS法によって決定した。Phoenix WinNonlin(登録商標)(Version 6.3)の非コンパートメント分析モジュールを使用して、薬物動態パラメーターを評価した。ピーク血漿濃度(C_{max})およびピーク血漿濃度までの時間(T_{max})は、観察値であった。濃度時間曲線下面積(AUC_{last}およびAUC_{inf})は、線形台形法によって計算した。

20

【0383】

雄性ラットへのMIN-102またはM-IIIのいずれかの単回経口用量投与(用量:10mg/kg)後のM-IIIおよびM-IVの全身曝露(AUC)のパーセンテージを図3に示す。図3に見られる通り、経口投与後、M-IIIはM-IVに代謝され、M-IVはM-IIIに代謝される。曝露(AUC)に関して、MIN-102またはM-IIIのいずれかの投与後、M-IVは、約58%および48%の総曝露を示し、M-IIIは、約42%および53%の総曝露を示す。

【0384】

(実施例4)

ヒト対象における135mgおよび270mgの5-[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩の複数漸増用量(MAD)研究からのデータにより、経時的なクリアランスの変化が存在しなかったことを確認した。135mgの場合、平均AUC_{0-tau_{ss}}(%CV)(135μg・時/mL)(20)およびC_{max_{ss}}(%CV)(9488ng/mL)(17)を、8日目に定常状態において決定し、270mgの場合、平均AUC_{0-tau_{ss}}(%CV)(299μg・時/mL)(21)およびC_{max_{ss}}(%CV)(17200ng/mL)(18)を、8日目に定常状態において決定した。

30

【0385】

MAD研究からの8日目のデータは、図4に示される通り、C_{min_{ss}}およびAUC_{ss}が相関したことを示した。最良適合の線を記載する式は、効果を発揮するための目標AUC_{ss}(200μg・時/mL)と関連するC_{min_{ss}}が、5716ng/mLであることを示す。

40

【0386】

ヒトにおけるすべての漸増用量研究を通して、用量の増加は、AUCの増加と線形に関連する。クリアランスにおける対象間の変動のために、200μg・時/mLの目標AUC_{ss}を大幅には超えない開始用量を選択する必要がある。

【0387】

MAD研究からのPKデータを使用して、対象において毒性または有害事象を最も引き起こさないと考えられる開始用量を生成した。102~232μg・時/mLの間隔で、

50

167 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ SD 33の幾何平均AUC_{tau}を95%信頼度でもたすため、用量150 mgを選択した。この用量では、およそ75%の患者が200 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ 未満であり、240 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ を超える患者はいないと考えられる。

【0388】

2週間の投薬後、C_{min,ss} PK試料を、各患者から収集し、この結果を、式2：
【数12】

$$\text{新しい量(mg)} = 150 \times \left(\frac{5716}{\text{PC}} \right) \quad \text{式 2,}$$

10

(式中、PCは、5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの血漿濃度(ng / mL)である)

を使用し、5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩の用量を調整するために使用する。

【0389】

投薬懸濁液は、1 mL当たり15 mgの5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩であり、したがって、新しい用量は、ほぼ0.1 mLに丸められる。

20

【0390】

(実施例5)

ヒトへの5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの用量計算

【0391】

70 kgのヒトへの5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンまたは薬学的に許容される塩の好適な用量は、実施例1に記載の代謝研究から外挿した。マウスへの50 mg/kgの5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの投与後、AUC_{inf}は337 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ であった。

30

【0392】

用量曝露は線形であると推測できる。マウスにおける5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩の最小有効曝露は、130 $\mu\text{g} \cdot \text{時} / \text{mL}$ であり、これは、マウスへの50 mg/kgの5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン塩酸塩の投与に対応する。マウスにおいてこの曝露を達成する用量は、19 mg/kgである。

40

【0393】

ヒト等価用量(HED)は、19 mg/kg \times 0.08 = 1.52 mg/体重kgの通り計算できる。体重70 kgのヒトの場合、用量は100 mgになる。

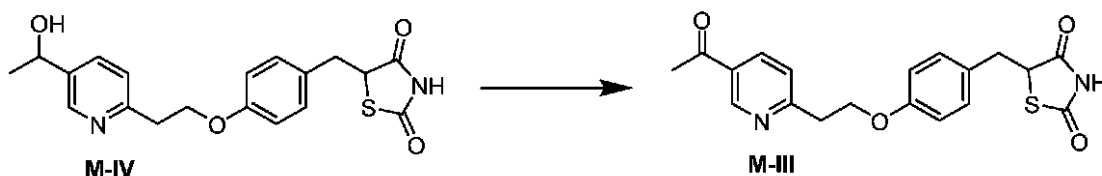
【0394】

(実施例6)

5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオンの合成

50

【化3】



出発化合物 5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (M - I V) は、WO 2 0 1 5 / 1 5 0 4 7 6 A 1 に記載の通り調製できる。

10

【0395】

5 - [[4 - [2 - [5 - アセチルピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (M - I I I) は、以下の通り、5 - [[4 - [2 - [5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル] エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 3 - チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン (M - I V) から調製できる。

【0396】

PCC (クロロクロム酸ピリジニウム) (641 mg、2.97 mmol、2 当量) を、THF (30 mL) 中化合物 M - I V (554 mg、1.49 mmol、1.0 当量) の溶液に添加し、得られた混合物を、室温で12時間撹拌した。TLCによって決定される通り、出発材料の消費後、反応混合物を冷却し、セライトパッドを通してろ過した。ろ液を、rotavaporで最小体積に濃縮し、濃縮物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL)、続いてブライン溶液(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)によって精製して、所望の化合物 M - I I I を白色固体として得た。

20

【0397】

^1H NMRスペクトルを、溶媒としてDMSO- d_6 を使用して、400 MHz Varian NMR分光計で記録した。

【0398】

化合物のLC-MS分析を、以下の方法により行った：

30

カラム：Agilent Zorbax 3.5 μm 、SB-C8 (4.6 x 75 mm) ; 波長：210 / 254 nm ; 流れ：1 mL / 分 ; 実行時間：7 分 ; 時間 & 移動相 - 勾配 (時間 (分) / B) : 0 / 5、3.5 / 90、5 / 90、5.5 / 5、7 / 5 [B : アセトニトリル ; A : ギ酸 (水中0.1%)] ; MASS : Agilent - single quad - multimode - APCI - ESI。

収率：349 mg (63%)。

ES-MS [M+H] $^+$: 371.1 ; t_R = 4.02 分 ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 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-Dからのピークとマージ), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.60 (s, 3H).

40

【0399】

(実施例7)

MIN-102のミトコンドリアピルビン酸キャリア(MPC)阻害活性の評価

BRET-アッセイ

MPCの活性、すなわち、MPC阻害活性(IC₅₀)をリアルタイムでモニタリングするために、BRETアッセイを使用して、Compan et al., Molecular Cell 59:491-501 (2015)に記載されている通り、適切なキメラタンパク質をHEK細胞にトランスフェクトした。

50

【0400】

MPCは、2つのサブユニット、MPC1およびMPC2で構成されるヘテロ二量体である。MPC1およびMPC2は、相互作用して活性キャリアを形成する。アッセイにおいて、MPC2を、R1uc8（ドナー）に縮合し、MPC1をVenus（アクセプター）に縮合した。これらのキメラタンパク質は、HEK細胞において安定に発現された。培養培地へのセレンテラジンの添加後、BRET活性を測定した。セレンテラジンは、細胞に進入し、ルシフェラーゼR1uc8と接触し、発光し、ドナーとアクセプターとの間の距離が100nm未満であるという条件で、アクセプターによる蛍光発光が活性化される。ドナーとアクセプターとの間の距離が100nmを超える場合、BRET活性は測定されない。BRET活性のレベルは、MPCの構造変化を反映し、キャリアが閉構造である場合には高く、キャリアが休止している場合には低く、MPCがピルビン酸を輸送している場合にはその中間である。この場合、BRET活性は、キャリアが休止している場合のBRET値（ドナーとアクセプターとの間の最大距離）と、閉じている場合のBRET値（ドナーとアクセプターとの間の最短距離）との平均値である。

10

【0401】

1nM～100μMの、試験化合物の各々の幅広い濃度範囲を使用した。試験化合物であるMIN-102およびピオグリタゾンの用量応答曲線を、図5に示す。

【0402】

各試験化合物について測定したBRET活性を、HEK細胞を、PBS中（休止状態）、および休止状態と閉鎖状態（UK5099により得た最大閉鎖）との間の中間値に対応するPBS+ピルビン酸中でインキュベートした場合に得られたBRET活性と比較した。以下の表1は、試験化合物であるMIN-1202、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンおよびUK5099について、上記のBRETアッセイにおいて得られたIC₅₀値を示す。

20

【表1】

表1

化合物	IC ₅₀
MIN-102	4.1 μM
ロシグリタゾン	2 μM
UK5099	17 nM
ピオグリタゾン	>100 μM

30

【0403】

MIN-102は、BRETアッセイにおいてMPC活性を阻害し、IC₅₀値は4.1μMであった。MIN-102の活性は、ロシグリタゾンの活性（IC₅₀=2μM）よりもわずかに低い。従って、MIN-102は、4.1μMのIC₅₀を有するMPC阻害剤であり、一方ピオグリタゾンは、100μMを超えるIC₅₀値を有するMPCを阻害しない。

40

【0404】

ミトコンドリア呼吸

MIN-102が、ピルビン酸媒介性ミトコンドリア呼吸に対する何らかの効果を有するかを決定するために、細胞外フラックスアナライザー Seahorseを、Compandraに記載の通りに使用した。Seahorse実験を、以下の細胞系：HeLa（子宮頸がん細胞）、A549（肺がん細胞）、野生型MDA MB 231およびMPC2を欠失させMPCを不活性化させたMDA MB 231（MDA MB 231 KO）で実施

50

した。MDA MB 231細胞は、上皮乳がん細胞である。細胞を、37℃で1時間、化合物の上昇濃度でインキュベートした後、酸素消費速度(OCR)を測定した。Seahorseアナライザーにより、1 μM CCCPによる脱分極時に測定される基底および最大呼吸の測定が可能になる。結果を図4および図5に示す。

【0405】

n = 3の代表的な実験におけるHeLa細胞(図4A)およびA549細胞(図4B)におけるMIN-102の、酸素消費速度(OCR)に対する効果。OCR値は、PBS単独でのOCRに対する異なる濃度の化合物の存在下でのOCRの比として表す。両方の細胞系におけるIC₅₀は、およそ5 μMであった。

【0406】

図5は、MIN-102の野生型MDA MB 231細胞(図5A)およびMDA MB 231 KO細胞(図5B)に対する効果を示している。KO細胞は、MPC2遺伝子を欠失されており、従って、MPC活性を示さない。上部パネルは、野生型(WT)またはKO細胞系のいずれかの代表的実験を示す。下部パネルは、3つの異なる実験における最大OCRの平均値を示す。OCR値は、PBS単独でのOCRに対する異なる濃度の試験化合物の存在下でのOCRの比として表す。

【0407】

結論

MIN-102は、4.1 μMのIC₅₀値でMPC活性を阻害し、MPC依存方式で酸素消費を阻害する。実際、MIN-102は、MPCの活性が遺伝的に欠失されている場合は酸素消費を阻害せず、MIN-102がMPCの特異的阻害剤であることを裏付けている。MPCに対するMIN-102の阻害活性は、MPCの強力な化合物阻害剤であるUK5099の活性(IC₅₀ = 17 nM)と比較して低く、ロシグリタゾンの活性(IC₅₀ = 2 μM)よりもわずかに低いが、同じ範囲内である。MIN-102は、ピオグリタゾンよりもはるかににより強力である。

【0408】

この結果に基づき、MIN-102は、エネルギー要件が修正された疾患について、ピオグリタゾンよりもずっと良好な処置を提供すると結論することができる。

【0409】

(実施例8)

MIN-102による血漿中アディポネクチンレベルの大幅な増大

ミトコンドリアの機能は、脂肪細胞中でのアディポネクチン合成と関連しており、脂肪組織中でのミトコンドリア機能不全は、肥満における血漿アディポネクチンレベルの低下を説明し得る。ミトコンドリア機能不全は、ERストレス、JNKおよびATF3が関与する一連のメカニズムを活性化して、アディポネクチン合成を減少する。Eun Hee Koh et al., Diabetes 56(12):2973-2981 (2007)を参照されたい。さらに、肝アディポネクチン受容体は、NASH患者において縮小し、野生型動物と比較してアディポネクチンノックアウトマウスはより頻繁に肝線維症を発症し、一方、アディポネクチンのアデノウイルス媒介性過剰発現により、野生型マウスにおいて肝損傷が改善される(例えば、Kamada et al., Gastroenterology 125:1796-1807 (2003)を参照されたい)。

【0410】

アディポネクチンに対するMIN-102の効果の評価を、PPARガンマ結合の測定によりSprague Dawley野生型ラットにおいて実施した。ラットを、54 mg / Kg / 日で上昇用量のMIN-102により7日間処置した。最後のMIN-102投与の1時間後に血漿を得た。アディポネクチンレベルをELISAによって測定した。結果は、n = 8の平均 ± 平均の標準誤差として表した。データを、Kruskal-Wallis、続いてDunn事後検定によって、ピヒクル群に対して分析した(* ** *、p < 0.0001)。

【0411】

図8に示される通り、MIN-102処置により、アディポネクチンのレベルが大幅に

10

20

30

40

50

増加した。したがって、これらのデータに基づき、MIN-102処置によりアディポネクチンのレベルが大幅に増加したことから、MIN-102はまた、ミトコンドリア性疾患を患う患者において観察されるアディポネクチンの欠乏を正し得ると結論づけることができる。

【0412】

(実施例9)

メチオニンコリン欠乏食餌マウスにおけるMIN-102の効果

MIN-102の予防効果を、7週間メチオニンコリン欠乏(MCD)食NASHマウスモデルにおいて評価した(Verdelho Machadoら)。順化期間後、C57BL6/J雄性マウス(n=20)を秤量し、体重に基づいて2つの均質な処置群(n=10/群)に無作為化し、MCD食を与え、ビヒクルまたはMIN-102により7週間、BID経口処置した。

10

【0413】

MIN-102を、経管栄養により経口で62.5mg/kg BIDで投薬した。

【0414】

C57BL6/Jマウスが、MCD食を給餌される場合、マウスは、血漿アラニントランスアミナーゼ(ALT)/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)のレベルの増大を伴って、急速に脂肪肝、炎症および線維症を発症する。

【0415】

材料および方法

順化期間後、C57BL6/J雄性マウス(n=20)を秤量し、体重に基づいて2つの均質な処置群(n=10/群)に無作為化し、MCD食を与え、ビヒクルまたはMIN-102(125mg/kg/日)により7週間、BID経口処置した。体重を、実験フェーズの終了まで、週に3回測定した。

20

【0416】

食餌/処置の7週目に、マウスを秤量し、朝の午前08:00頃に処置し、次いで、午後1:00頃に採血(最大体積/EDTA)した。次いで、血漿を直ちに単離し、血漿ALTおよびASTのアッセイまで-80で保存した。血漿体積残余は、最終の追加分析のために-80で保存した。

【0417】

血液採取後、マウスを、イソフルラン麻酔下で頸椎脱臼により殺させ、滅菌塩水により失血させた。

30

【0418】

以下の表1に記載の基準を使用して、NAFLDスコアリングシステム(NAS)をKleinerら(Hepatology. 41(6):1313-1321 (2005))から適合させた。

40

50

【表 2】

表 2

NAFLD スコアリングシステム(「NAS」)

スコア	脂肪症	炎症	線維症	肝細胞風船化
0	<5%の肝実質	病巣なし	なし	なし
1	5~33%の肝実質	<20倍視野で 2つの病巣	ゾーン3および/または 類洞周囲線維症	1つの病巣当たり3つ 未満の肝実質細胞を 含む最小~軽度病巣
2	34~66%の肝実質	20倍視野で 2~4つの病巣	グレード1および 門脈線維症として	1つの病巣当たり3つを 超える超の肝実質細胞 を含む中等度多病巣
3	>66%の肝実質	>20倍視野 で4つの病巣	グレード2および 架橋性線維症	多数の肝実質 細胞を含む 顕著な多病巣
4	非該当	非該当	肝硬変	非該当

10

20

【0419】

脂肪肉芽腫、好酸球体、メガミトコンドリアおよび色素沈着マクロファージなどの、ヒト臨床例で記載され、Kleinerらによって公開されたNASスコアリングシステムにおいて元々報告されるいくつかの他の病理組織学的観察は、この動物研究では観察されなかった。従って、上記のスコアリングシステムにおいてそれらは含まないことを選択した。個々のマウスNAS総スコアは、各動物について、(1)肝細胞脂肪症、(2)肝臓炎、(3)小葉線維症、および(4)肝細胞風船化のスコアを合計することによって計算した。

30

【0420】

結果

予測されたように、MCD食下のマウスは、実質的な体重減少を示した。しかしながら、MIN-102で処置されたマウスは、14日目~50日目にそれほど重度ではない体重減少を示し、30日目~50日目の間に有意差をもたらした。

【0421】

また、予測されたように、MCD食は、処置の終了時、非常に高いALTおよびAST血漿レベル(それぞれ480U/Lおよび455U/Lの平均値)をもたらした。MIN-102での処置は実質的に、血漿ALTおよびASTレベルの両方において、それぞれ78%および55%低減した(いずれも $p < 0.01$ 対ビヒクル)。

40

【0422】

MIN-102により処置されたマウスは、肝臓コレステロールレベルの変化を示さなかったが、92%の肝臓トリグリセリドレベルの劇的な低減を示した($p < 0.001$ 対ビヒクル)。

【0423】

脂肪肝、炎症、線維症、および肝細胞風船化についてNAFLDスコアリングシステム(NAS)のために組織学分析を実施した(オイルレッドO、H&Eおよびシリウスレッド染色)。

【0424】

平均NAS群スコアは、ビヒクルおよびMIN-102においてそれぞれ 3.40 ± 0

50

. 3 および 0.44 ± 0.1 であった ($p < 0.001$ 対ビヒクル)。NASスコアの強い低減は、鈍い脂肪肝スコア ($p < 0.001$ 対ビヒクル) と関連し、これは、ビヒクルと比較して極度に低いオイルレッドO染色% ($p < 0.001$) および炎症の全消失によって確認された。

【0425】

まとめると、本研究は、MIN-102により処置されたMCDマウスにおける脂肪肝および炎症の著しい低減を実証する。

【0426】

(実施例10)

イヌにおける5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(M-IIIまたはM3)の血漿薬物動態

10

5-[[4-[2-[5-アセチルピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(M-III; M3) および5-[[4-[2-[5-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル]エトキシ]フェニル]メチル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(M-IV; M4)の血漿薬物動態を、M3またはMIN-102のいずれかの単回経口(3mg/kg)用量投与後、雄性ビーグル犬において決定した。

【0427】

6匹の動物に、0.1% Tween 80 および99.9% CMC (RO水中水性カルボキシメチルセルロース0.5% w/v溶液) 中M-IIIまたはMIN-102のいずれかの懸濁製剤を3mg/kgで経口投薬した。血液試料(0.5ml)を、投薬前、0.5、1、2、4、6および24時間の時点でイヌの伏在または頭部または頭部血管から収集した。試料を、抗凝剤としてK2EDTA溶液(20% K2EDTA溶液)を含有する標識したマイクロチューブに収集した。血漿を、4000rpmで10分間遠心分離することによって血液から直ちに回収し、生体分析まで-70℃未満で保存した。

20

【0428】

イヌ血漿試料中M3およびM-IVの濃度を、目的に適したLC-MS/MS法によって決定した。Phoenix WinNonlin(登録商標)(Version 6.3)の非コンパートメント分析モジュールを使用して、薬物動態パラメーターを評価した。ピーク血漿濃度(Cmax)およびピーク血漿濃度までの時間(Tmax)は、59観察値であった。濃度時間曲線下面積(AUClastおよびAUCinf)は、線形台形法によって計算した。

30

【0429】

雄性イヌへのM3またはMIN-102のいずれかの単回経口用量投与(用量: 3mg/kg)後のM3およびM-IVの全身曝露(AUC)のパーセンテージをそれぞれ図9に示す。図9に見られる通り、経口投与後、M3はM-IV(図中、MIN-102と標識)に代謝され、MIN-102はM3に代謝される。曝露(AUC)に関して、MIN-102またはM3のいずれかの投与後、M-IV(図中、MIN-102と標識)は、約92%および84%の総曝露を示し、M3は、約8%および16%の総曝露を示す。

40

【0430】

(実施例11)

MDCKII単層アッセイの例

試験システム

単層アッセイは、親およびMDR1トランスフェクトMDCKII細胞単層を使用して実施した。MDCKIIおよびMDCKII-MDR1細胞を、細胞培養フラスコ中空気: CO₂ 95:5の雰囲気下、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ で、10%(v/v)ウシ胎児血清(FBS)を添加した4.5g/Lグルコース(DMEM)を含むダルベッコ変法イーグル培地中で培養した後、24トランスウェルインサートに播種した。トランスフェクトおよび親MDCKII細胞を、頂端側で1ウェル当たり400μL培地を含むインサートで、および

50

基底側で全24ウェルについて単一ウェルレシーバートレイ中25mLで、96時間培養した。培地を、実験の24時間前に交換した。各ウェルの経上皮電気抵抗(TEER)を測定して、実験前の単層のコンフルエンスを確認した。浸透インキュベーションを、ハルク緩衝塩溶液(HBSS)中、 37 ± 1 で実施した。ルシファーイエロー(LY)の頂端から基底への浸透度を、低浸透度対照として評価し、アンチピリンを高浸透度化合物として評価した。LYはまた、M-IIIの単層完全性に対する影響を評価するために、M-III(最高試験濃度、 $100 \mu\text{M}$)の存在下でインキュベートした。LY試料を、以下の励起485nm、発光520nmの波長で蛍光を測定することによって分析した一方、アンチピリン試料は、LC-MS/MSで分析した。

【0431】

別の追跡として、MDCKII-MDR1基質実験を、 $10 \mu\text{M}$ M-IIIで繰り返した。M-IIIおよびM-IVの量は、インキュベーション時間の終了時点で決定した。さらに、アッセイの終了時点で、細胞を含むフィルターインサートを取り出し、MeOH:H₂O(2:1)に浸漬した。

【0432】

結果

上の試験の結果は、図10に示されており、これは、細胞系MDCKII-MDR1およびMDCKII-Mockの両方におけるM-IIIの120分の投与後のM-IIIの浸透度を示す。M-IIIの回収率は、M-III(MIN-102またはM-IVの主代謝物質)のM-IVへの予想外の変換に起因して、低かった(30~60%)。両方の化合物のパーセンテージはいずれも、総回収率($100\% \pm 20\%$)に達した。

【0433】

ここで、本開示は完全に記載され、本開示が、本発明またはその任意の実施形態の範囲に影響することなく、条件、製法および他のパラメーターの広い等価な範囲内で実施できることが当業者によって理解される。

【0434】

本開示の他の実施形態は、本明細書の考察および本明細書で開示される本発明の実施から当業者に明らかとなる。本明細書および実施例は、単なる例示であると考えられ、本発明の真の範囲および趣旨は、以下の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

【0435】

本明細書で引用されるすべての特許、特許出願および刊行物は、すべて、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【 図面 】

【 図 1 】

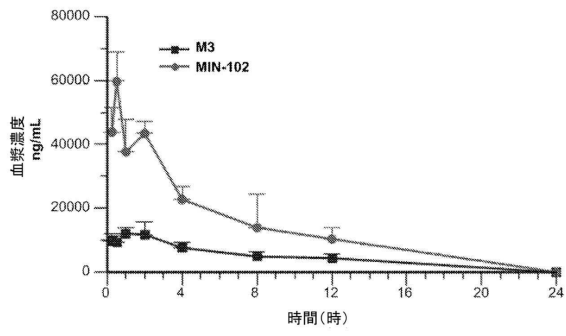


FIG. 1

【 図 2 】

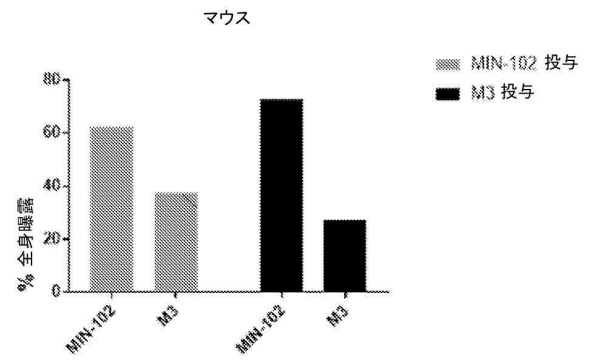


FIG. 2

10

【 図 3 】

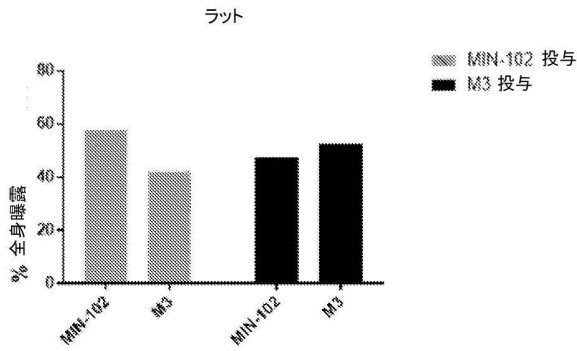


FIG. 3

【 図 4 】

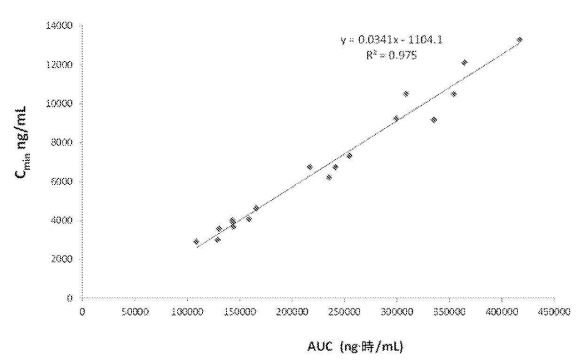


FIG. 4

20

30

40

50

【 図 5 】

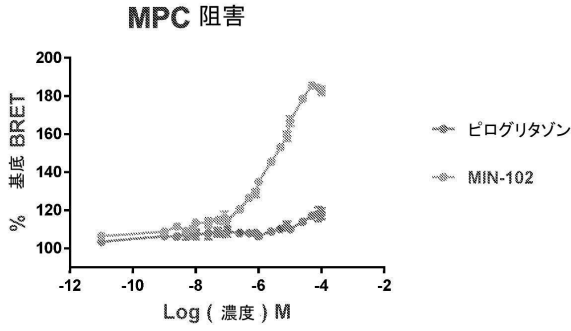


FIG. 5

【 図 6 A 】

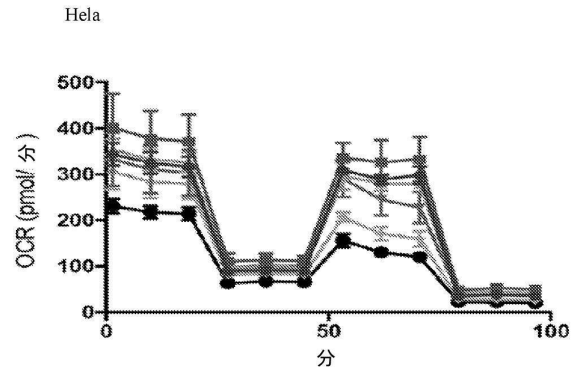


FIG. 6A

10

【 図 6 B 】

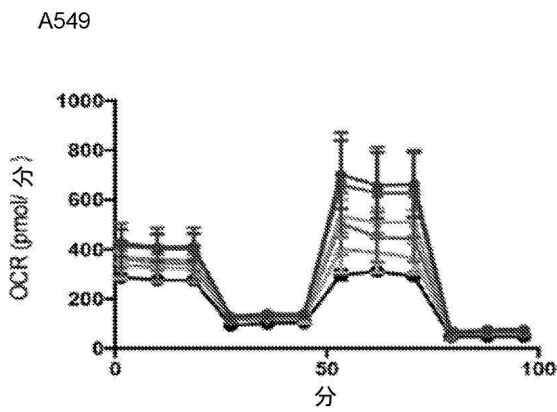


FIG. 6B

【 図 7 A 】

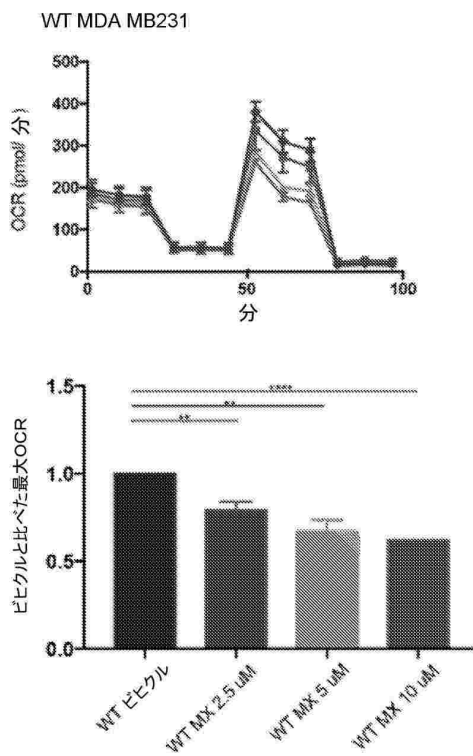


FIG. 7A

20

30

40

50

【 図 7 B 】

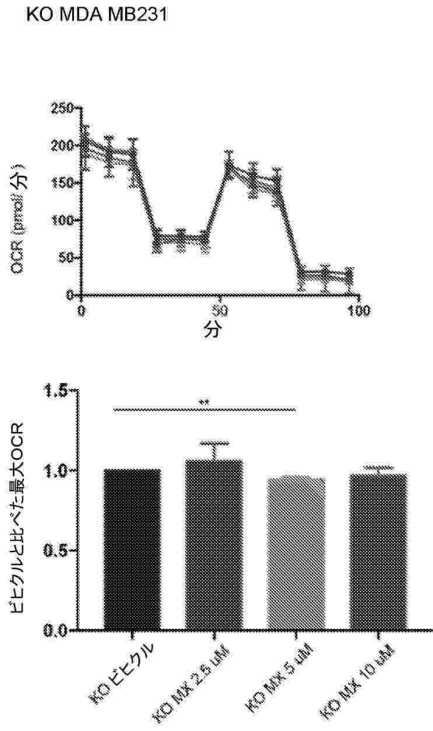


FIG. 7B

【 図 8 】

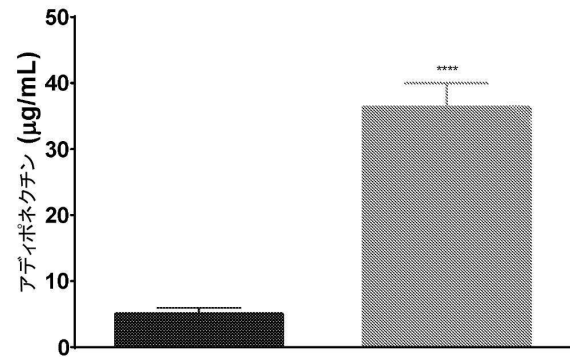


FIG. 8

【 図 9 】

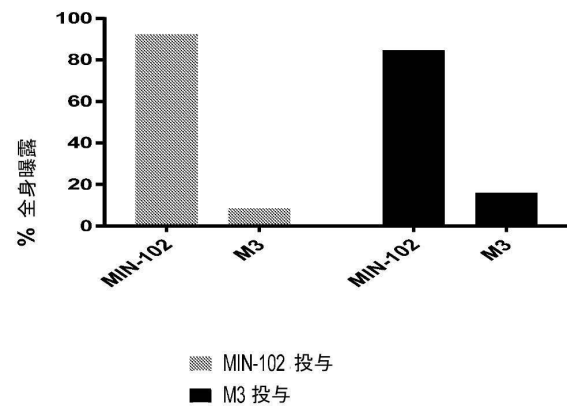


FIG. 9

【 図 10 】

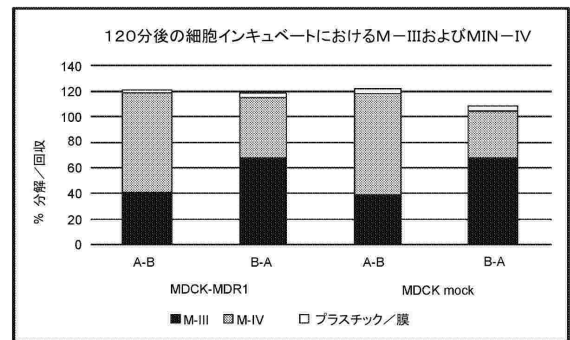


FIG. 10

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
			A 6 1 P	27/16	

弁護士 山本 健策

(72)発明者

マルティネル ペデモンテ, マルク

スペイン国 エ - 0 8 3 0 2 バルセロナ, マタロ, アウベ. エルネスト リュク 3 2, ミノ
リックス セラピューティクス エセ.エレ. 氣付

(72)発明者

ビスクエタ ラランサ, マリア ピラール

スペイン国 エ - 0 8 3 0 2 バルセロナ, マタロ, アウベ. エルネスト リュク 3 2, ミノ
リックス セラピューティクス エセ.エレ. 氣付

(72)発明者

トラベル ロペス, エステファニア

スペイン国 エ - 0 8 3 0 2 バルセロナ, マタロ, アウベ. エルネスト リュク 3 2, ミノ
リックス セラピューティクス エセ.エレ. 氣付

(72)発明者

ガルシア コラソ, アナ マリア

スペイン国 エ - 0 8 3 0 2 バルセロナ, マタロ, アウベ. エルネスト リュク 3 2, ミノ
リックス セラピューティクス エセ.エレ. 氣付

(72)発明者

ペレス デ ラ クルス モレノ, マリア アンヘレス

スペイン国 2 8 2 2 1 マドリード, マハダオンダ, カレテラ デル プランチオ 1 0 0 2 ベー

審査官

田澤 俊樹

(56)参考文献

特表 2 0 1 6 - 5 1 3 7 1 9 (J P , A)

特表 2 0 1 7 - 5 1 1 3 3 9 (J P , A)

特表 2 0 0 4 - 5 1 8 6 5 2 (J P , A)

M. Kawaguchi-Suzuki et al. , Concentration-dependent response to pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis , Alimentary Pharmacology & Therapeutics , 2017年 , Vol.46 , p.56-61 , <https://doi.org/10.1111/apt.14111>

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

4 5 / 0 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T

N)